

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 100 mg pembrolizumaba (*pembrolizumab*).

Katrs koncentrāta ml satur 25 mg pembrolizumaba.

Pembrolizumabs ir humanizēta monoklonāla anti-programmēta šūnu nāves-1 (PD-1) antivielas (IgG4/kappa izotipa ar stabilizējošas secības izmaiņām Fc reģionā), kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, pH 5,2 – 5,8.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts lietošanai progresējošas (nerezecējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts adjuvantai terapijai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar IIB, IIC vai III stadijas melanomu, kuriem veikta pilnīga rezekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšņu plaušu vēzis (NSŠPV)

KEYTRUDA kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju neoadjuvantā terapijā un pēc tam monoterapijas veidā adjuvantā terapijā ir indicēts rezecējama nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušajiem ar augstu recidīva risku (atlasas kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts nesīkšņu plaušu vēža adjuvantai terapijai pieaugušajiem, kuriem ir augsts recidīva risks pēc pilnīgas audzēja rezekcijas un platīna grupas līdzekli saturošas ķīmijterapijas (atlasas kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts kā pirmās izvēles terapija metastātiska nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar audzēja īpatsvara novērtējuma punktu skaitu (*tumour proportion score, TPS*) $\geq 50\%$ bez EGFR vai ALK pozitīvām audzēju mutācijām.

KEYTRUDA kombinācijā ar pemetreksedu un platīnu saturošu ķīmijterapiju indicēts kā pirmās izvēles terapija metastātiska neplakanšūnu nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuru audzējiem nav EGFR vai ALK pozitīvu mutāciju.

KEYTRUDA kombinācijā ar karboplatīnu un vai nu paklitakselu, vai nab-paklitakselu indicēts kā pirmās izvēles terapija metastātiska plakanšūnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušajiem.

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža terapijai pieaugušajiem, kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar TPS $\geq 1\%$ un kuri ir saņēmuši vismaz vienu ķīmijterapijas kursu. Pacienti ar EGFR vai ALK pozitīvām audzēju mutācijām pirms KEYTRUDA lietošanas arī vajadzētu saņemt mērķētu terapiju.

Ļaundabīga pleiras mezotelioma (LPM)

KEYTRUDA kombinācijā ar pemetreksedu un platīnu saturošu ķīmijterapiju indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušajiem ar nerezecējamu neepitelioīdu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu.

Klasiskā Hodžkina limfoma (kHL)

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 3 gadu vecuma recidivējošas vai refraktāras klasiskās Hodžkina limfomas ārstēšanai pēc nesekmīgas terapijas, veicot autologu cilmes šūnu transplantāciju (*ASCT; autologous stem cell transplant*) vai pēc vismaz divu iepriekšēju terapijas shēmu izmantošanas, kad ārstēšanai nav iespējams izmantot *ASCT*.

Urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinoma

KEYTRUDA kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija nerezecējamas vai metastātiskas urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai pieaugušajiem.

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš ir saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai pieaugušajiem, kuri nav piemēroti cisplatīnu saturošai ķīmijterapijai un kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar kombinēto pozitīvo vērtējumu (*combined positive score, CPS*) ≥ 10 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis (GKPŠV)

KEYTRUDA monoterapijas veidā vai kombinācijā ar platīna grupas līdzekli un 5-fluoruracilu (5-FU) saturošu ķīmijterapiju kā pirmās izvēles līdzeklis indicēts metastātiska vai nerezecējama atkārtota galvas un kakla plakanšūnu vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 1 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts kā terapija atkārtota vai metastātiska galvas un kakla plakanšūnu vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar TPS $\geq 50\%$, un tie ir progresējuši platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

KEYTRUDA kombinācijā ar aksitinibu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušajiem progresējošas nieru šūnu karcinomas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

KEYTRUDA kombinācijā ar lenvatinibu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušajiem progresējošas nieru šūnu karcinomas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts adjuvantai terapijai pieaugušajiem ar nieru šūnu karcinomu ar paaugstinātu recidīva risku pēc nefrektomijas vai pēc nefrektomijas un metastātisku bojājumu rezekcijas (atlasēs kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

Vēža formas, kam raksturīga augsta mikrosatelītu nestabilitāte (MSI-H) vai neatbilstības labošanas deficīts (dMMR)

Kolorektālais vēzis (KRV)

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts kolorektāla vēža ar MSI-H vai dMMR ārstēšanai šādos gadījumos:

- metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijai;
- nerezecējama vai metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai pēc kombinētas terapijas uz fluorpirimidīna atvasinājumu bāzes.

Nekolorektālas vēža formas

KEYTRUDA monoterapijas veidā ir indicēts MSI-H vai dMMR vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam ir:

- progresējoša vai recidivējoša endometrija karcinoma, kas progresējusi laikā, kad pacients ir saņēmis jebkādu terapiju uz platīna savienojumu bāzes, vai arī vēlāk, un kad pacients nav izārstējošas operācijas vai staru terapijas kandidāts;
- nerezecējams vai metastātisks kuņģa, tievās zarnas vai žultsceļu vēzis, kas progresējis vismaz viena jau saņemta ārstēšanas kursa laikā vai vēlāk.

Barības vada karcinoma

KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju uz platīna un fluorpirimidīnu atvasinājumu bāzes ir indicēts lokāli progresējošas nerezecējamas vai metastātiskas barības vada karcinomas pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 10 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīskārši negatīvs krūts vēzis (TNKV)

KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju neoadjuvantās terapijas ietvaros, un turpmāk, pēc ķirurģiskās ārstēšanas, monoterapijā adjuvantās terapijas ietvaros ir indicēts lokāli progresējoša vai agrīnas stadijas trīskārši negatīva krūts vēža ārstēšanai pieaugušajiem ar augstu slimības recidīva risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju ir indicēts lokāli recidivējoša, nerezecējama vai metastātiska, trīskārši negatīva krūts vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 10 un kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Endometrija karcinoma (EK)

KEYTRUDA kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir indicēts primāri progresējošas vai recidivējošas endometrija karcinomas pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem, kuri ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

KEYTRUDA kombinācijā ar lenvatinību ir indicēts progresējošas vai recidivējošas endometrija karcinomas ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem platīnu saturošu zāļu lietošanas laikā vai pēc tās pabeigšanas slimība ir progresējusi un kuri nav ķirurģiskas ārstēšanas vai staru terapijas kandidāti.

Dzemdes kakla vēzis

KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijstaruterapiju (ārējo apstarošanu, pēc tās veicot brahiterapiju) ir indicēts lokāli progresējoša, III – IVA stadijas pēc FIGO 2014 klasifikācijas dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav saņēmuši definitīvu terapiju.

KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju ar bevacizumabu vai bez tā ir indicēts persistējoša, recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušajiem, kuru audzējiem ir raksturīga PD-L1 ekspresija ar CPS ≥ 1 .

Kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) adenokarcinoma

KEYTRUDA kombinācijā ar trastuzumabu, fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku HER-2 pozitīvu kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma adenokarcinomu, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku HER-2 negatīvu kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma adenokarcinomu, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 1 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Žultsceļu karcinoma (ŽCK)

KEYTRUDA kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku žultsceļu karcinomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

PD-L1 testēšana

Ja indikācijā norādīts, pacientu atlase ārstēšanai ar Keytruda, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, jāapstiprina, izmantojot validētu testēšanas metodi (skatīt 4.1., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

MSI/MMR testēšana

Ja tas atbilst indikācijai, KEYTRUDA terapijai piemērotu pacientu atlases rezultāti, pamatojoties uz MSI-H/dMMR vēža statusu, jāapstiprina, izmantojot validētu testēšanas metodi (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

KEYTRUDA pieaugušajiem ieteicamā deva ir vai nu 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai 400 mg ik pēc 6 nedēļām, ko ievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

KEYTRUDA monoterapijai ieteicamā deva pediatriem pacientiem no 3 gadu vecuma, kuriem ir kHL, vai melanomas pacientiem no 12 gadu vecuma ir 2 mg/kg ķermeņa masas (ķ. M.) (ne vairāk kā 200 mg) ik pēc 3 nedēļām 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Ja jāizmanto kombinācijas, skatīt vienlaikus lietojamo līdzekļu zāļu aprakstus (ZA).

Pacienti ar KEYTRUDA jāārstē līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai (un ne ilgāk kā norādīts par ārstēšanu attiecīgās indikācijas gadījumos). Ir novērotas atipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnēji pārejoša audzēja izmēra palielināšanās vai mazu jaunu bojājumu parādīšanās dažu pirmo mēnešu laikā ar pēc tam sekojošu audzēja samazināšanos). Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem pierādījumiem par slimības progresēšanu ieteicams ārstēšanu turpināt līdz slimības progresēšanas apstiprināšanai.

Melanomas, NSŠPV vai NŠK adjuvantās terapijas gadījumā KEYTRUDA jālieto līdz slimības recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai nepārsniedzot viena gada periodu.

Rezecējama NSSPV neoadjuvantai un adjuvantai terapijai neoadjuvantā terapijā lietots KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem jālieto kā četras 200 mg devas ik pēc 3 nedēļām vai kā divas 400 mg devas ik pēc 6 nedēļām, vai līdz brīdim, kad slimība progresē un nav iespējama ārstējoša ķirurģiska operācija vai rodas nepieņemama toksicitāte, bet turpmāk KEYTRUDA adjuvantā monoterapijā jālieto kā trīspadsmit 200 mg devas ik pēc 3 nedēļām vai septiņas 400 mg devas ik pēc 6 nedēļām, vai līdz brīdim, kad rodas slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte. Ja slimība progresē tā, ka ārstējoša ķirurģiska operācija vairs nav iespējama, vai neoadjuvantas kombinētās KEYTRUDA un ķīmijterapijas laikā rodas nepieņemama toksicitāte, KEYTRUDA adjuvantu monoterapiju pacientam lietot nedrīkst.

TNKV neoadjuvantai un adjuvantai terapijai neoadjuvantā terapijā lietots KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju jālieto kā astoņas 200 mg devas ik pēc 3 nedēļām vai kā četras 400 mg devas ik pēc 6 nedēļām vai līdz brīdim, kad slimība progresē un nav iespējama ārstējoša ķirurģiska operācija vai rodas nepieņemama toksicitāte, bet turpmāk KEYTRUDA adjuvantā monoterapijā jālieto kā deviņas 200 mg devas ik pēc 3 nedēļām vai piecas 400 mg devas ik pēc 6 nedēļām vai līdz brīdim, kad rodas slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte. Ja slimība progresē tā, ka ārstējoša ķirurģiska operācija vairs nav iespējama, vai neoadjuvantā terapijā lietota KEYTRUDA un ķīmijterapijas kombinētās terapijas laikā rodas nepieņemama toksicitāte, KEYTRUDA adjuvantu monoterapiju pacientam lietot nedrīkst.

Pacientiem, kuriem ir lokāli progresējošs dzemdes kakla vēzis, terapijā jālieto KEYTRUDA vienlaicīgi izmantojot ķīmijstaruterapiju, bet turpmāk jālieto KEYTRUDA monoterapijā. KEYTRUDA var ievadīt pa 200 mg ik pēc trim nedēļām vai pa 400 mg ik pēc sešām nedēļām līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus.

Devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

KEYTRUDA devas samazināšana nav ieteicama. Lai novērstu blakusparādības, KEYTRUDA devas ir jāizlaiž vai lietošana pilnībā jāpārtrauc, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par ārstēšanas ar KEYTRUDA pielāgošanu

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Ārstēšanas pielāgošana
Pneimonīts	2. smaguma pakāpe	Devu izlaiž, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	3. vai 4. smaguma pakāpe vai atkārtoti 2. smaguma pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Kolīts	2. vai 3. smaguma pakāpe	Devu izlaiž, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	4. smaguma pakāpe vai atkārtoti 3. smaguma pakāpe	Pilnībā pārtrauc
Nefrīts	2. smaguma pakāpe ar kreatinīna līmeni, kas $> 1,5$ un ≤ 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Devu izlaiž, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	≥ 3 . smaguma pakāpe ar kreatinīna līmeni, kas > 3 reizes pārsniedz NAR	Pilnībā pārtraukt
Endokrinopātijas	2. pakāpes virsnieru mazspēja un hipofizīts	Devas izlaiž, līdz tiek sasniegta kontrole ar hormonaizstājterapiju

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Ārstēšanas pielāgošana
	3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja vai simptomātisks hipofizīts 1. tipa diabēts, kas saistīts ar ≥ 3. smaguma pakāpes hiperglikēmiju (glikozes līmenis > 250 mg/dl jeb > 13,9 mmol/l) vai ar ketoacidozi ≥ 3. smaguma pakāpes hipertireoze	Devu izlaiž, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	Hipotireoze	Pacientiem ar 3. vai 4. smaguma pakāpes endokrinopātijām, kas mazinās līdz 2. vai zemākai smaguma pakāpei un tiek kontrolētas ar hormonaizstājterapiju, ja tas ir indicēts, var apsvērt pembrolizumaba lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devas samazināšanas, ja nepieciešams. Pretējā gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.
Hepatīts PIEZĪME: norādījumus par devām NŠK pacientiem, kuri ārstēti ar pembrolizumaba un aksitiniba kombināciju un kuriem ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, skatīt pēc šīs tabulas.	2. smaguma pakāpe ar aspartāta aminotransferāzes (AsAT) vai alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmeni > 3 – 5 reizes pārsniedz NAR vai kopējais bilirubīns > 1,5 – 3 reizes pārsniedz NAR.	Devu izlaiž, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	≥ 3. smaguma pakāpe ar AsAT vai AlAT > 5 reizes NAR vai kopējais bilirubīns > 3 reizes NAR.	Pilnībā pārtrauc
	Pacientiem ar metastāzēm aknās, kuriem sākotnējā stāvoklī ir 2. smaguma pakāpes paaugstināts AsAT vai AlAT līmenis, hepatīts ar AsAT vai AlAT līmeņa paaugstināšanos ≥ 50%, kas ilgst ≥ 1 nedēļu	Pilnībā pārtrauc
Ādas reakcijas	3. smaguma pakāpes vai iespējams Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)	Devu izlaiž līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei *
	4. smaguma pakāpes vai apstiprināts SDŽS vai TEN	Pilnībā pārtrauc
Citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības	Pamatojoties uz reakcijas smagumu un veidu (2. vai 3. smaguma pakāpes)	Devu izlaiž līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei*
	3. vai 4. smaguma pakāpes miokardīts 3. vai 4. smaguma pakāpes encefalīts 3. vai 4. smaguma pakāpes Gijēna- Barē sindroms	Pilnībā pārtrauc
	4. smaguma pakāpe vai atkārtoti 3. smaguma pakāpe	Pilnībā pārtrauc

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Ārstēšanas pielāgošana
Ar infūziju saistītas reakcijas	3. vai 4. smaguma pakāpe	Pilnībā pārtrauc

Piezīme: toksicitātes pakāpes norādītas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem, 4.0 versiju (NCI-CTCAE v.4).

* Ja ar terapiju saistītā toksicitāte nemazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei 12 nedēļu laikā pēc KEYTRUDA pēdējās devas vai arī ja kortikosteroīdu devu 12 nedēļu laikā nevar samazināt līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgai, KEYTRUDA lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

Pembrolizumaba atkārtoti uzsāktas terapijas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis imūnās sistēmas mediēts miokardīts, nav zināms.

KEYTRUDA monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā lietošana pilnībā jāpārtrauc, ja ir 4. smaguma pakāpes blakusparādības vai atkārtoti 3. smaguma pakāpes imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, ja vien 1. tabulā nav norādīts citādi.

Ja ir 4. smaguma pakāpes hematoloģiskā toksicitāte, bet tikai pacientiem ar kHL, KEYTRUDA lietošana ir jāatliek, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās līdz 0.–1. smaguma pakāpei.

KEYTRUDA kombinācijā ar aksitinibu, ārstējot NŠK

Informāciju par aksitiniba devām pacientiem, kuriem NŠK ir ārstējama ar KEYTRUDA un aksitiniba kombināciju, skatīt aksitiniba ZA. Ja jālieto kombinācija ar pembrolizumabu, var apsvērt aksitiniba devas paaugstināšanu virs sākumdevas – 5 mg, to lietojot ar sešu nedēļu vai ilgākiem starplaikiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās pacientiem ar NŠK, kas tiek ārstēti ar KEYTRUDA un aksitiniba kombinācijām

- Ja ALAT vai AsAT līmenis ≥ 3 , bet < 10 reizes pārsniedz NAR, un kopējā bilirubīna līmenis nav ≥ 2 reizes augstāks par NAR, KEYTRUDA un aksitiniba lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad šīs nevēlamās blakusparādības ir vājinājušās līdz 0.–1. pakāpei. Ir apsverama ārstēšana ar kortikosteroīdiem. Pēc atlabšanas var apsvērt vienu vai abu zāļu secīgu lietošanas atsākšanu. Ja tiek atsākta aksitiniba lietošana, var apsvērt devas samazināšanu, kā norādīts aksitiniba ZA.
- Ja ALAT vai AsAT līmenis ≥ 10 reizes pārsniedz NAR, vai > 3 reizes pārsniedz NAR un kopējā bilirubīna līmenis vienlaikus ≥ 2 reizes pārsniedz NAR, pilnībā jāpārtrauc KEYTRUDA un aksitiniba lietošana, un var apsvērt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem.

KEYTRUDA kombinācijā ar lenvatinibu

Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar lenvatinibu, atbilstošos gadījumos jāpārtrauc vienu vai abu zāļu lietošana. Lenvatiniba lietošana jāatliek, tā deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc saskaņā ar norādījumiem lenvatiniba ZA par lietošanu kombinācijā ar pembrolizumabu. KEYTRUDA devas samazināšana netiek ieteikta.

Ar KEYTRUDA ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta kartīte un jāinformē par risku saistībā ar KEYTRUDA lietošanu (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana ≥ 65 gadus veciem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. KEYTRUDA nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama. KEYTRUDA nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

KEYTRUDA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, izņemot pediātriskus pacientus ar melanomu vai kHL, nav pierādīta. Šobrīd pieejamie dati ir izklāstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

KEYTRUDA paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada infūzijas veidā 30 minūšu laikā. KEYTRUDA nedrīkst ievadīt straujas vai bolus intravenozas injekcijas veidā.

Ja KEYTRUDA ievada kombinācijā ar intravenozu ķīmijterapiju, KEYTRUDA ir jāievada vispirms.

Ja KEYTRUDA ievada kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu, KEYTRUDA jāievada pēc enfortumaba vedotīna, ja abas zāles tiek ievadītas vienas un tās pašas dienas laikā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs skaidri jānorāda pacienta dokumentācijā.

PD-L1 statusa novērtējums

Veicot PD-L1 audzēja statusa novērtēšanu, svarīgi ir izvēlēties labi pārbaudītu un ticamu metodiku, lai mazinātu viltus negatīvu vai viltus pozitīvu rezultātu iegūšanu.

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Pembrolizumabu saņēmušajiem pacientiem ir bijušas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, ieskaitot smagus un letālus gadījumus. Vairums imūnās sistēmas mediēto blakusparādību bija atgriezeniskas un tika novērstas ar pembrolizumaba lietošanas pārtraukšanu, kortikosteroīdu lietošanu un/vai atbalstošu aprūpi. Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības novērotas arī pēc pēdējās pembrolizumaba devas ievadīšanas. Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, kas ietekmē vairāk nekā vienu orgānu sistēmu, var rasties vienlaicīgi.

Ja ir aizdomas par imūnās sistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām, jānodrošina atbilstoša izvērtēšana, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Ņemot vērā blakusparādību smaguma pakāpi, jāpārtrauc pembrolizumaba lietošana un jānozīmē kortikosteroīdi. Tiklīdz panākta uzlabošanās līdz ≤ 1 smaguma pakāpei, jāsāk un jāturpina pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana vismaz 1 mēneša laikā. Pamatojoties uz ierobežoto datu apjomu no klīniskajiem pētījumiem, pacientiem, kuriem imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības nevar mazināt ar kortikosteroīdu lietošanu, var apsvērt citu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu.

Pembrolizumaba lietošanu var atsākt 12 nedēļu laikā pēc pēdējās KEYTRUDA devas, ja nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . un kortikosteroīda deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devai dienā.

Pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja atkārtoti rodas jebkāda 3. smaguma pakāpes imūnās sistēmas mediēta nevēlamā blakusparādība un jebkāda 4. smaguma pakāpes imūnās sistēmas mediēta toksicitāte, izņemot endokrinopātijas, ko ārstē ar hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par pneimonītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Aizdomu gadījumā par pneimonītu jāveic radioloģiska izmeklēšana, lai izslēgtu citus cēloņus. ≥ 2 . smaguma pakāpes gadījumos jālieto kortikosteroīdi (sākuma deva 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu ar sekojošu pakāpenisku devas samazināšanu), pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc 2. smaguma pakāpes pneimonīta gadījumā un pilnībā jāpārtrauc 3. smaguma pakāpes, 4. smaguma pakāpes vai atkārtota 2. smaguma pakāpes pneimonīta gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par kolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi. ≥ 2 . smaguma pakāpes gadījumā jālieto kortikosteroīdi (sākuma deva 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu ar sekojošu pakāpenisku devas samazināšanu), pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc 2. smaguma pakāpes vai 3. smaguma pakāpes kolīta gadījumā un pilnībā jāpārtrauc 4. smaguma pakāpes vai recidivējoša 3. smaguma pakāpes kolīta gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāņem vērā iespējama kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks.

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par hepatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē pacientu aknu darbības izmaiņas (sākot ārstēšanu, periodiski ārstēšanas laikā un pēc indikācijām, ņemot vērā klīnisko izvērtējumu) un hepatīta simptomi, jāizslēdz citi cēloņi. Jālieto kortikosteroīdi (sākuma deva 0,5 -1 mg/kg/dienā (2. smaguma pakāpes gadījumā) un 1-2 mg/kg/dienā (≥ 3 . smaguma pakāpes gadījumā) prednizona vai līdzvērtīgu zāļu ar sekojošu pakāpenisku devas samazināšanu) un, pamatojoties uz aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās pakāpi, pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē pacientu nieru darbības izmaiņas, un jāizslēdz citi nieru darbības traucējumu cēloņi. ≥ 2 . smaguma pakāpes parādību gadījumos jālieto kortikosteroīdi (sākuma deva 1 -2 mg/kg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu ar sekojošu pakāpenisku devas samazināšanu) un, pamatojoties uz kreatinīna līmeņa paaugstināšanās pakāpi, pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku 2. smaguma pakāpes gadījumos un pilnībā jāpārtrauc 3. smaguma pakāpes vai 4. smaguma pakāpes nefrīta gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Saistībā ar pembrolizumaba terapiju ir novērotas smagas endokrinopātijas, tai skaitā virsnieru mazspēja, hipofizīts, 1. tipa cukura diabēts, diabētiskā ketoacidoze, hipotireoze un hipertireoze.

Imūnās sistēmas mediētu endokrinopātiju gadījumā var būt nepieciešama ilgstoša hormonu aizstājterapija.

Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ziņots par virsnieru mazspēju (primāru un sekundāru). Pacienti, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots arī par hipofizītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas virsnieru mazspēja un hipofizīta pazīmes un simptomi (tai skaitā hipopituitārisms) un jāizslēdz citi cēloņi. Ja klīniski indicēts, sekundārās virsnieru mazspējas ārstēšanai jālieto kortikosteroīdi un, cita hormonu aizstājterapija. 2. smaguma pakāpes virsnieru mazspējas vai hipofizīta gadījumā pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz traucējums tiek kontrolēts ar hormonu aizstājterapiju. 3. vai 4. smaguma pakāpes virsnieru mazspējas vai simptomātiska hipofizīta gadījumā pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnībā vai uz laiku. Pembrolizumaba lietošanas turpināšanu nepieciešamības gadījumā var apsvērt pēc kortikosteroīdu

devas pakāpeniskas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai nodrošinātu atbilstošu hormonu aizstājterapiju, ir jākontrolē hipofīzes darbība un hormonu līmenis.

Pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par 1. tipa cukura diabētu, tai skaitā diabētisko ketoacidozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas hiperglikēmija vai citas diabēta pazīmes un simptomi. 1. tipa cukura diabēta gadījumā jālieto insulīns, un, ja 1. tipa diabēts ir saistīts ar ≥ 3 . smaguma pakāpes hiperglikēmiju vai ketoacidozi, pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz tiek panākta vielmaiņas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par vairogdziedzera traucējumiem, tai skaitā hipotireozi, hipertireozi un tireoidītu, un tie var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Par hipotireozi ir biežāk ziņots pacientiem ar GKPŠV, kuri iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas vairogdziedzera darbības izmaiņas (uzsākot ārstēšanu, periodiski ārstēšanas laikā un pēc indikācijām, ņemot vērā klīnisko izvērtējumu) un vairogdziedzera darbības traucējumu simptomi. Hipotireozi var ārstēt ar aizstājterapiju bez ārstēšanas pārtraukuma un bez kortikosteroīdu lietošanas. Hipertireozi var ārstēt simptomātiski. Pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc ≥ 3 . smaguma pakāpes gadījumos, līdz traucējumi samazinās līdz ≤ 1 . smaguma pakāpes hipertireozei. Lai nodrošinātu atbilstošu hormonaizstājterapiju, jākontrolē vairogdziedzera darbība un hormonu līmenis.

Pacientiem ar 3. vai 4. smaguma pakāpes endokrinopātijas, kas samazinājušas līdz 2. vai zemākai smaguma pakāpei un tiek kontrolēta ar hormonaizstājterapiju, ja indicēts, nepieciešamības gadījumā pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas var apsvērt pembrolizumaba lietošanas turpināšanu. Pretējā gadījumā ārstēšana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības

Ziņots, ka pembrolizumabu saņēmušiem pacientiem ir bijušas smagas, imūnās sistēmas mediētas ādas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga attiecībā uz iespējamām smagām ādas reakcijām, un ir jāizslēdz citu iemeslu iespējamība. Atkarībā no nevēlamo reakciju smaguma pakāpes pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc 3. smaguma pakāpes ādas reakciju gadījumā, līdz traucējumi samazinās līdz ≤ 1 . smaguma pakāpei, vai pilnībā jāpārtrauc pembrolizumaba lietošana 4. smaguma pakāpes ādas reakciju gadījumā, kā arī jāordinē kortikosteroīdi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņots, ka pembrolizumabu saņēmušajiem pacientiem ir bijusi Stīvensa-Džonsona sindroma (SDŽS) un toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas aizdomas par SDŽS vai TEN, pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un pacients jānosūta uz specializētu nodaļu izmeklēšanai un ārstēšanai. Ja tiek apstiprināta SDŽS vai TEN diagnoze, pembrolizumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, apsverot pembrolizumaba lietošanu pacientiem, kam jau ir bijusi smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama ādas reakcija, lietojot citus imūno sistēmu stimulējošus pretvēža līdzekļus.

Citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā papildus ir ziņots par šādām klīniski nozīmīgām, imūnās sistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām: uveīts, artrīts, miozīts, miokardīts, pankreatīts, Gijēna-Barē sindroms, miastēniskais sindroms, hemolītiskā anēmija, sarkoidoze, encefalīts, mielīts, vaskulīts, sklerozējošs holangīts, gastrīts, neinfekciozs cistīts, hipoparatioreoze un perikardīts (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Ņemot vērā blakusparādības smaguma pakāpi un tipu, pembrolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc 2. smaguma pakāpes vai 3. smaguma pakāpes traucējumu gadījumā un jānozīmē kortikosteroīdi.

Pembrolizumaba lietošanu var atsākt 12 nedēļu laikā pēc pēdējās KEYTRUDA devas, ja blakusparādības smaguma pakāpe samazinās līdz ≤ 1 . smaguma pakāpei un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devai dienā.

Pembrolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnībā jebkādas 3. smaguma pakāpes imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības gadījumā, kas atkārtojas, un jebkādas 4. smaguma pakāpes imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības gadījumā.

3. vai 4. smaguma pakāpes miokardīta, encefalīta vai Gijēna-Barē sindroma gadījumā pembrolizumaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Ar transplantātu saistītas nevēlamās blakusparādības

Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana

Pēcregistrācijas laikā pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar pembrolizumabu var paaugstināt norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas risku. Attiecībā uz šiem pacientiem ir jāapsver ieguvumi no ārstēšanas ar pembrolizumabu pret iespējamo orgāna atgrūšanas risku.

Alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT; Haematopoietic Stem Cell Transplant) komplikācijas

Alogēna HSCT pēc ārstēšanas ar pembrolizumabu

Pembrolizumabu iepriekš saņēmušiem pacientiem ar kHL pēc alogēnas HSCT ir novēroti “transplantāta reakcijas pret saimnieku” (TPR) slimības un venookluzīvas slimības (VOS) gadījumi. Kamēr nav pieejami papildu dati, katrā konkrētajā gadījumā ir rūpīgi jāvērtē iespējama HSCT radītais ieguvums un transplantācijas komplikāciju riska paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Alogēna HSCT pirms ārstēšanas ar pembrolizumabu

Pacientiem ar alogēnu HSCT anamnēzē pēc ārstēšanas ar pembrolizumabu ir ziņots par akūtu TPR slimību, ieskaitot letālu TPR. Pacientiem, kuriem pēc transplantācijas procedūras radās TPR, iespējams, ir paaugstināts TPR risks pēc ārstēšanas ar pembrolizumabu. Pacientiem ar alogēnu HSCT anamnēzē vērtējiet ārstēšanas ar pembrolizumabu radīto ieguvumu un iespējamās TPR risku.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu, ir ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām, ieskaitot paaugstinātu jutību un anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). 3. vai 4. smaguma pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā jāpārtrauc infūzija un pilnībā jāpārtrauc pembrolizumaba lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar 1. vai 2. smaguma pakāpes ar infūziju saistāmām reakcijām var turpināt pembrolizumaba lietošanu rūpīgā uzraudzībā, var apsvērt premedikāciju ar pretināvi un antihistamīna līdzekļiem.

Pembrolizumaba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju

Pembrolizumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir jālieto piesardzīgi pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma/riska līdzsvara vērtēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar slimību saistīti īpaši piesardzības pasākumi

Pembrolizumaba lietošana pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kas iepriekš ir saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju

Pirms uzsākt terapiju pacientiem ar sliktākiem prognostiskajiem parametriem un/vai agresīvāku slimību, ārstiem ir jāņem vērā aizkavētais pembrolizumaba darbības sākums. Urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas gadījumā pembrolizumaba lietotājiem tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits 2 mēnešu laikā nekā ķīmijterapijas lietotājiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar agrīnu nāvi saistītie faktori bija ātri progresējoša slimība iepriekšējās platīna terapijas laikā un aknu metastāzes.

Pembrolizumaba lietošana pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kas ir atzīti par nepiemērotiem cisplatīna saturošajai ķīmijterapijai un kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 10

KEYNOTE-052 pētījuma populācijas sākotnējie un ar slimības prognozi saistītie dati ietvēra pacientu procentuālo īpatnību, kuri bija piemēroti karboplatīna saturošai kombinētai terapijai, kuru ieguvums no terapijas tika novērtēts salīdzinot pētījumā KEYNOTE-361. Pētījumā KEYNOTE-361 sešu mēnešu laikā pēc pembrolizumaba monoterapijas sākšanas salīdzinājumā ar ķīmijterapiju tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits, bet vēlāk tika novērots ar labāku dzīvildzi saistīts ieguvums (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nebija iespējams noteikt konkrēto(-os) faktoru(-us), kas saistīts(-i) ar agrīnu nāvi. Ārstiem jāapsver kavēta pembrolizumaba iedarbība pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kuri tiek uzskatīti par piemērotiem karboplatīna balstītai kombinētai ķīmijterapijai. Pētījumā KEYNOTE-052 tika iekļauti arī pacienti, kuri bija piemēroti monoķīmijterapijai, bet par kuriem nav pieejami randomizācijas dati. Turklāt dati par drošumu un efektivitāti novājinātākiem pacientiem, kuri ir atzīti par nepiemērotiem ķīmijterapijai (piemēram, ECOG funkcionālais statuss 3), nav pieejami. Tā kā šādu datu nav, pembrolizumabs šajā populācijā ir jālieto piesardzīgi, rūpīgi apsverot katra pacienta ieguvuma un riska līdzsvaru.

Pembrolizumaba lietošana pirmās izvēles terapijā pacientiem ar NSŠPV

Kopumā ir novērots, ka pembrolizumaba kombinētas terapijas nevēlamo blakusparādību biežums ir lielāks nekā pembrolizumaba monoterapijai vai ķīmijterapijai atsevišķi, kas atspoguļo katra komponenta lomu (skatīt 4.2 un 4.8. apakšpunktu). Pembrolizumaba kombinācijas ar ķīmijterapiju tiešs salīdzinājums ar pembrolizumaba monoterapiju nav pieejams.

Ārstiem jāapsver pieejamo ārstēšanas izvēļu (pembrolizumaba monoterapija vai pembrolizumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju) ieguvuma un riska līdzsvars pirms iepriekš neārstētu pacientu ar NSŠPV, kuru audzējs ekspresē PD-L1, ārstēšanas sākšanas.

Pētījumā KEYNOTE-042, pembrolizumaba monoterapiju salīdzinot ar ķīmijterapiju, novēroja lielāku nāves gadījumu skaitu 4 mēnešu laikā pēc ārstēšanas sākšanas, kam sekoja ilgtermiņā vērojams ieguvums dzīvildzes ziņā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pembrolizumaba lietošana pirmās izvēles terapijā pacientiem ar GKPŠV

Kopumā novērots, ka pembrolizumaba kombinētas terapijas nevēlamo blakusparādību biežums ir lielāks nekā pembrolizumaba monoterapijai vai ķīmijterapijai atsevišķi, kas atspoguļo katra komponenta lomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms sākt terapiju pacientiem ar GKPŠV, kuriem audzēji ekspresē PD-L1, ārstiem jāizvērtē iespējamo terapijas veidu (pembrolizumaba monoterapija vai pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācija) sniegtā ieguvuma un riska attiecība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pembrolizumaba lietošana tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējoša vai recidivējoša MSI-H vai dMMR endometrija karcinoma.

Tiešas pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas un pembrolizumaba monoterapijas izmantošanas salīdzināšanas rezultāti nav pieejami. Pirms uzsākt pacientu ārstēšanu, kuriem ir progresējoša vai recidivējoša MSI-H vai dMMR endometrija karcinoma, ārstiem jāņem vērā ar pieejamām ārstēšanas iespējām (pembrolizumaba monoterapijas un pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas izmantošanu) saistītā ieguvuma un riska attiecība.

Pembrolizumaba lietošana adjuvantai terapijai melanomas pacientiem

≥ 75 gadus veciem pacientiem tika novērota biežāka smagu un nopietnu nevēlamo blakusparādību rašanās tendence. Dati par drošumu, lietojot pembrolizumabu ≥ 75 gadus vecu pacientu adjuvantās melanomas terapijai, ir ierobežoti.

Pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas lietošana pirmās izvēles terapijā pacientiem ar NŠK

Pēc pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas lietošanas pacientiem ar progresējošu NŠK ziņots, ka A1AT un AsAT līmeņa 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās sastopamība ir bijusi lielāka par paredzamo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā jānosaka aknu

enzīmu līmenis. Var apsvērt biežāku aknu enzīmu līmeņa kontroli nekā tad, kad zāles tiek lietotas monoterapijā. Jāievēro terapijas vadlīnijas par abu zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu un aksitiniba ZA).

Pembrolizumaba lietošana pirmās izvēles terapijā pacientiem ar MSI-H/dMMR KRV

Pētījumā KEYNOTE-177 kopējās dzīvildzes notikumu riska attiecība pirmajos 4 ārstēšanas mēnešos ar pembrolizumabu bija lielāka nekā ar ķīmijterapiju, kam sekoja dzīvildzes uzlabojums ilgtermiņā ar pembrolizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pembrolizumaba lietošana pirmās izvēles terapijā pacientiem ar ŽCK

Holangīts un žultsceļu infekcijas pacientiem ar ŽCK nav reti. Pētījumā KEYNOTE-966 ir ziņots par holangīta gadījumiem abās terapijas grupās (11,2% [n = 59] pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupas dalībnieku un 10,3% [n = 55] placebo un ķīmijterapijas kombinācijas grupas dalībnieku). Pētījumā KEYNOTE-966 pacientiem ar žultsceļu stentiem un drenāžām (n = 74) bija augstāks holangīta un žultsceļu infekciju risks (39,4% [n = 13] pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupas dalībniekiem salīdzinājumā ar 29,3% [n = 12] placebo un ķīmijterapijas grupas dalībnieku). Pacienti ar ŽCK (īpaši tie, kuriem ir žultsceļu stenti) pirms terapijas uzsākšanas un regulāri arī vēlāk rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās holangīts vai žultsceļu infekcija.

Pacienti, kas izslēgti no klīniskajiem pētījumiem

Pacienti ar šādiem stāvokļiem tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem: aktīvas CNS metastāzes, ECOG funkcionālā statusa rezultāts ≥ 2 (izņemot urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu un NŠK), HIV infekcija, B hepatīta vai C hepatīta infekcijas (izņemot ŽCK); aktīva sistēmiska autoimūna slimība, intersticiāla plaušu slimība, anamnēzē pneimonīts, kad nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana, smaga paaugstināta jutība pret citām monoklonālām antivielām anamnēzē, pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, un kuriem anamnēzē smagas, imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar ipilimumaba lietošanu, definētas kā jebkura 4. smaguma pakāpes toksicitāte vai 3. smaguma pakāpes toksicitāte, kuras gadījumā nepieciešama kortikosteroīdu terapija (> 10 mg/dienā prednizonu vai līdzvērtīgu zāļu) vismaz 12 nedēļas. No klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar aktīvu infekciju, kuriem pirms pembrolizumaba terapijas uzsākšanas bija nepieciešama infekcijas ārstēšana. Pacientiem, kuriem aktīva infekcija radās pembrolizumaba ārstēšanas laikā, tika nozīmēta atbilstoša medicīniskā terapija. Pacienti ar sākotnēji klīniski nozīmīgiem nieru (kreatinīns $> 1,5 \times$ NAR) vai aknu darbības (bilirubīns $> 1,5 \times$ NAR, AlAT, AsAT $> 2,5 \times$ NAR, ja nav metastāžu aknās) traucējumiem tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, tāpēc informācijas par pacientiem ar smagiem nieru un vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota.

Dati par KEYTRUDA drošumu un efektivitāti pacientiem ar acs melanomu ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Šajās pacientu grupās pembrolizumabu var lietot kopā ar atbilstošu medicīnisku ārstēšanu pēc rūpīgas potenciāli paaugstinātā riska apsvēršanas.

Pacienta kartīte

Visiem ārstiem, kuri paraksta KEYTRUDA, jāizlasa Informācija ārstam un Ārstēšanas vadlīnijas. Ārstam ar pacientu ir jāapspriež ar KEYTRUDA terapiju saistītais risks. Pacienta kartīte tiks izsniegta pacientam katru reizi, saņemot recepti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar pembrolizumabu nav veikti. Tā kā pembrolizumabs tiek izvadīts no asinsrites ar katabolisma palīdzību, metaboliska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.

Jāizvairās no sistēmisko kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas pirms pembrolizumaba terapijas uzsākšanas, jo pastāv iespējama ietekme uz pembrolizumaba farmakodinamisko darbību un efektivitāti. Tomēr sistēmiskos kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus var lietot pēc

pembrolizumaba terapijas uzsākšanas, lai ārstētu imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pembrolizumabs tiek lietots kopā ar ķīmijterapiju, kortikosteroīdus var izmantot arī kā premedikāciju vemšanas profilaksei un/vai ar ķīmijterapiju saistīto nevēlamo blakusparādību mazināšanai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pembrolizumabu un līdz vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās pembrolizumaba devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par pembrolizumaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar pembrolizumabu nav veikti; tomēr peļu grūsnības modeļos ir pierādīta PD-L1 signalizācijas blokāde, kas var kaitēt auglim un izraisīt paaugstinātu augļa bojāejas iespējamību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz tās darbības mehānismu, šie rezultāti liecina par iespējamu pembrolizumaba lietošanas risku grūtniecības laikā, kas var kaitēt auglim, tai skaitā palielinot aborta vai nedzīvi dzimušu bērnu rādītājus. Ir zināms, ka humānais imūnglobulīns (IgG4) šķērso placentāro barjeru; tāpēc pembrolizumabs, kas ir IgG4, var tikt nodots no mātes auglim tā attīstības periodā. Pembrolizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien terapija ar pembrolizumabu ir nepieciešama sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pembrolizumabs izdalās cilvēka pienā. Zināms, ka antivielas var izdalīties mātes pienā, tāpēc nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai ārstēšanu ar pembrolizumabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no pembrolizumaba terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par iespējamo pembrolizumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Nozīmīga nevēlama ietekme uz tēviņu un mātišu reproduktīvo orgānu sistēmu pērtiķiem, pamatojoties uz 1 mēnesi un 6 mēnešus ilgiem atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pembrolizumabam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem pēc pembrolizumaba lietošanas ir ziņots par reiboni un nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pembrolizumaba lietošana visbiežāk izraisa imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības. Pārsvarā tās, tai skaitā smagas reakcijas, izzūd pēc atbilstošas ārstēšanas uzsākšanas vai pembrolizumaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt "Atsevišķu blakusparādību apraksts" tālāk tekstā). Tālāk un 2. tabulā norādītais blakusparādību biežums pamatojas uz visām ziņotajām zāļu nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no pētnieka vērtētās cēloņsakarības.

Pembrolizumaba monoterapija (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Pembrolizumaba monoterapijas drošums vērtēts klīniskajos pētījumos 7631 pacientam ar dažādām vēža formām un lietojot četras dažādas devas (2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām, 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām). Šajā pacientu grupā novērošanas ilguma mediāna bija 8,5 mēneši (diapazonā no 1 dienas līdz 39 mēnešiem), un biežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot pembrolizumabu, bija nogurums (31%), caureja (22%) un slikta dūša (20%). Vairumā gadījumu paziņoto monoterapijas blakusparādību bija 1. vai 2. smaguma pakāpe. Visspēcīgākās bija imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības un smagas, ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pembrolizumaba monoterapiju lietojot adjuvantajā

terapijā, imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību rašanās biežums bija 37% visās smaguma pakāpes grupās un 9% 3. līdz 5. pakāpes grupās, bet, lietojot to metastātiskas slimības ārstēšanai, tas bija 25% visās smaguma pakāpes grupās un 6% 3. līdz 5. pakāpes grupās. Lietojot adjuvanto terapiju, netika atklātas jaunas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības.

Pembrolizumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju vai ķīmijstaruterapiju (KST) (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Ja pembrolizumabs tiek lietots kombinācijā ar citām zālēm, pirms ārstēšanas sākšanas skatīt attiecīgās kombinācijas sastāvdaļu ZA.

Pembrolizumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju vai KST drošums vērtēts klīniskos pētījumos 6334 pacientiem ar dažādām vēža formām, kuri saņēma 200 mg, 2 mg/kg ķ. m. vai 10 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba ik pēc 3 nedēļām. Šajā pacientu grupā biežākās blakusparādības bija slikta dūša (52%), anēmija (51%), nogurums (36%), caureja (35%), aizcietējums (32%), vemšana (28%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (27%) un samazināta ēstgriba (27%). 3.-5. smaguma pakāpes nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar NSŠPV bija 69% pembrolizumaba kombinētās terapijas un 61% tikai ķīmijterapijas grupā, bet pacientiem ar GKPŠV – 85% pembrolizumaba kombinētās terapijas un 84% ķīmijterapijas un cetuksimaba kombinācijas grupā, pacientiem ar barības vada karcinomu 86% pembrolizumaba kombinētās terapijas un 83% tikai ķīmijterapijas grupā, pacientiem ar trīskārši negatīvu krūts vēzi bija 80% pembrolizumaba kombinētās terapijas grupā un 77% tikai ķīmijterapijas grupā, pacientiem ar dzemdes kakla vēzi 77% pembrolizumaba kombinētās terapijas (ķīmijterapija ar bevacizumabu vai bez tā vai kombinācijā ar KST) un 71% ķīmijterapijas grupā ar bevacizumabu vai bez tā vai tikai KST, 74% pacientu ar kuņģa vēzi pembrolizumaba kombinētās terapijas (ķīmijterapijas ar trastuzumabu vai bez tā) grupā un 68% ķīmijterapijas ar trastuzumabu vai bez tā grupā, 85% pacientu ar žultsceļu karcinomu pembrolizumaba kombinētās terapijas un 84% tikai ķīmijterapijas grupā, pacientu ar EK 59% pembrolizumaba kombinētās terapijas un 46% tikai ķīmijterapijas grupā un pacientiem ar ļaundabīgu pleiras mezoteliomu 44% pembrolizumaba kombinētās terapijas un 30% tikai ķīmijterapijas grupā.

Pembrolizumabs kombinācijā ar tirozīnkināzes inhibitoru (TKI) (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Ja pembrolizumabu lieto kombinācijā ar aksitinību vai lenvatinību, pirms ārstēšanas sākšanas skatīt aksitinību vai lenvatinību ZA. Papildinformāciju par lenvatinību drošumu, ārstējot progresējošu NŠK, skatīt Kispilyx ZA, vai, ārstējot progresējošu EK, skatīt Lenvima ZA. Papildinformāciju par aksitinību drošumu saistībā ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos skatīt arī 4.4. apakšpunktā.

Pembrolizumaba un aksitinība vai lenvatinība kombinācijas drošums, ārstējot progresējošu NŠK, un pembrolizumaba un lenvatinība drošums, ārstējot progresējošu EK, ir vērtēts 1456 pacientiem ar progresējošu NŠK vai EK. Šie pacienti klīniskajos pētījumos ik pēc trim nedēļām saņēma 200 mg pembrolizumaba un 5 mg aksitinība divreiz dienā vai 20 mg lenvatinība vienreiz dienā. Šajās pacientu populācijās visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija caureja (58%), hipertensija (54%), hipotireoze (46%), nogurums (41%), samazināta ēstgriba (40%), slikta dūša (40%), locītavu sāpes (30%), vemšana (28%), ķermeņa masas samazināšanās (28%), disfonija (28%), sāpes vēderā (28%), proteinūrija (27%), plauktu un pēdu eritrodizestēzijas sindroms (26%), izsitumi (26%), stomatīts (25%), aizcietējums (25%), skeleta muskuļu sāpes (23%), galvassāpes (23%) un klepus (21%). 3.–5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija 80% pacientu ar NŠK, kuri saņēma pembrolizumaba un aksitinību vai lenvatinību kombināciju, un 71% pacientu, kuri saņēma tikai sunitinību. 3.-5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības radās attiecīgi 89% un 73% pacientu ar EK, kuri saņēma pembrolizumaba un lenvatinību kombināciju vai tikai ķīmijterapiju.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, ko novēroja klīniskajos pētījumos par pembrolizumaba monoterapiju vai kombināciju ar ķīmijterapiju vai KST vai citām pretvēža zālēm, vai tās, par kurām ziņoja pēcreģistrācijas lietošanas laikā, ir uzskaitītas 2. tabulā. Šīs reakcijas ir apkopotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1000$); ļoti reti ($<1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības, par kurām zināms, ka tās var rasties, pembrolizumabu vai kombinētās terapijas shēmas komponentus lietojot monoterapijas veidā, šo zāļu kombinētās lietošanas laikā var rasties pat tad, ja šo kombināciju klīniskajos pētījumos par šādām reakcijām nav ziņots.

Papildinformāciju par drošumu gadījumos, kad pembrolizumabs tiek lietots kombinācijās ar citām zālēm, skatīt attiecīgās kombinācijas sastāvdaļu ZA.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar pembrolizumabu[†]

MedDRA definētās orgānu sistēmas un biežuma grupas	Monoterapija	Kombinācijā ar ķīmijterapiju vai ķīmijstaruterapiju	Kombinācijā ar aksitinibu vai lenvatinibu
Infekcijas un infestācijas			
Ļoti bieži			urīnceļu infekcija
Bieži	pneimonija	pneimonija	pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	anēmija	anēmija, neitropēnija, trombocitopēnija	anēmija
Bieži	trombocitopēnija, neitropēnija, limfopēnija	febrila neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija	neitropēnija, trombocitopēnija, limfopēnija, leukopēnija
Retāk	leikopēnija, ar imūnsistēmu saistīta trombocitopēnija, eozinofilija	hemolītiska anēmija*, eozinofilija	eozinofilija
Reti	hemolītiska anēmija*, hemofagocītiska limfohistiocitoze, izolēta eritrocītu aplāzija	imūna trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija*	ar infūziju saistīta reakcija*	ar infūziju saistīta reakcija*
Retāk	sarkoidoze*		
Reti		sarkoidoze	
Nav zināmi	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana		
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	hipotireoze*	hipotireoze*	hipotireoze
Bieži	hipertireoze	virsnieru mazspēja*, hipertireoze*, tireoidīts*	virsnieru mazspēja*, hipertireoze, tireoidīts*
Retāk	virsnieru mazspēja*, hipofizīts*, tireoidīts*	hipofizīts*	hipofizīts*
Reti	hipoparatireoze	hipoparatireoze	hipoparatireoze

Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba	hipokaliēmija, samazināta ēstgriba	samazināta ēstgriba
Bieži	hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipokalcēmija	hiponatrēmija, hipokalcēmija	hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipokalcēmija
Retāk	1. tipa cukura diabēts*	1. tipa cukura diabēts*	1. tipa cukura diabēts*
Psihiskie traucējumi			
Ļoti bieži		bezmiegs	
Bieži	bezmiegs		bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriska neiropātija, galvassāpes, reibonis	galvassāpes, disgeizija
Bieži	reibonis, perifēriska neiropātija, letarģija, disgeizija	disgeizija	reibonis, perifēriska neiropātija, letarģija
Retāk	miastēnijas sindroms*, epilepsija	encefalīts*, epilepsija, letarģija	miastēnijas sindroms*, encefalīts*
Reti	Gijēna-Barē sindroms*, encefalīts*, mielīts*, redzes nerva iekaisums, meningīts (aseptisks)*	miastēniskais sindroms*, Gijēna-Barē sindroms*, mielīts, redzes nerva iekaisums, meningīts (aseptisks)	redzes nerva iekaisums
Acu bojājumi			
Bieži	sausā acs	sausā acs	sausā acs
Retāk	uveīts*	uveīts*	uveīts*
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms		Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi			
Bieži	sirds aritmija [‡] (arī priekškambaru mirdzēšana)	sirds aritmija [‡] (arī priekškambaru mirdzēšana)	sirds aritmija [‡] (arī priekškambaru mirdzēšana)
Retāk	miokardīts, perikardīts*, perikardiāls izvīdums	miokardīts*, perikardīts*, perikardiāls izvīdums	miokardīts, perikardiāls izvīdums
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			hipertensija
Bieži	hipertensija	hipertensija	
Retāk		vaskulīts*	vaskulīts*
Reti	vaskulīts*		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	aizdusa, klepus	aizdusa, klepus	aizdusa, klepus
Bieži	pneimonīts*	pneimonīts*	pneimonīts*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	caureja, sāpes vēderā*, slikta dūša, vemšana, aizcietējums	caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā*, aizcietējums	caureja, sāpes vēderā*, slikta dūša, vemšana, aizcietējums
Bieži	kolīts*, sausa mute	kolīts*, gastrīts*, sausa mute	kolīts*, pankreatīts*, gastrīts*, sausa mute

Retāk	pankreatīts*, gastrīts*, čūlu veidošanās kuņģa- zarnu traktā*	pankreatīts*, čūlu veidošanās kuņģa- zarnu traktā*	čūlu veidošanās kuņģa- zarnu traktā*
Reti	aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja, tievās zarnas perforācija, celiakija	aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja, tievās zarnas perforācija, celiakija	tievās zarnas perforācija
Nav zināms			aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja, celiakija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Bieži	hepatīts*	hepatīts*	hepatīts*
Reti	sklerozējošs holangīts	sklerozējošs holangīts*	
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	nieze*, izsitumi*	izsitumi*, alopēcija, nieze*	izsitumi*, nieze*
Bieži	smagas ādas reakcijas*, eritēma, dermatīts, sausa āda, vitiligo*, ekzēma, alopēcija, aknes veida dermatīts	smagas ādas reakcijas*, dermatīts, eritēma, sausa āda, aknes veida dermatīts, ekzēma	smagas ādas reakcijas*, dermatīts, sausa āda, eritēma, aknes veida dermatīts, alopēcija
Retāk	psoriāze, lihenoidā keratoze*, papulas, matu krāsas izmaiņas	psoriāze, lihenoidā keratoze*, vitiligo*, papulas	ekzēma, lihenoidā keratoze*, psoriāze, vitiligo*, papulas, matu krāsas pārmaiņas
Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema nodosum</i> , toksiska epidermas nekrolīze	Stīvensa-Džonsona sindroms, mezglainā eritēma, matu krāsas pārmaiņas	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa- Džonsona sindroms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	sāpes muskuļos un kaulos*, artralģija	sāpes muskuļos un kaulos*, artralģija	locītavu sāpes, sāpes muskuļos un kaulos*, miozīts*, sāpes ekstremitātēs
Bieži	miozīts*, sāpes ekstremitātēs, artrīts*	miozīts*, sāpes ekstremitātēs, artrīts*	artrīts*
Retāk	tendosinovīts*	tendosinovīts*	tendosinovīts*
Reti	Šēgrena sindroms	Šēgrena sindroms	Šēgrena sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Bieži		akūts nieru bojājums	nefrīts*
Retāk	nefrīts*	nefrīts*, neinfekciozs cistīts	
Reti	neinfekciozs cistīts		neinfekciozs cistīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Ļoti bieži	nogurums, astēnija, tūska*, drudzis	nogurums, astēnija, drudzis, tūska*	nogurums, astēnija, tūska*, drudzis
Bieži	gripai līdzīga slimība, drebuļi	gripai līdzīga slimība, drebuļi	gripai līdzīga slimība, drebuļi

Izmeklējumi			
Ļoti bieži		paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Bieži	alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, hiperkalcēmija, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, hiperkalcēmija	paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, hiperkalcēmija
Retāk	paaugstināts amilāzes līmenis	paaugstināts amilāzes līmenis	

[†]2. tabulā norādītais blakusparādību biežums var nebūt attiecināms tikai uz pembrolizumabu, bet var ietvert arī pamatslimības vai kombinācijā lietotu citu zāļu ietekmi.

[‡]Pamatojoties uz standartanketas jautājumu atbildēm, arī par bradiaritmiju un tahiaritmiju.

*Sekojoši termini pārstāv radniecīgu blakusparādību grupu, kas apraksta medicīnisku stāvokli, nevis atsevišķu gadījumu:

- hemolītiska anēmija (autoimūna hemolītiska anēmija un attiecībā uz Kūmsa testa rezultātu negatīva hemolītiska anēmija);
- ar infūziju saistīta reakcija (paaugstināta jutība pret zālēm, anafilaktiska reakcija, anafilaktoīda reakcija, paaugstināta jutība, ar infūziju saistīta paaugstinātas jutības reakcija, citokīnu atbrīvošanās sindroms un seruma slimība);
- sarkoidoze (ādas sarkoidoze un plaušu sarkoidoze);
- hipotireoze (miksēdēma, ar imunitāti saistīta hipotireoze un autoimūna hipotireoze);
- virsnieru mazspēja (Adisona slimība, akūta virsnieru mazspēja un sekundāra virsnieru mazspēja);
- tireoidīts (autoimūns tireoidīts, bezsimptomu tireoidīts, vairogdziedzera darbības traucējumi, akūts tireoidīts un ar imunitāti saistīts tireoidīts);
- hipertireoze (Greivsa slimība);
- hipofizīts (hipopituitārisms un limfocītisks hipofizīts);
- 1. tipa cukura diabēts (diabētiskā ketoacidoze);
- miastēnijas sindroms (*myasthenia gravis*, ieskaitot slimības paasinājumu);
- encefalīts (autoimūns encefalīts un neinfekciozs encefalīts);
- Gijēna-Barē sindroms (aksonāla neiropātija un demielinizējoša polineuropātija);
- mielīts (arī transversāls mielīts);
- aseptisks meningīts (meningīts un neinfekciozs meningīts);
- uveīts (horioretinīts, irīts un iridociklīts);
- miokardīts (autoimūns miokardīts);
- perikardīts (autoimūns perikardīts, pleioperikardīts un mioperikardīts);
- vaskulīts (centrālās nervu sistēmas vaskulīts, aortīts un milzšūnu arterīts);
- pneimonīts (intersticiāla plaušu slimība, organizējoša pneimonija, imūnās sistēmas mediēts pneimonīts, ar imunitāti saistīta plaušu slimība un autoimūna plaušu slimība);
- sāpes vēderā (diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā);
- kolīts (mikroskopiskais kolīts, enterokolīts, hemorāģisks enterokolīts, autoimūnais kolīts un ar imunitāti saistīts enterokolīts);
- gastrīts (erozīvs gastrīts, hemorāģisks gastrīts un ar imunitāti saistīts gastrīts);
- pankreatīts (autoimūns pankreatīts, akūts pankreatīts un ar imunitāti saistīts pankreatīts);
- čūlu veidošanās kuņģa-zarnu traktā (kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla);
- hepatīts (autoimūns hepatīts, ar imunitāti saistīts hepatīts, medikamentu izraisīts aknu bojājums un akūts hepatīts);
- sklerotizējošs holangīts (ar imunitāti saistīts holangīts);
- nieze (nātrene, papuloza nātrene un ģenitāliju nieze);
- izsitumi (eritematozi izsitumi, folikulāri izsitumi, makulozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, vezikulāri izsitumi un ģenitāliju izsitumi);
- smagas ādas reakcijas (eksfoliatīvi izsitumi, pemfigs un šādi ≥ 3 . smaguma pakāpes traucējumi: ādas vaskulīts, bullozs dermatīts, ekfoliatīvs dermatīts, ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, *erythema multiforme*, *lichen planus*, mutes *lichen planus*, pemfigoīds, nieze, ģenitāliju nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, pustulāri izsitumi, ādas nekroze un toksiski ādas izsitumi);
- vitiligo (ādas depigmentācija, ādas hipopigmentācija un acu plakstiņu hipopigmentācija);
- lihenoidā keratoze (*lichen planus* un *lichen sclerosus*);
- sāpes muskuļos un kaulos (diskomforta sajūta kaulos un skeleta muskuļos, muguras sāpes, skeleta muskuļu stīvums, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs un *torticollis*);
- miozīts (mialģija, miopātija, nekrotizējošs miozīts, *polymyalgia rheumatica* un rabdomiolīze);
- artrīts (locītavu pietūkums, poliartrīts, izsvīdums locītavās, autoimūns artrīts un ar imunitāti saistīts artrīts);
- tendosinovīts (tendinīts, sinovīts un cīpslu sāpes);
- nefrīts (autoimūns nefrīts, imūnās sistēmas mediēts nefrīts, tubulointersticiāls nefrīts un nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja vai akūts nieru bojājums ar pierādījumiem par nefrītu, nefrotiskais sindroms, glomerulonefrīts, membranozs glomerulonefrīts un akūts glomerulonefrīts);
- tūska (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska, šķidruma pārslodze, šķidruma aizture, plakstiņu tūska un lūpu tūska, sejas tūska, lokalizēta tūska, un periorbitāla tūska).

Pembrolizumabs kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Ja pembrolizumabu lieto kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu, pirms ārstēšanas uzsākšanas skatīt enfortumaba vedotīna ZA.

Pembrolizumaba un enfortumaba vedotīna kombinācijas drošums ir vērtēts 564 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kuri katra 21 dienas cikla 1. dienā saņēma 200 mg pembrolizumaba un tā 1. un 8. dienā saņēma 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna.

Ir novērots, ka pēc pembrolizumaba un enfortumaba vedotīna kombinācijas lietošanas nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka nekā pēc pembrolizumaba monoterapijas, un tas atspoguļo enfortumaba vedotīna iedarbības un ilgākas kombinētas terapijas ietekmi.

Nevēlamās blakusparādības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pēc pembrolizumaba vai

enfortumaba vedotīna saņemšanas monoterapijas veidā. Jebkuras pakāpes makulopapulāro izsitumu sastopamība bija 36 % (3.–4. pakāpes 10 %), un tā bija lielāka nekā pembrolizumaba monoterapijas gadījumā.

Kopumā nevēlamās blakusparādības ≥ 65 gadus veciem pacientiem radās biežāk nekā < 65 gadus veciem pacientiem. Tas īpaši attiecas uz nopietnajām blakusparādībām (attiecīgi 56,3 % un 35,3 % pacientu) un ≥ 3 . pakāpes blakusparādībām (attiecīgi 80,3 % un 64,2 % pacientu). Minētais bija līdzīgs tam, kas novērots, izmantojot salīdzināmo ķīmijterapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Dati par tālāk minētajām imūnās sistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām pamatojas uz pacientiem, kas klīniskajos pētījumos saņēma četras pembrolizumaba devas (2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām, 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām vai 200 mg ik pēc 3 nedēļām) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Norādījumi par šo blakusparādību ārstēšanu aprakstīti 4.4. apakšpunktā.

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

Pneimonīts radās 324 (4,2%) pacientiem, tai skaitā 2., 3., 4. vai 5. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) un 9 (0,1%) pacientiem, kas saņēma pembrolizumabu. Laika līdz pneimonīta sākumam mediāna bija 3,9 mēneši (robežās no 2 dienām līdz 27,2 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,0 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 51,0+ mēnešiem). Pneimonīts biežāk attīstījās pacientiem ar krūškurvja apstarošanu anamnēzē (8,1%), nekā pacientiem, kuriem krūškurvis iepriekš nebija apstarots (3,9%). Pneimonīta dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 131 (1,7%) pacientam. Pneimonīts tika izārstēts 196 pacientiem, no kuriem 6 bija paliekošas sekas.

Pneimonīts radās 230 (6,1%) pacientiem ar NSŠPV, ieskaitot 2., 3., 4. un 5. pakāpes pneimonītu, kas radās attiecīgi 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) un 10 (0,3%) pacientiem. Pneimonīts radās 8,9% pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV un krūškurvja apstarošanu anamnēzē. Pētījumā KEYNOTE-087 (n = 210) un KEYNOTE-204 (n = 148) pacientiem ar kHL jebkuras pakāpes pneimonīta sastopamība bija attiecīgi no 5,2% līdz 10,8%.

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Kolīts radās 158 (2,1%) pacientiem, tai skaitā 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 49 (0,6%), 82 (1,1%) un 6 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika līdz kolīta sākumam mediāna bija 4,3 mēneši (robežās no 2 dienām līdz 24,3 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,1 mēnesis (robežās no 1 dienas līdz 45,2 mēnešiem). Kolīta dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 48 (0,6%) pacientiem. Kolīts tika izārstēts 132 pacientiem, no kuriem 2 bija paliekošas sekas. Pacientiem ar KRV, kuri tika ārstēti ar pembrolizumaba monoterapiju (n=153), kolīta sastopamība bija 6,5% (jebkāda pakāpe), un 3. pakāpes kolīts bija 2,0%, bet 4. pakāpes kolīts bija 1,3% pacientu.

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Hepatīts radās 80 (1,0%) pacientiem, tai skaitā 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 12 (0,2%), 55 (0,7%) un 8 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika līdz hepatīta sākumam mediāna bija 3,5 mēneši (robežās no 8 dienām līdz 26,3 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,3 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 29,0+ mēnešiem). Hepatīta dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 37 (0,5%) pacientiem. Hepatīts tika izārstēts 60 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

Nefrīts radās 37 (0,5%) pacientiem, tai skaitā 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 11 (0,1%), 19 (0,2%) un 2 ($< 0,1\%$) pacientam, kuri saņēma pembrolizumabu monoterapijas veidā. Laika līdz nefrīta sākumam mediāna bija 4,2 mēneši (robežās no 12 dienām līdz 21,4 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 3,3 mēneši (robežās no 6 dienām līdz 28,2+ mēnešiem). Nefrīta dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 17 (0,2%) pacientiem. Nefrīts tika izārstēts 25 pacientiem, no kuriem 5 bija paliekošas sekas. Pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV, kurus ārstēja ar pembrolizumabu kombinācijā ar pemetreksedu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (n=488), nefrīta biežums bija 1,4% (visu pakāpju), savukārt 3. pakāpes nefrīta biežums bija 0,8%, bet 4. pakāpes - 0,4%.

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Virsnieru mazspēja radās 74 (1,0%) pacientiem, tai skaitā 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 34 (0,4%), 31 (0,4%) un 4 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika mediāna līdz virsnieru mazspējas sākumam bija 5,4 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 23,7 mēnešiem). Ilguma mediāna netika sasniegta (robežās no 3 dienām līdz 40,1+ mēnesim). Virsnieru mazspējas dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 13 (0,2%) pacientiem. Virsnieru mazspēja tika izārstēta 28 pacientiem, 11 pacientiem – ar paliekošām sekām.

Hipofizīts radās 52 (0,7%) pacientiem, tai skaitā 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 23 (0,3%), 24 (0,3%) un 1 (< 0,1%) pacientam, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika līdz hipofizīta sākumam mediāna bija 5,9 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 17,7 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 3,6 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 48,1+ mēnesim). Hipofizīta dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 14 (0,2%) pacientiem. Hipofizīts tika izārstēts 23 pacientiem, 8 pacientiem – ar paliekošām sekām.

Hipertireoze radās 394 (5,2%) pacientiem, tai skaitā 2. vai 3. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 108 (1,4%) un 9 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika līdz hipertireozes sākumam mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 23,2 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,6 mēneši (robežās no 4 dienām līdz 43,1+ mēnesim). Hipertireozes dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 4 (0,1%) pacientiem. Hipertireoze tika izārstēta 326 (82,7%) pacientiem, no kuriem 11 bija paliekošas sekas. Starp pacientiem ar melanomu, NSŠPV vai NŠK, kuri saņēma pembrolizumaba monoterapiju adjuvantā terapijā (n=2 060), hipertireozes sastopamība bija 11,0%, pārsvarā 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi.

Hipotireoze radās 939 (12,3%) pacientiem, tai skaitā 2. vai 3. smaguma pakāpes gadījumi attiecīgi 687 (9,0%) un 8 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika līdz hipotireozes sākumam mediāna bija 3,4 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 25,9 mēnešiem). Ilguma mediāna netika sasniegta (robežās no 2 dienām līdz 63,0+ mēnešiem). Hipotireozes dēļ pembrolizumaba terapija bija jāpārtrauc 6 (0,1%) pacientiem. Hipotireoze tika izārstēta 216 (23,0%) pacientiem, 16 pacientiem – ar paliekošām sekām. Pacientiem ar kHL (n = 389) hipotireozes sastopamība bija 17%, no kuriem visi bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Pacientiem ar GKPŠV, kas saņēma pembrolizumabu monoterapijā (n=909), hipotireozes sastopamība bija 16,1% (visu pakāpju), bet 3. smaguma pakāpes hipotireozes sastopamība bija 0,3%. Pacientiem ar GKPŠV, kuri saņēma pembrolizumabu kombinācijā ar platīna grupas līdzekli un 5-FU saturošu ķīmijterapiju (n=276), hipotireozes sastopamība bija 15,2%, un visi gadījumi bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Ar pembrolizumaba un aksitiniba vai lenvatiniba kombināciju ārstētajiem pacientiem (n = 1456) visu smaguma pakāpju hipotireozes sastopamība bija 46,2%, un 3. vai 4. smaguma pakāpes hipotireozes sastopamība bija 0,8%. Starp pacientiem ar melanomu, NSŠPV vai NŠK, kuri saņēma pembrolizumaba monoterapiju adjuvantā terapijā (n=2 060), hipotireozes sastopamība bija 18,5%, pārsvarā 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi.

Imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamas blakusparādības

Imūnās sistēmas mediētas smagas ādas reakcijas radās 130 (1,7%) pacientiem, tai skaitā 2., 3., 4. vai 5. smaguma pakāpes reakcijas attiecīgi 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) un 1 (< 0,1%) pacientam, kuri saņēma pembrolizumabu. Laika mediāna līdz smagu ādas reakciju sākumam bija 2,8 mēneši (robežās no 2 dienām līdz 25,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,9 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 47,1+ mēnesim). 18 (0,2%) pacientiem bija jāpārtrauc pembrolizumaba lietošana smagu ādas reakciju dēļ. 95 pacientiem smagās ādas reakcijas izzuda, 2 ar paliekošām sekām.

Ir novēroti reti SDŽS un TEN gadījumi, daži arī letāli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Alogēnas HSCT komplikācijas, ārstējot kHL

Ziņots, ka no 14 pacientiem, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-013 un kuru ārstēšana pēc pembrolizumaba terapijas tika turpināta ar HSCT, 6 pacientiem radās akūta TPR, un 1 pacientam radās hroniska TPR, tomēr neviens gadījums nebija letāls. Diviem pacientiem radās aknu VOS, un viens gadījums no tiem bija letāls. Vienam pacientam pēc transplantācijas radās transplantāta iedzīvošanās sindroms.

Ziņots, ka no 32 pacientiem, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-087 un kuru ārstēšana pēc pembrolizumaba terapijas tika turpināta ar *HSCT*, 16 pacientiem radās akūta TPR, un 7 pacientiem radās hroniska TPR. Divi no šiem gadījumiem bija letāli. Nevienam pacientam neradās aknu VOS. Nevienam pacientam pēc transplantācijas neradās transplantāta iedzīvošanās sindroms.

Ziņots, ka no 14 pacientiem, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-204 un kuru ārstēšana pēc pembrolizumaba terapijas tika turpināta ar *HSCT*, 8 pacientiem radās akūta TPR, un 3 pacientiem radās hroniska TPR, tomēr neviens gadījums nebija letāls. Nevienam pacientam neradās aknu VOS. Vienam pacientam pēc transplantācijas radās transplantāta iedzīvošanās sindroms.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās pēc pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas lietošanas NŠK ārstēšanai

Klīniskā pētījumā par vēl neārstētiem pembrolizumaba un aksitiniba kombināciju saņēmumiem NŠK pacientiem novērots, ka 3. un 4. pakāpes ALAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās ir notikusi biežāk nekā paredzēts (attiecīgi 20 un 13% pacientu). Laika mediāna līdz ALAT līmeņa paaugstināšanās brīdim bija 2,3 mēneši (no septiņām dienām līdz 19,8 mēnešiem). 94% pacientu, kam ALAT līmenis ≥ 3 reizes pārsniedza NAR (2.–4 pakāpes paaugstināšanās, $n = 116$), tas atjaunojās 0.-1. pakāpē. 59% pacientu, kam bija paaugstināts ALAT līmenis, sistēmiski saņēma kortikosteroīdus. 92 atlabušie pacienti (84%) atsāka saņemt vai nu pembrolizumaba (3%), vai aksitiniba monoterapiju (31%), vai abas zāles (50%). 55% šo pacientu ALAT līmenis vairs nepaaugstinājās līdz tādām, kas > 3 reizes pārsniedza NAR, un atlaba visi pacienti, kam ALAT līmenis vēlreiz bija paaugstinājies līdz tādām, kas > 3 reizes pārsniedza NAR. Par 5. smaguma pakāpes aknu patoloģiju gadījumiem nav ziņots.

Laboratoriskās novirzes

Ar pembrolizumaba monoterapiju ārstēto pacientu vidū tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja novirzi no sākotnējā līmeņa līdz laboratorisko izmaiņu 3. vai 4. pakāpei, bija šāds: 9,9% samazinājās limfocītu skaits, 7,3% pazeminājās nātrija līmenis, 5,7% pazeminājās hemoglobīna līmenis, 4,6% paaugstinājās glikozes līmenis, 4,5% pazeminājās fosfāta līmenis, 3,1% paaugstinājās ALAT līmenis, 2,9% paaugstinājās AsAT līmenis, 2,6% paaugstinājās sārmainās fosfatāzes līmenis, 2,2% pazeminājās kālija līmenis, 2,1% samazinājās neitrofilo leukocītu skaits, 1,7% paaugstinājās bilirubīna līmenis, 1,7% samazinājās trombocītu skaits, 1,7% paaugstinājās kālija līmenis, 1,6% paaugstinājās kalcija līmenis, 1,4% pazeminājās albumīna līmenis, 1,3% pazeminājās kalcija līmenis, 1,2% paaugstinājās kreatinīna līmenis, 0,8% samazinājās leukocītu skaits, 0,8% paaugstinājās magnija līmenis, 0,6% pazeminājās glikozes līmenis, 0,2% pazeminājās magnija līmenis un 0,2% paaugstinājās nātrija līmenis.

Ar pembrolizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai ar KST ārstēto pacientu vidū tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja novirzi no sākotnējā līmeņa līdz laboratorisko izmaiņu 3. vai 4. pakāpei, bija šāds: 37,6% samazinājās neitrofilo leukocītu skaits, 30,9% samazinājās limfocītu skaits, 24,4% samazinājās leukocītu skaits, 20,7% pazeminājās hemoglobīna līmenis, 12,4% samazinājās trombocītu skaits, 9,3% pazeminājās nātrija līmenis, 7,9% pazeminājās kālija līmenis, 7,3% pazeminājās fosfātu līmenis, 5,5% paaugstinājās glikozes līmenis, 5,1% paaugstinājās ALAT līmenis, 4,6% paaugstinājās AsAT līmenis, 3,5% pazeminājās kalcija līmenis, 3,1% paaugstinājās bilirubīna līmenis, 3,0% paaugstinājās kālija līmenis, 3,0% paaugstinājās kreatinīna līmenis, 2,4% paaugstinājās sārmainās fosfatāzes līmenis, 2,3% pazeminājās albumīna līmenis, 1,6% paaugstinājās kalcija līmenis, 0,9% pazeminājās glikozes līmenis un 0,4% paaugstinājās nātrija līmenis.

Ar pembrolizumaba un aksitiniba vai lenvatinibu kombināciju ārstēto pacientu daļa, kuriem salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā laboratorisko analīžu parametri mainījās līdz 3. vai 4. smaguma pakāpei, bija šāda: 23,0% pacientu bija paaugstināts lipāzes līmenis (tas netika noteikts ar pembrolizumabu un aksitinibu ārstētajiem pacientiem), 12,3% - samazināts limfocītu skaits, 11,4% - pazemināts nātrija līmenis, 11,2% - paaugstināts amilāzes līmenis, 11,2% - paaugstināts triglicerīdu līmenis, 10,4% - paaugstināts ALAT līmenis, 8,9% - paaugstināts AsAT līmenis, 7,8% - paaugstināts glikozes līmenis, 6,8% - pazemināts fosfātu līmenis, 6,1% - pazemināts kālija līmenis, 5,1% - paaugstināts kālija līmenis, 4,5% - paaugstināts holesterīna līmenis,

4,4% - paaugstināts kreatinīna līmenis, 4,2% - pazemināts hemoglobīna līmenis, 4,0% - samazināts neitrofilo leukocītu skaits, 3,1% - paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,0% - samazināts trombocītu skaits, 2,8% - paaugstināts bilirubīna līmenis, 2,2% - pazemināts kalcija līmenis, 2,2% - paaugstināts magnija līmenis, 1,7% - samazināts leukocītu skaits, 1,5% - pazemināts magnija līmenis, 1,5% - palielināta protrombīna INR, 1,4% - pazemināts glikozes līmenis, 1,2% - pazemināts albumīnu līmenis, 1,0% - paaugstināts kalcija līmenis, 0,4% - paaugstināts nātrija līmenis, un 0,1% - paaugstināts hemoglobīna līmenis.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. ik pēc trim nedēļām, 200 mg ik pēc trim nedēļām vai 10 mg/kg ķ. m. ik pēc divām vai trīs nedēļām monoterapijas veidā, 36 (1,8%) no 2 034 vērtētajiem pacientiem atklāja ārstēšanas izraisītas antivielas pret pembrolizumabu, no kuriem 9 (0,4%) pacientiem bija neitralizējošas antivielas pret pembrolizumabu. Pierādījumi par farmakokinētikas vai drošuma profila izmaiņām, veidojoties pret pembrolizumabu vērstām saistošām vai neitralizējošām antivielām, nebija.

Pediatriskā populācija

Monoterapijā lietota pembrolizumaba drošums ir vērtēts 161 pediatriskam pacientam vecumā no 9 mēnešiem līdz 17 gadiem ar progresējošu melanomu, limfomu vai PD-L1 pozitīviem, progresējošiem, recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, lietojot 2 mg/kg ķ. m. reizi 3 nedēļās I/II fāzes pētījumā KEYNOTE-051. kHL pacientu populācijā (n = 22) bija 11 līdz 17 gadus veci pacienti. Drošuma profils pediatriskajiem pacientiem kopumā atbilda tam, ko novēroja ar pembrolizumabu ārstētiem pieaugušajiem. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (par kurām ziņoja vismaz 20% pediatrisko pacientu) bija drudzis (33%), vemšana (30%), galvassāpes (26%), sāpes vēderā (22%), anēmija (21%), klepus (21%) un aizcietējums (20%). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņoja, lietojot monoterapiju, bija 1. un 2. smaguma pakāpes. Septiņdesmit sešiem (47,2%) pacientiem bija 1 vai vairākas 3.-5. smaguma pakāpes nevēlamas blakusparādības, tajā skaitā 5 (3,1%) pacientiem bija 1 vai vairākas nevēlamas reakcijas, kuru rezultātā iestājās nāve. Norādītais sastopamības biežums balstās uz visām ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no pētnieka veiktā cēloņsakarības vērtējuma. Pašlaik nav pieejami ilgtermiņa drošuma dati pusaudžiem, ārstējot IIB, IIC un III stadijas melanomu, lietojot pembrolizumabu adjuvantā terapijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Datu par pembrolizumaba pārdozēšanu nav.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamu reakciju pazīmes un simptomi, un jāuzsāk piemērota simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, PD-1/PDL-1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori. ATK kods: L01FF02.

Darbības mehānisms

KEYTRUDA ir humanizētas monoklonālas antivielas, kas piesaistās programmētās šūnas nāves 1 (*programmed death-1*, PD-1) receptoram un bloķē to mijiedarbību ar PD-L1 un PD-L2 ligandiem.

PD-1 receptors ir negatīvs T šūnu aktivitātes regulators, kas piedalās T šūnu imūnās atbildes reakcijas kontrolē. KEYTRUDA pastiprina T šūnu atbildes reakciju, tai skaitā pretaudzēja atbildes reakciju, bloķējot PD-1 saistīšanos ar PD-L1 un PD-L2, kas ekspresējas antigēnus saturošajās šūnās un var ekspresēties audzējos vai citās šūnās audzēja mikrovidē.

Lenvatiniba antiangiogēnā iedarbība (pret vairākiem TKI) apvienojumā ar pembrolizumaba imūno sistēmu stimulējošo iedarbību (iedarbību pret PD-1) audzēja mikrovidē pastiprina T-šūnu aktivizēšanos, kas palīdz pārvarēt primāro un iegūto rezistenci pret imūnterapiju un, salīdzinājumā ar monoterapiju ar kādām no šīm zālēm var palīdzēt pastiprināt audzēja atbildes reakciju. Neklīniskajos peļu modeļu pētījumos ir novērots, ka PD-1 un TKI inhibitoru kombinācijām salīdzinājumā ar kādas šīs aktīvās vielas atsevišķu lietošanu ir raksturīga vairāk izteikta pretvēža aktivitāte.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos par melanomu un iepriekš ārstētu NSŠPV tika vērtētas pembrolizumaba devas 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām, 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām un 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 nedēļām. Pamatojoties uz attiecību starp devu un kopējo iedarbību kā pembrolizumaba drošuma un efektivitātes kritēriju modelēšanu un simulāciju, pacientiem ar melanomu vai NSŠPV klīniski nozīmīgu atšķirību starp pembrolizumaba devu 200 mg ik pēc 3 nedēļām, 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām un 400 mg ik pēc 6 nedēļām efektivitāti vai drošumu nav (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Melanoma

KEYNOTE-006: ar ipilimumabu iepriekš neārstētu melanomas pacientu kontrolēts pētījums

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika pētīti KEYNOTE-006 – daudzcentru, nemaskētā, kontrolētā III fāzes pētījumā – progresējušas melanomas ārstēšanā pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši ipilimumabu. Pacienti tika randomizēti (1:1:1), lai saņemtu pembrolizumabu 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 (n = 279) vai 3 nedēļām (n = 277) vai ipilimumabu 3 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām (n = 278). Pacientiem ar BRAF V600E mutāciju melanomu nebija prasība, lai viņi iepriekš būtu saņēmuši BRAF inhibitoru terapiju.

Pacienti tika ārstēti ar pembrolizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem pierādījumiem par slimības progresēšanu tika atļauts turpināt ārstēšanu līdz slimības progresēšanas apstiprināšanai. Audzēja statusu novērtēja pēc 12 nedēļām, pēc tam ik pēc 6 nedēļām līdz 48. nedēļai, pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

No 834 pacientiem 60% bija vīrieši, 44% bija ≥65 gadi (vecuma mediāna bija 62 gadi [diapazons: 18-89]), un 98% bija baltās rases pārstāvji. 65% pacientu bija M1c stadija, 9% pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs, 66% nebija iepriekš saņēmuši terapiju un 34% iepriekš bija saņēmuši vienu terapiju. 31% ECOG funkcionālais statuss bija 1, 69% ECOG funkcionālais statuss bija 0 un 32% bija paaugstināts LDH. Par BRAF mutācijām ziņoja 302 (36%) pacientiem. Starp pacientiem ar BRAF mutāciju audzējiem 139 (46%) iepriekš tika ārstēti ar BRAF inhibitoriem.

Primārie efektivitātes rādītāji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS, vērtēta pēc *Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO]*, izmantojot Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus [RECIST 1.1. versiju], un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgums. 3. tabulā ir apkopoti pēc vismaz 21 mēnesi ilgas novērošanas veiktajā galīgajā analīzē iegūtie galvenie efektivitātes rādītāji pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar ipilimumabu. Ar galīgo analīzi pamatotās Kaplana-Meijera OS un PFS līknes ir attēlotas 1. un 2. attēlā.

3. tabula. Pētījumā KEYNOTE-006 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām n=277	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 nedēļām n=279	Ipilimumabs 3 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām n=278
OS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p vērtība†	< 0,001	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	Netika sasniegta (24, NP)	Netika sasniegta (22, NP)	16 (14; 22)
PFS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p vērtība†	< 0,001	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Labākā objektīvā atbildes reakcija			
ORR % (95% TI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Pilnīga atbildes reakcija	13%	12%	5%
Daļēja atbildes reakcija	23%	25%	8%
Atbildes reakcijas ilgums‡			
Mediāna mēnešos (diapazons)	Netika sasniegta (2,0; 22,8+)	Netika sasniegta (1,8; 22,8+)	Netika sasniegta (1,1+; 23,8+)
% turpinās pēc 18 mēnešiem	68%§	71%§	70%§

* Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ipilimumabu), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

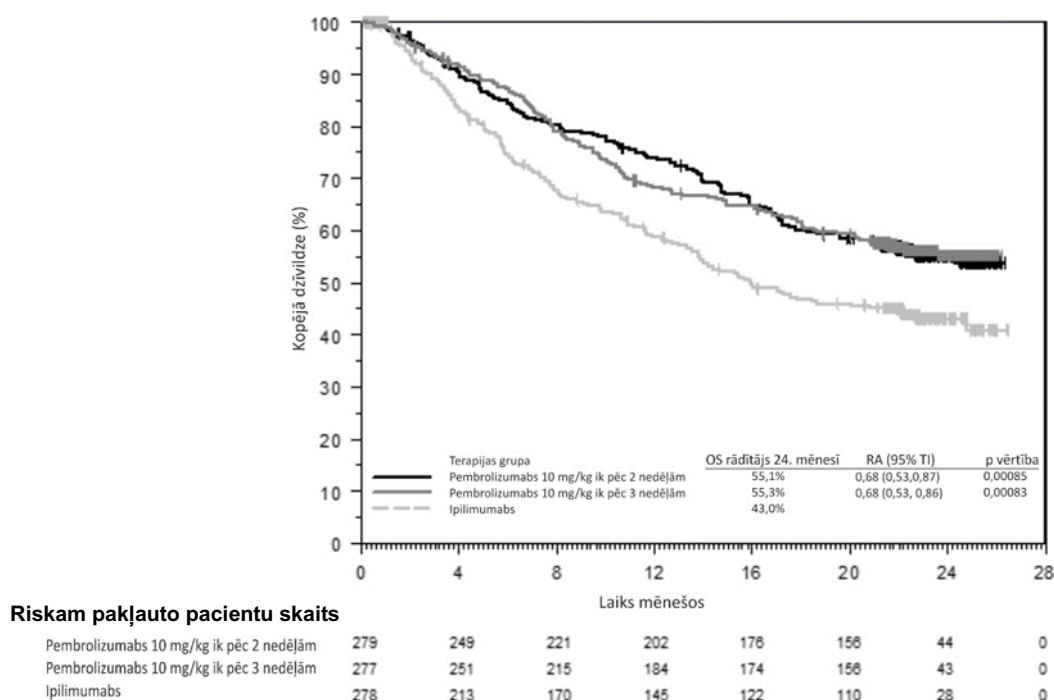
† Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

‡ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju.

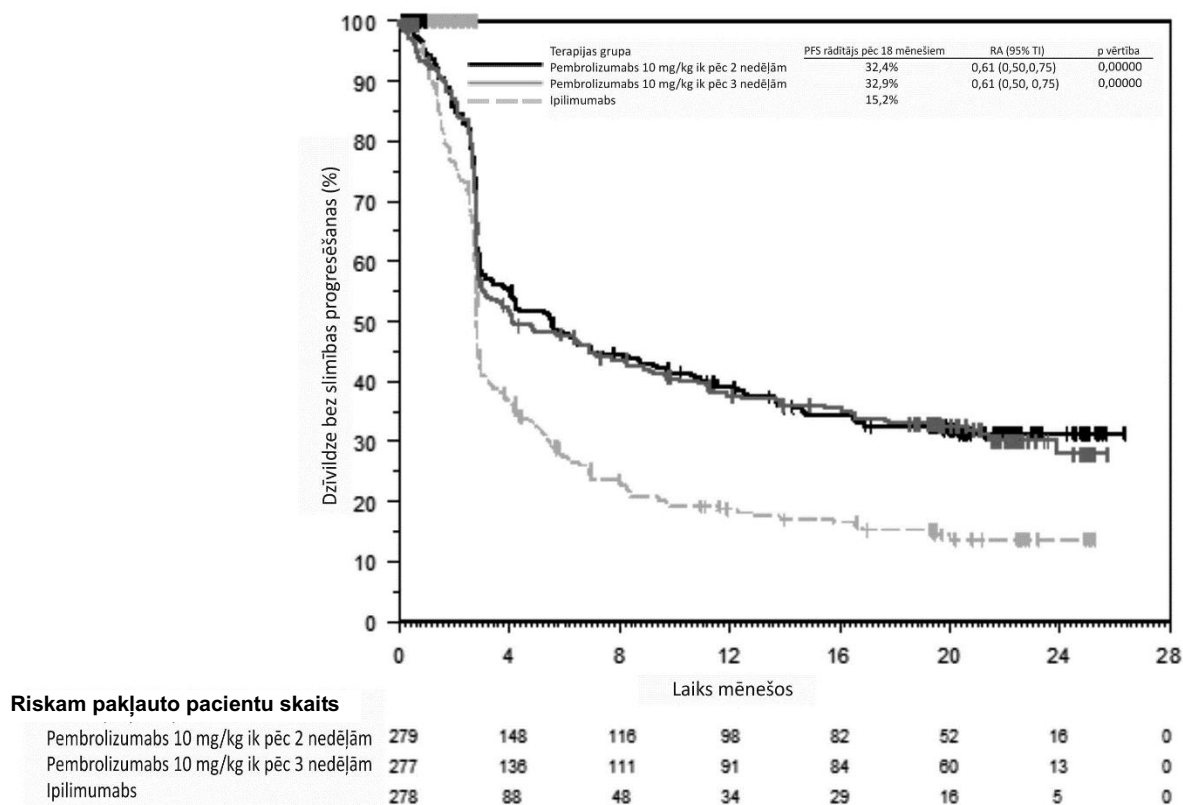
§ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

NP = nav pieejams.

1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-006 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



2. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-006 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



KEYNOTE-002: ar ipilimumabu iepriekš ārstētu melanomas pacientu kontrolēts pētījums

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika pētīti KEYNOTE-002 – daudzcentru dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā pacientiem ar progresējošu melanomu, kuri iepriekš tika ārstēti ar ipilimumabu un, pozitīvas BRAF V600 mutācijas gadījumā, ar BRAF vai MEK inhibitoru. Pacienti tika randomizēti (1:1:1), lai saņemtu pembrolizumabu 2 mg/kg (n = 180) vai 10 mg/kg ķ. m. (n = 181) ik pēc 3 nedēļām vai ķīmijterapiju (n = 179; tai skaitā dakarbazīnu, temozolomīdu, karboplatīnu, paklitakselu vai karboplatīnu+ paklitakselu). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar autoimūnu slimību vai tie, kas saņem imūnsupresantus; papildu izslēgšanas kritēriji bija smagas vai dzīvībai bīstamas imūnās sistēmas mediētas ipilimumaba terapijas izraisītas nevēlamas blakusparādības anamnēzē, kas definētas kā jebkāda 4. vai 3. smaguma pakāpes toksicitāte, kuras gadījumā nepieciešama kortikosteroīdu terapija (> 10 mg/dienā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devas) ilgāk nekā 12 nedēļas; esošas ≥ 2. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības no iepriekšējās ārstēšanas ar ipilimumabu; iepriekš bijusi izteikti paaugstināta jutība pret citām monoklonālām, antivielām; pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība anamnēzē; HIV, B hepatīts vai C hepatīta infekcija un ECOG funkcionālais statuss ≥ 2.

Pacienti tika ārstēti ar pembrolizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem pierādījumiem par slimības progresēšanu, atļāva turpināt ārstēšanu līdz slimības progresēšana tika apstiprināta. Audzēja statusa izvērtēšana tika veikta pēc 12 nedēļām, pēc tam ik pēc 6 nedēļām līdz 48. nedēļai, pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kuri saņēma ķīmijterapiju un kuriem konstatēja neatkarīgi apstiprinātu slimības progresēšanu pēc pirmās plānotās slimības novērtēšanas, varēja pāriet uz citu terapijas grupu un dubultaklā veidā saņemt pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. vai 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām.

No 540 pacientiem 61% bija vīrieši, 43% bija ≥65 gadus veci (vecuma mediāna bija 62 gadi [diapazons: 15-89]) un 98% bija baltās rases pārstāvji. 82% bija M1c stadija, 73% bija vismaz divas un 32% pacientu bija trīs vai vairāk iepriekšējas sistēmiskas terapijas progresējošas melanomas ārstēšanai. 45% bija ECOG funkcionālais statuss 1, 40% bija paaugstināts LDH līmenis un 23% bija BRAF mutācijas audzējs.

Primārie efektivitātes mērķa rādītāji bija PFS, vērtēta pēc IRO, izmantojot RECIST 1.1. versiju, un OS. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums. 4. tabulā ir apkopoti galīgās analīzes galvenie efektivitātes rādītāji pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ipilimumabu, un Kaplana-Meijera PFS līkne attēlota 3. attēlā. Abās pembrolizumaba grupās bija labāks PFS rezultāts nekā ķīmijterapijas grupā, un starp pembrolizumaba devām nebija atšķirību. Galīgajā OS analīzē, kas nebija koriģēta attiecībā uz terapijas grupas nomaiņas jaucējietekmi, nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp pembrolizumabu un ķīmijterapiju. No pacientiem, kuri randomizēti ķīmijterapijas grupā, 55% pārgāja uz citu terapijas grupu un turpmāk saņēma ārstēšanu ar pembrolizumabu.

4. tabula. Pētījumā KEYNOTE-002 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām n=180	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām n=181	Ķīmijterapija n=179
PFS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p vērtība†	< 0,001	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p vērtība†	0,1173	0,0106‡	--
Mediāna mēnešos (95% TI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Labākā objektīvā atbildes reakcija			
ORR % (95% TI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2; 9)
Pilnīga atbildes reakcija	3%	7%	0%
Daļēja atbildes reakcija	19%	20%	5%
Atbildes reakcijas ilgums§			
Mediāna mēnešos (diapazons)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Netika sasniegta (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% turpinās pēc 12 mēnešiem	73%¶	79%¶	0%¶

* Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

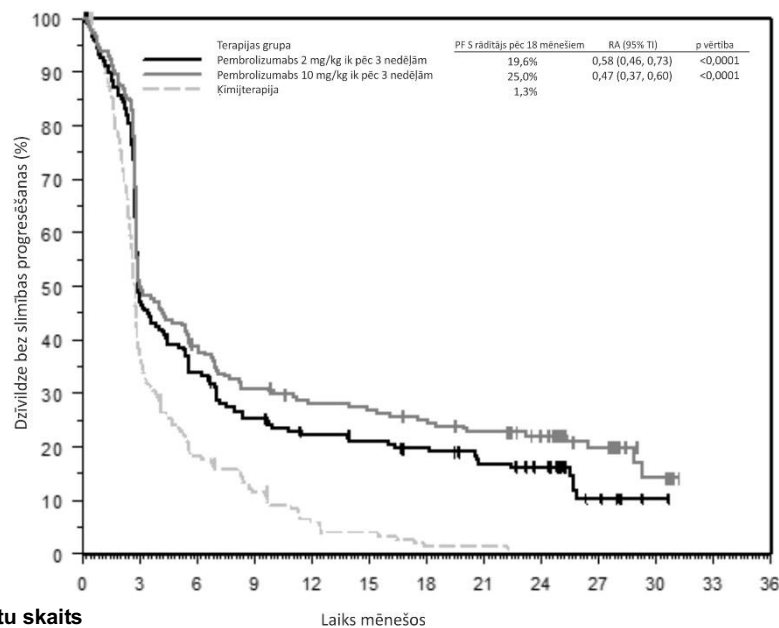
† Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

‡ Pēc korekcijas atbilstoši daudzveidībai nav statistiski nozīmīgs.

§ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju atbilstoši galīgajai analīzei.

¶ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

3. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-002 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

	Laiks mēnešos					
	0	3	6	9	12	15
Pembrolizumabs 2 mg/kg ik pēc 3 nedēļām	180	59	36	29	19	1
Pembrolizumabs 10 mg/kg ik pēc 3 nedēļām	181	69	48	42	30	5
Ķīmijterapija	179	31	9	2	1	0

KEYNOTE-001: ar ipilimumabu iepriekš neārstētu un iepriekš ārstētu melanomas pacientu atklāts pētījums

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu tika pētīti nekontrolētā atklātā pētījumā KEYNOTE-001. Efektivitāte tika novērtēta 276 pacientiem no divām noteiktām kohortām, vienā bija iekļauti pacienti, kuri iepriekš saņēma terapiju ar ipilimumabu (un ja BRAF V600 mutācija bija pozitīva ar BRAF vai MEK inhibitoru), un otrā – pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu ar ipilimumabu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām vai 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām. Pacienti tika ārstēti ar pembrolizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem slimības progresēšanas pierādījumiem atļāva palikt terapijas grupā, līdz tika apstiprināta slimības progresēšana. Izslēgšanas kritēriji bija līdzīgi kā KEYNOTE-002.

No 89 pacientiem, kuri saņēma 2 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba un iepriekš tika ārstēti ar ipilimumabu, 53% bija vīrieši, 33% bija ≥ 65 gadus veci, un vecuma mediāna bija 59 gadi (diapazons: 18-88). Visi, izņemot divus pacientus, bija baltās rases pārstāvji. Astoņdesmit četriem procentiem bija M1c stadija un 8% pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs. Septiņdesmit procentiem bija vismaz divi un 35% pacientu bija trīs vai vairākas iepriekšējās sistēmiskas terapijas progresējošas melanomas ārstēšanai. Par BRAF mutācijām tika ziņotas 13% pētījuma populācijas. Visi pacienti ar BRAF mutācijas audzējiem iepriekš tika ārstēti ar BRAF inhibitoru.

No 51 pacientiem, kuri saņēma pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. un iepriekš netika ārstēti ar ipilimumabu, 63% bija vīrieši, 35% bija ≥ 65 gadus veci, un vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons: 35-80). Visi, izņemot vienu pacientu, bija baltās rases pārstāvji. Sešdesmit trīs procentiem bija M1c stadija un 2% pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs. Četrdesmit pieci procenti iepriekš nebija saņēmuši terapiju progresējošas melanomas ārstēšanai. Par BRAF mutācijām tika ziņots 20 (39%) pacientiem. No pacientiem ar BRAF mutāciju audzējiem 10 (50%) iepriekš tika ārstēti ar BRAF inhibitoru.

Primārais efektivitātes rādītājs bija ORR, kas tika vērtēts, izmantojot neatkarīgu pārskatu pēc RECIST 1.1. Sekundārie efektivitātes rādītāji bija slimības kontroles rādītājs (*disease control rate* – DCR, ieskaitot pilnīgu atbildes reakciju, daļēju reakciju un stabilu slimību), atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS. Audzēja atbildes reakcija tika novērtēta ar 12 nedēļu intervālu. 5. tabulā ir apkopoti galvenie

efektivitātes rādītāji iepriekš ar ipilimumabu neārstētiem un ārstētiem pacientiem, kas saņēma pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. devā, pamatojoties uz minimālo novērošanas laiku vismaz 30 mēneši visiem pacientiem.

5. tabula. Pētījumā KEYNOTE-001 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ipilimumabu n=89	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar ipilimumabu n=51
Labākā objektīvā atbildes reakcija* pēc IRO†		
ORR % (95% TI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Pilnīga atbildes reakcija	7%	12%
Daļēja atbildes reakcija	19%	24%
Slimības kontroles rādītājs%‡	48%	49%
Atbildes reakcijas ilgums§		
Mediāna mēnešos (diapazons)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% turpinās pēc 24 mēnešiem¶	75%	71%
PFS		
Mediāna mēnešos (95% TI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem	34%	38%
OS		
Mediāna mēnešos (95% TI)	18,9 (11, nav pieejams)	28,0 (14, nav pieejams)
OS rādītājs pēc 24 mēnešiem	44%	56%

* Ietver pacientus bez sākotnējā stāvoklī neatkarīgā radioloģiskā izmeklējumā nosakāmas slimības.

† IRO = Integrētais radiologa un onkologa vērtējums, izmantojot RECIST 1.1.

‡ Pamatojoties uz stabilas slimības vai labāka stāvokļa labāko atbildes reakciju.

§ Pamatojoties uz pacientiem ar neatkarīgā pārskatā apstiprinātu atbildes reakciju, sākot no dienas, kad atbildes reakcija tika pirmo reizi dokumentēta; n = 23 pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar ipilimumabu; n = 18 pacientiem, kuri iepriekš netika ārstēti ar ipilimumabu.

¶ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

Iepriekš ar ipilimumabu ārstētiem (n=84) un iepriekš neārstētiem (n=52) pacientiem, kuri saņēma 10 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba ik pēc 3 nedēļām, rezultāti bija līdzīgi kā pacientiem, kuri saņēma 2 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba ik pēc 3 nedēļām.

Apakšpopulācijas analīze

BRAF mutācijas statuss melanomas gadījumā

KEYNOTE-002 apakšgrupu analīze galvenās analīzes ietvaros tika veikta pacientiem ar savvaļas tipa BRAF (n=414; 77%) vai BRAF mutāciju ar iepriekšēju BRAF ārstēšanu (n=126; 23%), kā apkopots 6. tabulā.

6. tabula. Pētījumā KEYNOTE-002 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti atbilstoši BRAF mutācijas statusam

Mērķa kritērijs	Savvaļas tipa BRAF		BRAF mutācija ar iepriekšēju BRAF ārstēšanu	
	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām (n=136)	Ķīmijterapija (n=137)	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām (n=44)	Ķīmijterapija N=42
PFS riska attiecība* (95% TI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS riska attiecība* (95% TI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR%	26%	6%	9%	0%

*Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

KEYNOTE-006 apakšgrupu analīze galvenās analīzes ietvaros tika veikta pacientiem ar savvaļas tipa BRAF (n=525; 63%), BRAF mutāciju bez iepriekšējas BRAF ārstēšanas (n=163; 20%) un BRAF mutāciju ar iepriekšēju BRAF ārstēšanu (n=139; 17%), kā apkopots 7. tabulā.

7. tabula. Pētījumā KEYNOTE-006 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti atbilstoši BRAF mutācijas statusam

Mērķa kritērijs	Savvaļas tipa BRAF		BRAF mutācija bez iepriekšējas BRAF ārstēšanas		BRAF mutācija ar iepriekšēju BRAF ārstēšanu	
	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām (apkopotī dati)	Ipilimumabs (n=170)	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām (apkopotī dati)	Ipilimumabs (n=55)	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām (apkopotī dati)	Ipilimumabs (n=52)
PFS riska attiecība* (95% TI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS riska attiecība* (95% TI)	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%

*Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ipilimumbu), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

PD-L1 statuss melanomas gadījumā

KEYNOTE-002 apakšgrupu analīze galvenās analīzes ietvaros tika veikta pacientiem ar pozitīvu PD-L1 (PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ audzēja un ar audzēju saistītajās imūnsistēmas šūnās attiecībā pret visām dzīvotspējīgajām audzēja šūnām – MEL vērtējums), salīdzinot ar negatīvu PD-L1. PD-L1 ekspresija tika testēta retrospektīvi ar imūnhistoķīmijas (IHC) testu ar 22C3 anti-PD-L1 antivielu. Pacientiem, kuriem varēja izvērtēt PD-L1 ekspresiju (79%), 69% (n = 294) bija PD-L1 pozitīvi un 31% (n= 134) bija PD-L1 negatīvi. 8. tabulā ir apkopoti efektivitātes rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai.

8. tabula. Pētījumā KEYNOTE-002 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām	Ķīmijterapija	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām	Ķīmijterapija
	PD-L1 pozitīvs		PD-L1 negatīvs	
PFS riska attiecība* (95% TI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS riska attiecība* (95% TI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR%	25%	4%	10%	8%

*Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

KEYNOTE-006 apakšgrupu analīze galvenās analīzes ietvaros tika veikta pacientiem, kuri bija PD-L1 pozitīvi (n = 671; 80%), salīdzinot ar PD-L1 negatīviem pacientiem (n = 150; 18%). Pacientiem, kuriem varēja izvērtēt PD-L1 ekspresiju (98%), 82% bija PD-L1 pozitīvi un 18% bija PD-L1 negatīvi. 9. tabulā ir apkopoti efektivitāti raksturojošie rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai.

9. tabula. Pētījumā KEYNOTE-006 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām (apkopoti dati)	Ipilimumabs	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 vai 3 nedēļām (apkopoti dati)	Ipilimumabs
	PD-L1 pozitīvs		PD-L1 negatīvs	
PFS riska attiecība* (95% TI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS riska attiecība* (95% TI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR%	40%	14%	24%	13%

* Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ipilimumabu), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

Acs melanoma

KEYNOTE-001 pētījumā iekļautajiem 20 pacientiem ar acs melanomu netika ziņota objektīvā atbildes reakcija; par stabilu slimību tika ziņots par 6 pacientiem.

KEYNOTE-716: placebo kontrolēts adjuvantas terapijas pētījums pacientiem, kam veikta IIB vai IIC stadijas melanomas rezekcija

Pembrolizumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā dubultmaskētā placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-716 pacientiem, kuriem veikta IIB vai IIC stadijas melanomas rezekcija. 976 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai viņi ik pēc trim nedēļām ne ilgāk kā vienu gadu pēc kārtas vai līdz slimības recidīvam, vai nepieņemamai toksicitātei saņemtu 200 mg pembrolizumaba devas (vai pediatriko [12–17 gadus veciem bērniem] devu - 2 mg/kg intravenozi [bet ne vairāk kā 200 mg] ik pēc trim nedēļām) (n = 487) vai placebo (n = 489). Randomizēšana tika stratificēta atbilstoši Amerikas Apvienotās komitejas vēža jautājumos (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) izstrādātās vēža stadiju klasifikācijas 8. izdevumam. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai tādu medicīnisku stāvokli, kura dēļ nepieciešama imūnsupresīva ārstēšana, vai ar gļotādas vai acs melanomu netika iekļauti. Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš bija veikta cita, nevis ķirurģiska, melanomas ārstēšana. Pacientiem attēldiagnostika tika veikta ik pēc sešiem mēnešiem 4 gadus pēc randomizēšanas un pēc tam vienu reizi 5. gadā vai līdz recidīvam – atkarībā no tā, kas radās agrāk.

976 pacientiem bija šādas sākotnējais raksturojums: vecuma mediāna 61 gads (diapazons: 16 - 87, 39% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, 2 pacienti bija pusaudži [1 katrā terapijas grupā]), 60% pacientu bija vīrieši, un pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 (93% pacientu) vai 1 (7% pacientu). 64% pacientu vēzis bija IIB stadijā, un 35% pacientu vēzis bija IIC stadijā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival, RFS*) visā populācijā, un RFS bija definēta kā laiks starp randomizēšanas datumu un pirmā recidīva (lokāla vai reģionāla recidīva vai attālu metastāžu atklāšanas) vai nāves datumu – atkarībā no tā, kas notika agrāk. Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez attālām metastāzēm (*distant metastasis-free survival, DMFS*) un OS visā populācijā. Šīs analīzes laikā formāla OS vērtēšana nenotika. Iepriekš noteiktās pētījuma starpposma analīzes laikā salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem pembrolizumaba grupā randomizēti iedalītajiem pacientiem sākotnēji tika novērota statistiski nozīmīga RFS uzlabošanās (RA = 0,65; 95% TI 0,46, 0,92; p vērtība = 0,00658). RFS iepriekš noteiktās galīgās analīzes laikā ziņotie rezultāti pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 20,5 mēnešiem, ir apkopoti 10 tabulā. Atjauninātie RFS rezultāti pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 38,5 mēneši, atbilda RFS analīzes galīgajiem rezultātiem pēc pembrolizumaba grupas un placebo grupas pacientu salīdzināšanas (RA = 0,62; 95% TI 0,49, 0,79) (skatīt 4. attēlu). Iepriekš definētās pētījuma starpposma analīzes laikā pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 26,9 mēneši, salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem pembrolizumaba grupā randomizētajiem pacientiem tika novērota statistiski nozīmīga DMFS uzlabošanās (RA = 0,64; 95 % TI 0,47, 0,88; p = 0,00292). Iepriekš definētās DMFS galīgās analīzes laikā ziņotie rezultāti pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 38,5 mēnešiem, ir apkopoti 10. tabulā un 5. attēlā.

10. tabula. Pētījumā KEYNOTE-716 iegūtie efektivitātes rezultāti

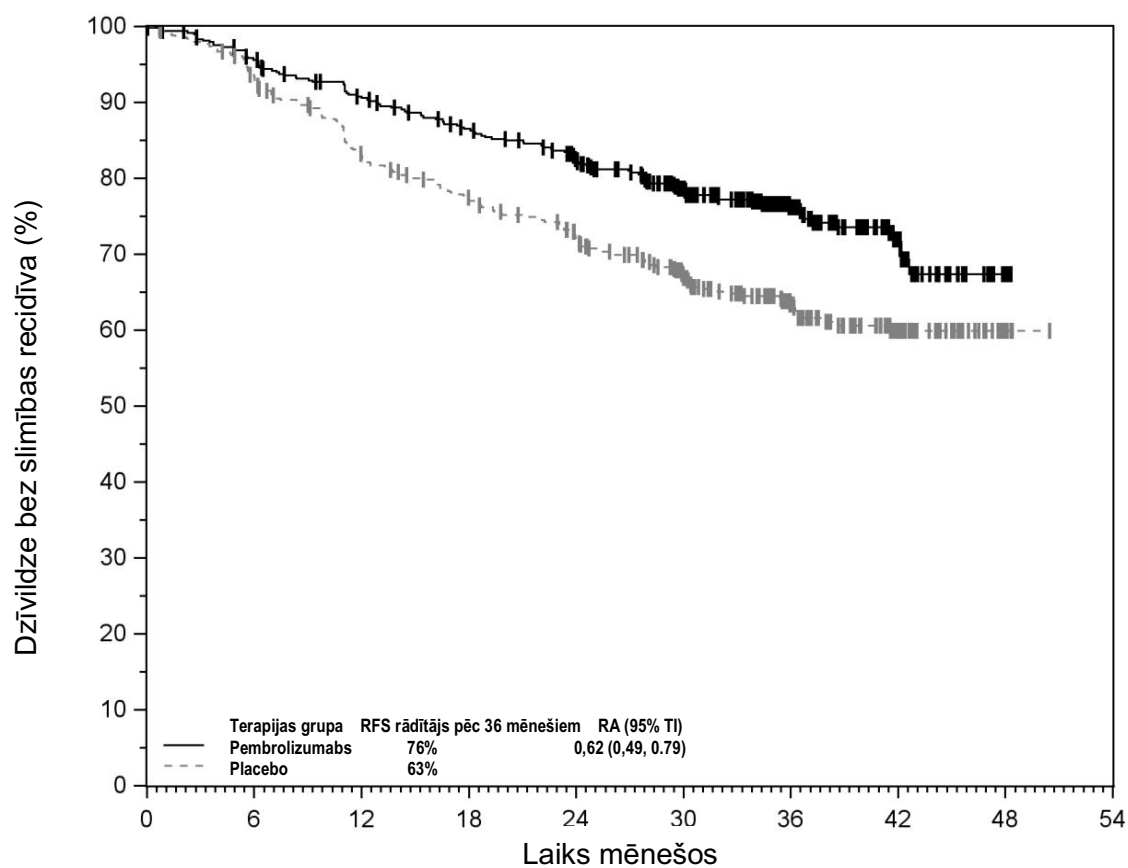
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n = 487	Placebo n = 489
RFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	72 (15%)	115 (24%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (NS, NS)	NS (29,9, NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,61 (0,45, 0,82)	
p vērtība (stratificētā log-rank attiecība) [†]	0,00046	
DMFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0.59 (0.44, 0.79)	

* Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

[†] Nomināla p vērtība, pamatojoties uz log-rank testa rezultātiem, tos stratificējot atbilstoši Amerikas Apvienotās komitejas vēža jautājumos izstrādātās vēža stadiju klasifikācijas 8. izdevumam.

NS – nav sasniegts.

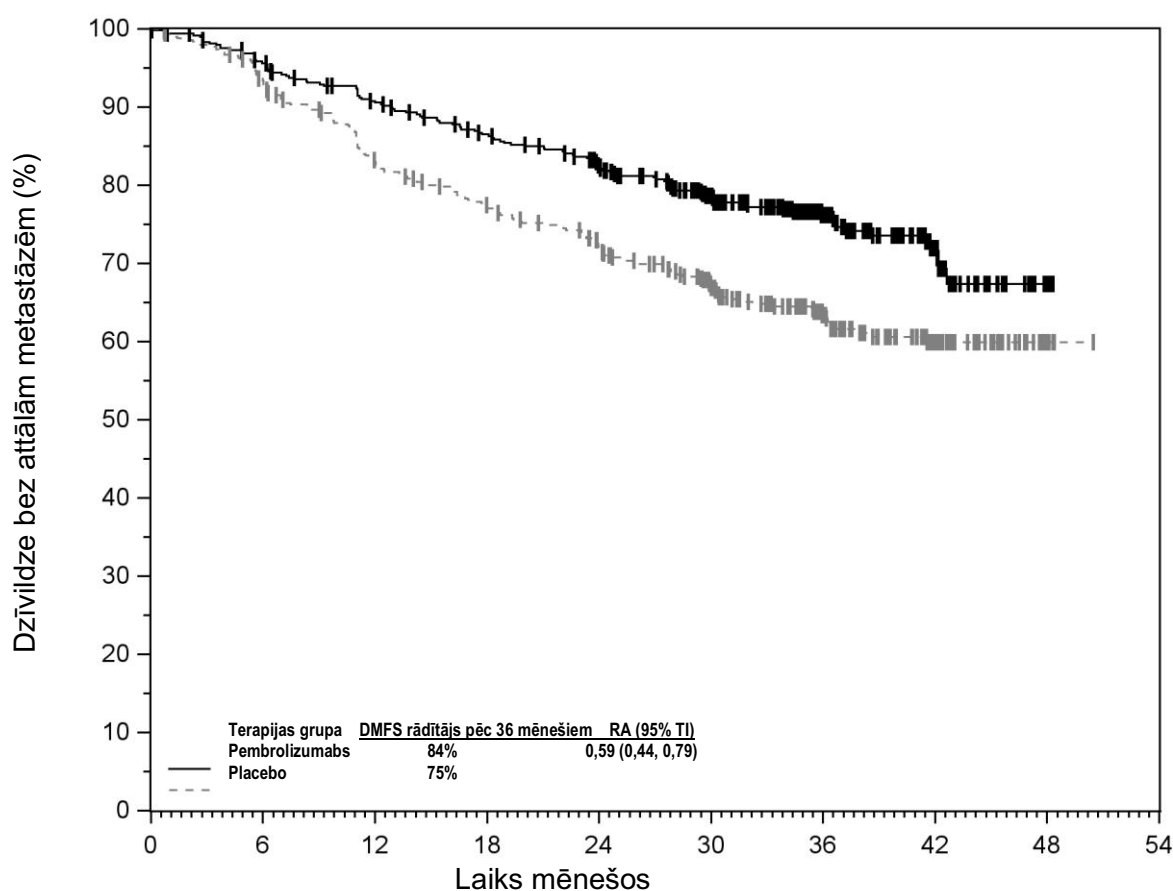
4. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības recidīva līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-716 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

5. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez attālām metastāzēm līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-716 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācijā)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

KEYNOTE-054: placebo kontrolēts adjuvantas terapijas pētījums pacientiem ar pilnīgu III stadijas melanomas rezekciju

Pembrolizumaba efektivitāte tika pētīta KEYNOTE-054 – daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā ar pacientiem, kuriem veikta pilnīga IIIA (>1 mm limfmezglu metastāze), IIIB vai IIIC stadijas melanomas rezekcija. Kopumā tika randomizēti 1019 pieauguši pacienti (1:1), lai saņemtu 200 mg pembrolizumaba reizi trīs nedēļās (n=514) vai placebo (n=505) uz laika periodu līdz vienam gadam līdz slimības recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši Amerikas Apvienotās komitejas vēža jautājumos AJCC izstrādātās vēža stadiju klasifikācijas 7. izdevumam (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 pozitīvi limfmezgli vs. IIIC ≥ 4 pozitīvi limfmezgli) un ģeogrāfiskajiem reģioniem (Ziemeļamerika, Eiropas valstis, Austrālija un citas valstis atbilstoši norādītajam). Pacienti bija jābūt veiktai limfmezgla disekcijai un, ja indicēts, radioterapijai 13 nedēļu laikā pirms ārstēšanas sākuma. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai tādu medicīnisku stāvokli, kam nepieciešama imūnsupresīva ārstēšana, vai ar gļotādas vai acs melanomu netika iekļauti. Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš bija veikta cita, nevis ķirurģiska melanomas ārstēšana, vai kuri bija saņēmuši citu terapiju, nevis interferonu biezas primārās melanomas ārstēšanai bez limfmezglu iesaistes pierādījumiem. Pēc pirmās pembrolizumaba devas saņemšanas pacientiem attēldiagnostika tika veikta reizi 12 nedēļās pirmo divu gadu laikā, pēc tam, no 3. gada līdz 5. gadam, reizi 6 mēnešos, un pēc tam reizi gadā.

Starp 1019 pacientiem bāzes līmeņa rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 54 gadi (25% 65 gadus vai vecāki); 62% bija vīrieši un ECOG funkcionālais statuss bija 0 (94%) un 1 (6%). Sešpadsmit procentiem bija IIIA stadija; 46% bija IIIB stadija; 18% bija IIIC stadija (1-3 pozitīvi limfmezgli) un 20% bija IIIC stadija (≥ 4 pozitīvi limfmezgli); 50% bija pozitīva BRAF V600 mutācija, un 44% bija BRAF savvaļas tips. PD-L1 ekspresija tika pārbaudīta retrospektīvi ar IHC analīzi ar 22C3 anti-PD-L1 antivielu; 84% pacientu bija PD-L1 pozitīva melanoma (PD-L1 ekspresija $\geq 1\%$ audzēja un ar audzēju saistītajās imūnšūnās attiecībā pret visām dzīvotspējīgajām audzēja šūnām). Tika izmantota tāda pati novērtēšanas sistēma kā metastātiskai melanomai (MEL vērtējums).

Primārie efektivitātes rādītāji bija RFS atbilstoši pētnieka vērtējumam visā populācijā un populācijā ar PD-L1 pozitīviem audzējiem, kur RFS tika definēta kā laiks starp randomizācijas datumu un pirmā recidīva (lokāla, reģionāla vai attāla metastāze) datumu vai nāvi – atkarībā no tā, kas notiek pirmais. Sekundārie rādītāji bija DMFS, kā arī OS kopējā populācijā un populācijā ar PD-L1 pozitīviem audzējiem. OS šo analīzi laikā netika formāli vērtēta. Pētījums sākumā uzrādīja statistiski nozīmīgu RFS uzlabojumu (RA 0,57; 98,4% TI 0,43, 0,74; p-vērtība $< 0,0001$) pacientiem, kuri bija randomizēti prembrolizumaba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tā iepriekš noteiktajā starpposmu analīzē. Atjaunināti efektivitātes rezultāti ar 45,5 mēnešu novērošanas ilguma mediānu apkopoti 11. tabulā un 6. un 7. attēlā.

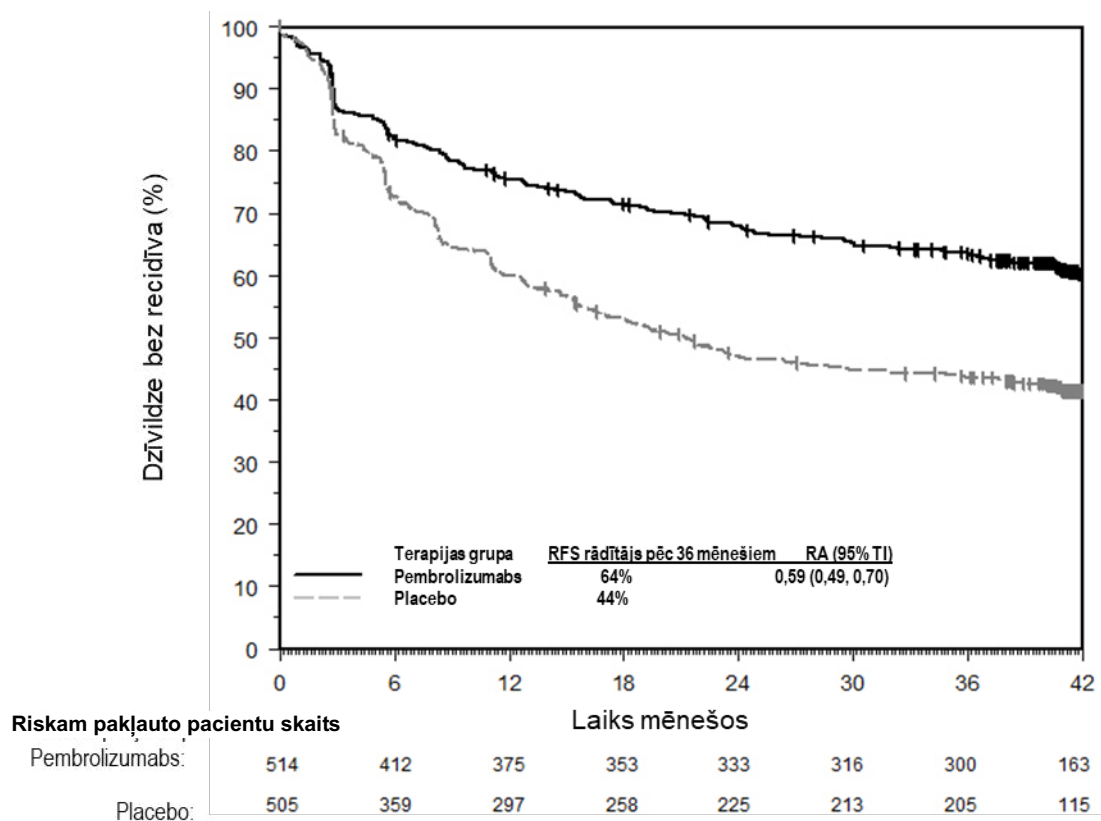
11. tabula. Efektivitātes rezultāti KEYNOTE-054

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg reizi 3 nedēļās n=514	Placebo n=505
RFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	203 (40%)	288 (57%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS	21,4 (16,3, 27,0)
Riska attiecība* (95% TI)	0,59 (0,49, 0,70)	
DMFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	173 (34%)	245 (49%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS	40,0 (27,7, NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,60 (0,49, 0,73)	
p-vērtība (stratificēts <i>log rank</i> tests)	< 0,0001	

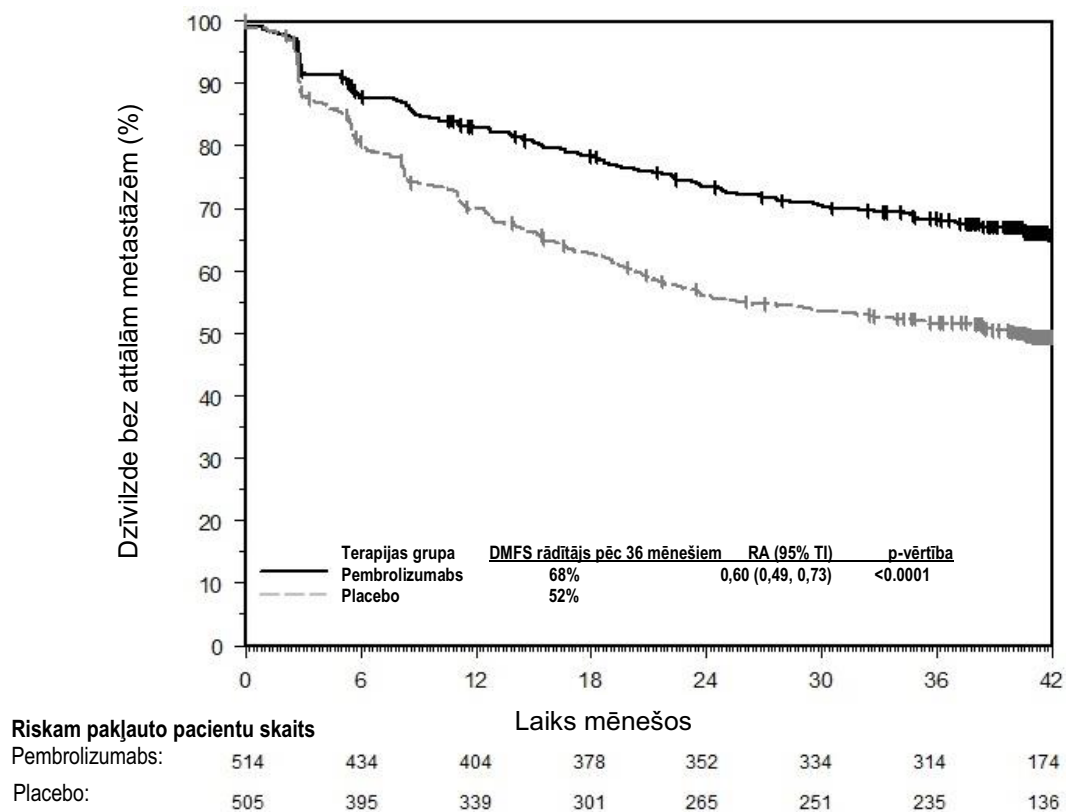
* Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

NS – nav sasniegts.

6. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez recidīva likne pēc terapijas grupas KEYNOTE-054 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



7. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez attālām metastāzēm likne pēc terapijas grupas KEYNOTE-054 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



RFS un DMFS uzlabojums tika konsekventi novērots apakšgrupās, ieskaitot audzēja PD-L1 ekspresiju, BRAF mutācijas statusu un slimības stadiju (izmantojot AJCC 7. izdevumu). Šie rezultāti bija konsekventi, arī tos klasificējot no jauna, *post-hoc* analīzē saskaņā ar spēkā esošo stadiju noteikšanas sistēmas AJCC 8. izdevumu.

Nesīkšņu plaušu vēzis

KEYNOTE-671 – kontrolēts pētījums par neoadjuvanto un adjuvanto terapiju pacientiem ar rezecējamu nesīkšņu plaušu vēzi (NSŠPV)

Pembrolizumaba efektivitāte, neoadjuvantā terapijā to lietojot kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju un adjuvantā terapijā to turpinot lietot monoterapijas veidā, tika pētīta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā KEYNOTE-671. Dalībai pētījumā bija piemēroti iepriekš neārstēti pacienti ar rezecējamu NSŠPV, kuriem bija augsts recidīva risks (II, IIIA vai IIIB (N2) stadija atbilstoši AJCC klasifikācijas 8. redakcijai), neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas audzējā saskaņā ar *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit* testa rezultātiem. Pacienta uzņemšanai pētījumā audzēja genoma aberāciju vai onkogēno virzītājmutāciju noteikšana nebija obligāta.

Pacienti ar augstu recidīva risku, kas ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atspoguļo pacientu populāciju ar II-III B (N2) stadijas NSŠPV atbilstoši ļaundabīgo audzēju klasifikācijas sistēmas 8. redakcijai, atbilst šādiem atlases kritērijiem - audzēja lielums pārsniedz 4 cm; vai jebkāda lieluma audzējs vienlaikus ar N1 vai N2 stadiju; vai audzēji ar invāziju krūšu dobuma orgānos (tieša invāzija parietālajā pleirā, krūškurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, videnes pleirā, parietālajā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, skriemeļa ķermenī, elpvada ķīlī); vai par 4 cm lielāki audzēji, kas skar galveno bronhu; vai par 4 cm lielāki audzēji, kas izraisa obstruktīvu atelektāzi, kura sniedzas līdz plaušu vārtiem; vai audzēji ar atsevišķu(-iem) mezglu (-iem) tajā pašā daivā vai citā ipsilaterālajā daivā kā primārais plaušu vēzis.

Pēc nepieciešamības pirms adjuvanti lietota pembrolizumaba vai placebo pacienti saņēma adjuvanto staru terapiju. Dalība pētījumā nebija piemērota pacientiem ar aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai pētījuma terapijas 2 gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija, un pacientiem ar medicīnisku stāvokli, kura dēļ bija nepieciešama imūnsupresīva terapija. Randomizētā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc NSŠPV stadijas (II vai III), PD-L1 ekspresijas audzējā (TPS $\geq$ 50% vai $<$ 50%), histoloģiskā tipa (plakanšūnu vai neplakanšūnu) un ģeogrāfiskā reģiona (Austrumāzija vai citi reģioni).

Pacienti tika randomizēti iedalīti (attiecībā 1:1) vienā no šādām terapijas grupām:

- terapijas grupa A - neoadjuvanti lietota pembrolizumaba 200 mg deva katra 21 dienu ilgā cikla 1. dienā kombinācijā ar cisplatīna 75 mg/m² devu un vai nu pemetrekseda 500 mg/m² devu 1. dienā, vai arī gemcitabīna 1000 mg/m² devu 1. un 8. dienā; terapijas ilgums bija līdz 4 cikliem. Pēc ķirurģiskās ārstēšanas pembrolizumaba 200 mg deva tika lietota ik pēc 3 nedēļām; šādas terapijas ilgums bija līdz 13 cikliem;
- terapijas grupa B - neoadjuvanti lietots placebo katra 21 dienu ilgā cikla 1. dienā kombinācijā ar cisplatīna 75 mg/m² devu un vai nu pemetrekseda 500 mg/m² devu 1. dienā, vai arī gemcitabīna 1000 mg/m² devu 1. un 8. dienā; terapijas ilgums bija līdz 4 cikliem. Pēc ķirurģiskas ārstēšanas placebo tika lietots ik pēc 3 nedēļām; šādas terapijas ilgums bija līdz 13 cikliem.

Visas pētāmās zāles tika ievadītas ar intravenozu infūziju. Terapija ar pembrolizumabu vai placebo tika turpināta līdz ārstēšanas beigām (17 cikli), līdz slimības progresēšanai, kuras dēļ nebija iespējams veikt ārstējošu ķirurģisku operāciju, līdz slimības recidīvam terapijas adjuvantajā posmā, līdz slimības progresēšanai tiem pacientiem, kuriem netika veikta ķirurģiska ārstēšana vai audzēja rezekcija bija nepilnīga un kas nonāca terapijas adjuvantajā posmā, vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte. Audzēja statuss tika noteikts pētījuma sākumā, neoadjuvantās terapijas posma 7. un 13. nedēļā un 4 nedēļu laikā pirms terapijas adjuvantā posma sākšanas. Pēc adjuvantā posma sākšanas, audzēja statuss tika noteikts ik pēc 16 nedēļām, laikā līdz 3. gada beigām, un turpmāk - ik pēc 6 mēnešiem.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS* un dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival; EFS*) atbilstoši pētnieka vērtējumam.

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (*pCR*) īpatsvars un būtiskas patoloģiskas atbildes reakcijas (*mPR*) īpatsvars atbilstoši maskēta, neatkarīga patologa novērtējumam (*BIPR*).

Pētījumā KEYNOTE-671 grupās randomizēti iedalīti tika pavisam 797 pacienti - 397 pacienti pembrolizumaba grupā un 400 pacienti placebo grupā. Pētījuma sākumā dalībnieku raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: no 26 līdz 83); 45% bija vecumā no 65 gadiem; 71% vīriešu; 61% baltādaino, 31% aziātu un 2% melnādaino. *ECOG* funkcionālais statuss 0 un 1 bija attiecīgi 63% un 37% dalībnieku; slimība II stadijā bija 30%, bet III stadijā - 70% dalībnieku; $TPS \geq 50\%$ bija 33%, bet $TPS < 50\%$ - 67% dalībnieku; audzējs ar plakanšūnu histoloģiju bija 43%, bet ar neplakanšūnu histoloģiju - 57% dalībnieku; 31% dalībnieku bija no Austrumāzijas reģiona. *EGFR* mutācijas bija 4% pacientu, bet 66% dalībnieku *EGFR* mutāciju statuss nebija zināms. *ALK* translokācijas bija 3% pacientu, bet 68% dalībnieku *ALK* translokāciju statuss nebija zināms.

Ārstējoša ķirurģiskā operācija tika veikta 81% pacientu pembrolizumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijas grupā, salīdzinot ar 76% pacientu tikai platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā.

Starp pacientiem, kas saņēma pembrolizumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju un sekojošu pembrolizumaba monoterapiju, tika novērots statistiski nozīmīgs *OS*, *EFS*, *pCR* un *mPR* uzlabojums salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju un sekojošu placebo monoterapiju. Iepriekš paredzētajā starpposma analīzē (pēc novērošanas laika ar mediānu 21,4 mēneši (diapazons: no 0,4 līdz 50,6 mēnešiem)) pembrolizumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas un sekojošas pembrolizumaba monoterapijas grupā salīdzinājumā ar placebo un platīnu saturošas ķīmijterapijas un sekojošas placebo monoterapijas grupu *EFS RA* bija 0,58 (95% TI: no 0,46 līdz 0,72; $p < 0,0001$). Šīs analīzes laikā *OS* rezultāti nebija sasnieguši gatavību.

Galvenie efektivitātes rezultāti pēc novērošanas laika ar mediānu 29,8 mēneši (diapazons: no 0,4 līdz 62,0 mēnešiem) ir apkopoti 12. tabulā. *OS* un *EFS* Kaplana-Meijera līknes ir redzamas attiecīgi 8. un 9. attēlā.

12. tabula. Pētījuma KEYNOTE-671 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs ar ķīmijterapiju/ pembrolizumabs n = 397	Placebo ar ķīmijterapiju/ placebo n = 400
<i>OS</i>		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	110 (28%)	144 (36%)
Mediāna mēnešos* (95% TI)	NS (NS; NS)	52,4 (45,7; NS)
Riska attiecība† (95% TI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p vērtība‡	0,00517	
<i>EFS</i>		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	174 (44%)	248 (62%)
Mediāna mēnešos* (95% TI)	47,2 (32,9; NS)	18,3 (14,8; 22,1)
Riska attiecība† (95% TI)	0,59 (0,48; 0,72)	

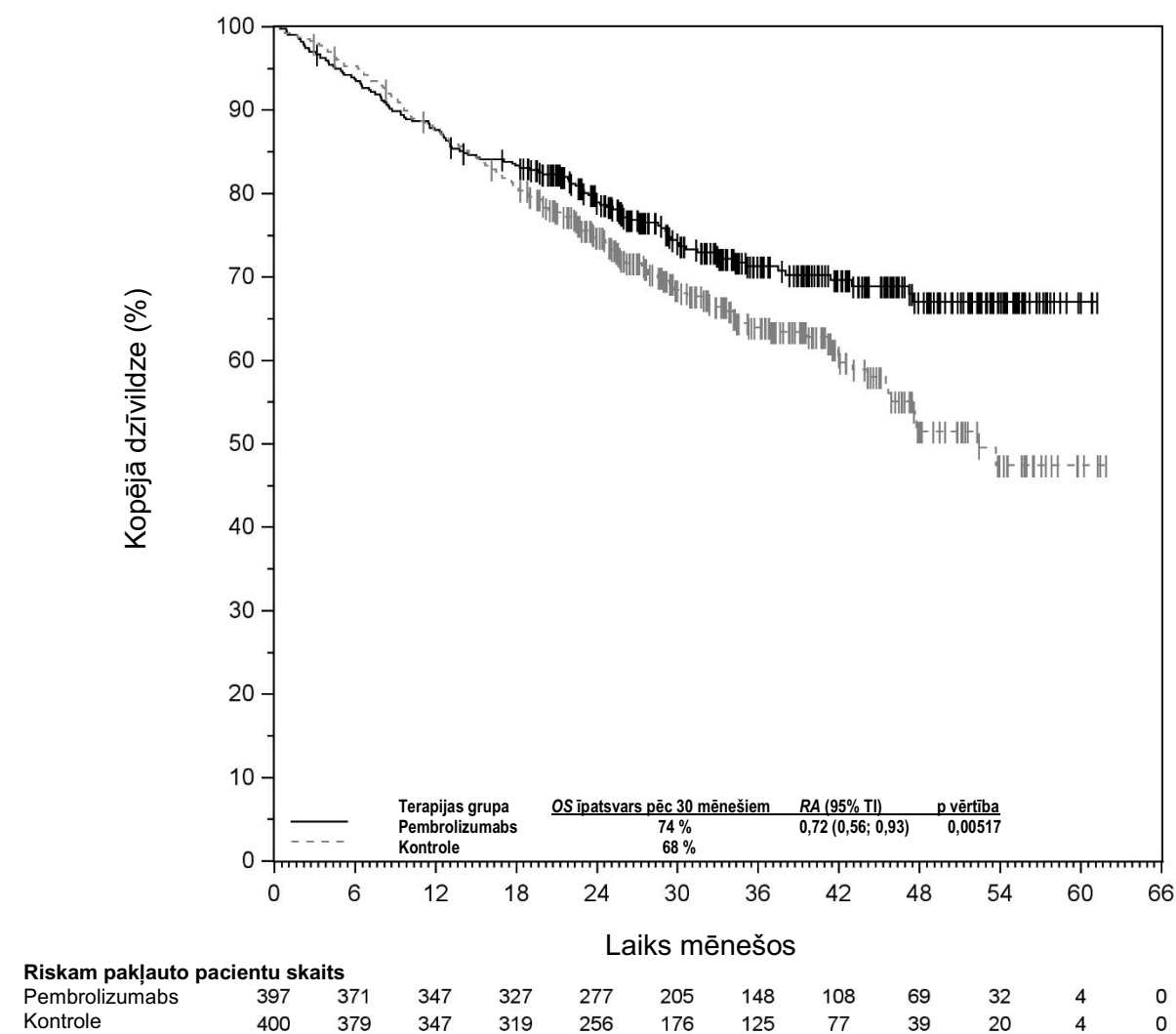
* Balstoties uz aprēķiniem ar Kaplana-Meijera metodi.

† Balstoties uz Koksas regresijas modeli, kurā terapija ir kovariāts un kas stratificēts pēc stadijas, PD-L1 ekspresijas audzējā, histoloģiskā tipa un ģeogrāfiskā reģiona.

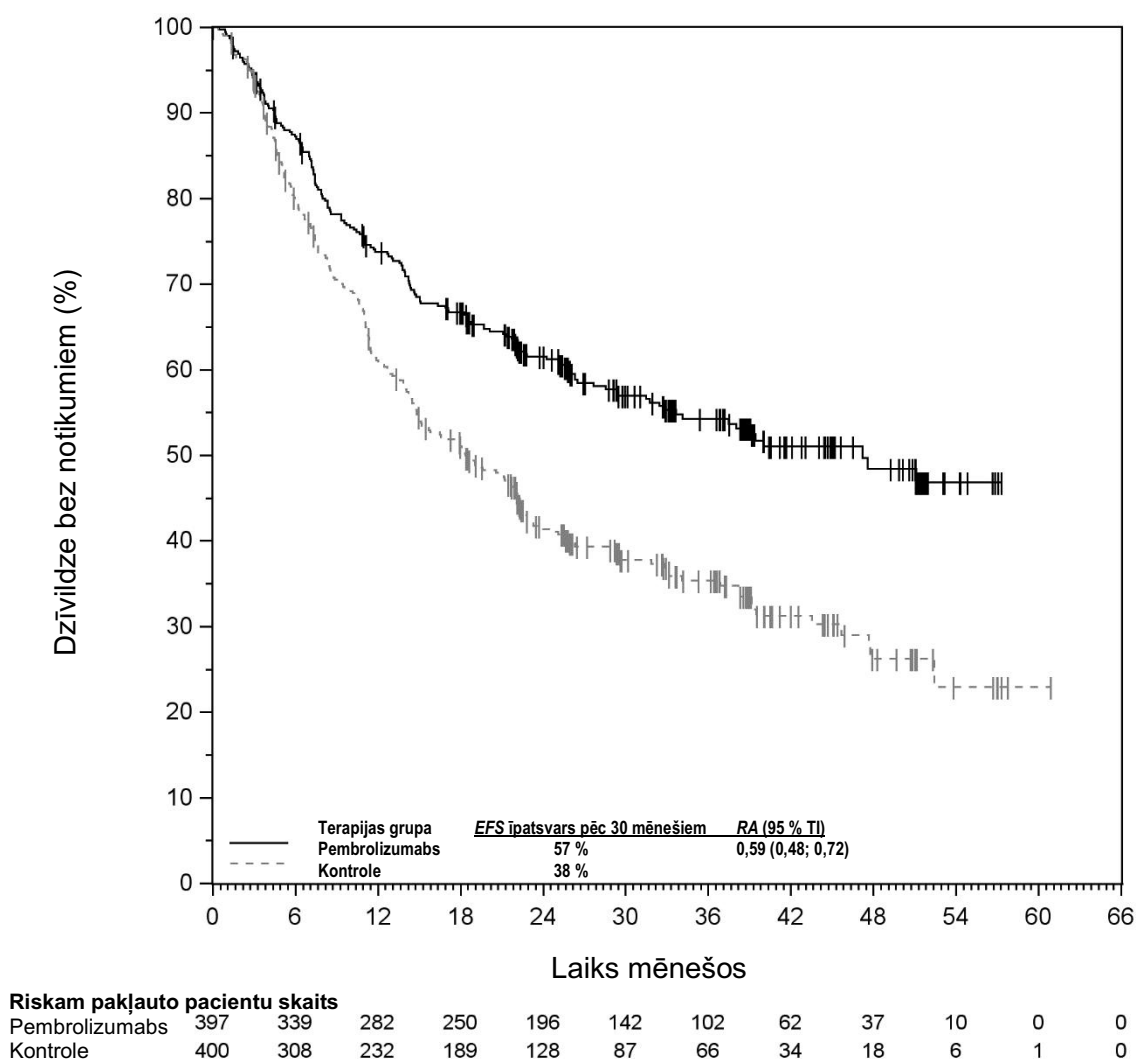
‡ Balstoties uz stratificētu *log-rank* testu.

NS – nav sasniegts.

8. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes pētījuma KEYNOTE-671 terapijas grupās (ārstēt paredzētā pacientu populācija)



9. attēls. Dzīvildzes bez notikumiem Kaplana-Meijera līknes pētījuma KEYNOTE-671 terapijas grupās (ārstēt paredzētā pacientu populācija)



Pētījumā KEYNOTE-671 tika veikta *post hoc* izpētes apakšgrupas analīze pacientiem ar PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumaba grupā [n=132; 33%] salīdzinājumā ar placebo grupu [n=134; 34%]), TPS = 1 - 49% (pembrolizumaba grupā [n=127; 32%] salīdzinājumā ar placebo grupu [n=115; 29%]) vai TPS < 1% (pembrolizumaba grupā [n=138; 35%] salīdzinājumā ar placebo grupu [n=151; 38%]). EFS RA pacientiem ar TPS $\geq 50\%$ bija 0,48 (95% TI: 0,33; 0,71), pacientiem ar TPS = 1 - 49% - 0,52 (95% TI: 0,36; 0,73) un pacientiem ar TPS < 1% - 0,75 (95% TI: 0,56; 1,01). OS RA pacientiem ar TPS $\geq 50\%$ bija 0,55 (95% TI: 0,33; 0,92), pacientiem ar TPS = 1 - 49% - 0,69 (95% TI: 0,44; 1,07) un pacientiem ar TPS < 1% - 0,91 (95% TI: 0,63; 1,32).

KEYNOTE-091: placebo kontrolēts adjuvantas terapijas pētījums pacientiem ar NSŠPV rezekciju
 Pembrolizumaba efektivitāte tika pētīta pētījumā KEYNOTE-091, kas bija daudzcentru, randomizēts, trīskārši maskēts, placebo kontrolēts pētījums pacientiem ar NSŠPV, kuriem pēc audzēja pilnīgas rezekcijas bija augsts recidīva risks (IB [T2a ≥ 4 cm], II vai IIIA stadija atbilstoši AJCC 7. izdevuma klasifikācijai) neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas audzējā, kuri iepriekš nebija saņēmuši neoadjuvanto staru terapiju un/vai neoadjuvanto ķīmijterapiju, šī ļaundabīgā audzēja ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši arī adjuvanto staru terapiju un kuriem tā nebija iepļānota. Pacienta uzņemšanai pētījumā nebija obligāti jānosaka audzēja genoma aberācijas/onkogēnās virzītājamutācijas.

Turpmāk aprakstītie atlases kritēriji ļauj identificēt pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atspoguļo pacientu populāciju ar slimību IB [T2a ≥ 4 cm], II vai IIIA stadijā atbilstoši Audzēju stadiju noteikšanas sistēmas 7. izdevuma klasifikācijai: audzēja izmērs

≥ 4 cm; vai jebkāda izmēra audzējs kopā ar N1 vai N2 statusu; vai audzēji ar invāziju krūškurvja struktūrās (tieša invāzija parietālajā pleirā, krūškurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, mediastinālā pleirā, parietālā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļa ķermenī, trahejas ķīlī); vai audzēji, kas skar galvenos bronhus < 2 cm distāli no trahejas ķīļa, bet neskar trahejas ķīli; vai audzēji, kas ir saistīti ar atelektāzi vai visas plaušas obstruktīvu pneimonītu; vai audzēji ar atsevišķu(-iem) mezglu(-iem) vienā daivā vai citā ipsilaterālā daivā kā primārie. Pētījumā nebija iesaistīti pacienti, kuriem bija N2 statuss un audzējs, kas ir invadējis videni, sirdi, lielos asinsvadus, traheju, atgriezenisko balsenes nervu, barības vadu, mugurkaula skriemeļa ķermeni, trahejas ķīli vai kuram ir atsevišķs(-i) mezgls(-i) citā ipsilaterālajā daivā.

Atbilstoši ārstu ieteikumam pacienti bija saņēmuši vai nebija saņēmuši adjuvanto ķīmijterapiju. Pētījumā nevarēja piedalīties pacienti ar autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai terapijas 2 gadu laikā būtu nepieciešamas sistēmiski lietojamas zāles; pacienti ar medicīnisku stāvokli, kura ārstēšanai būtu nepieciešama imūnsupresija, kā arī pacienti, kuri bija saņēmuši vairāk nekā četrus adjuvantās ķīmijterapijas ciklus. Randomizētais dalījums grupās bija stratificēts pēc slimības stadijas (IB vai II, vai IIIA), adjuvantās ķīmijterapijas (nav saņemta vai ir saņemta adjuvantā ķīmijterapija), PD-L1 statusa (TPS < 1% [negatīva atrade] vai TPS ir 1-49%, vai TPS ir ≥ 50%) un ģeogrāfiskā reģiona (Rietumeiropa vai Austrumeiropa, vai Āzija, vai pārējās pasaules daļas). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai intravenozi ik pēc 3 nedēļām saņemtu 200 mg pembrolizumaba (n=590) vai placebo (n=587).

Terapiju turpināja līdz brīdim, kad atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem saskaņā ar pētnieka atzinumu iestājās slimības recidīvs, radās nepieņemama toksicitāte vai bija pagājis aptuveni 1 gads (saņemtas 18 devas). Pēc pembrolizumaba pirmās devas radioloģiskie attēlizmeklējumi pacientiem pirmā gada laikā tika veikti ik pēc 12 nedēļām, pētījuma 2. un 3. gadā – ik pēc 6 mēnešiem, bet turpmāk līdz 5. gada beigām – vienu reizi gadā. Pēc 5. gada beigām radioloģiskie attēlizmeklējumi tika veikti atbilstoši vietējā aprūpes standarta nosacījumiem.

No randomizētajiem 1177 pacientiem pēc pilnīgas audzēja rezekcijas platīna grupas līdzekli saturošu adjuvanto ķīmijterapiju saņēma 1010 pacienti (86%). Šo 1010 pacientu sākotnējais demogrāfiskais raksturojums pētījumā KEYNOTE-091 bija šāds: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: no 35 līdz 84), 49% vecumā no 65 gadiem; 68% vīriešu; 77% baltās rases pārstāvju, 18% aziātu; 86% pašlaik bija vai iepriekš bija bijuši smēķētāji. ECOG funkcionālajam statusam 0 un 1 atbilda attiecīgi 61% un 39% dalībnieku. Slimība IB stadijā [T2a ≥ 4 cm] bija 12%, II stadijā – 57%, bet IIIA stadijā – 31% pacientu. PD-L1 ekspresija audzējā TPS < 1% [negatīva atrade] bija 39%, TPS 1-49% bija 33%, bet TPS ≥ 50 bija 28% pacientu. Zināmas mutācijas EGFR gēnā bija 7% pacientu, mutāciju EGFR gēnā nebija 38% pacientu, bet EGFR mutāciju statuss nebija zināms 56% pacientu. Piecdesmit divi procenti pacientu bija no Rietumeiropas, 20% - no Austrumeiropas, 17% - no Āzijas, bet 11% - no citām pasaules daļām.

Primārā efektivitātes galaiznākuma raksturlielums bija dzīvildze bez slimības (*disease free survival*, DFS) atbilstoši pētnieka vērtējumam visā pētījuma populācijā un to pacientu grupā, kuriem PD-L1 ekspresija audzējā bija TPS ≥ 50%; DFS bija definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz datumam, kad tika konstatēts pirmais recidīvs (vietējs/reģionāls recidīvs, attālas metastāzes) vai otrs ļaundabīgais audzējs, vai iestājās nāve (atkarībā no tā, kurš no notikumiem iestājās vispirms). Sekundārā efektivitātes galaiznākuma raksturlielumi bija DFS atbilstoši pētnieka vērtējumam to pacientu grupā, kuriem PD-L1 ekspresija audzējā bija TPS ≥ 1%, kā arī OS visā pētījuma populācijā un to pacientu grupās, kuriem PD-L1 ekspresija audzējā bija TPS ≥ 50% un TPS ≥ 1%.

Iepriekš ieplānotā pētījuma starpposma analizē pēc novērošanas ar ilguma mediānu 32,4 mēneši (diapazons: no 0,6 līdz 68 mēnešiem) visā pētījuma populācijā pembrolizumaba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērots statistiski nozīmīgs DFS uzlabojums (RA = 0,76 [95% TI: 0,63, 0,91; p = 0,0014]). Efektivitātes rezultāti par adjuvanto ķīmijterapiju saņēmušajiem pacientiem, kas tika iegūti galīgajā DFS analizē pēc novērošanas ar ilguma mediānu 46,7 mēneši (diapazons: no 0,6 līdz 84,2 mēnešiem), ir apkopoti 13. tabulā un 10. attēlā. Šīs analīzes laikā OS rezultāti nebija galīgi un visā populācijā bija iestājušies tikai 58% iepriekš definēto OS notikumu. Pētnieciskā OS analizē

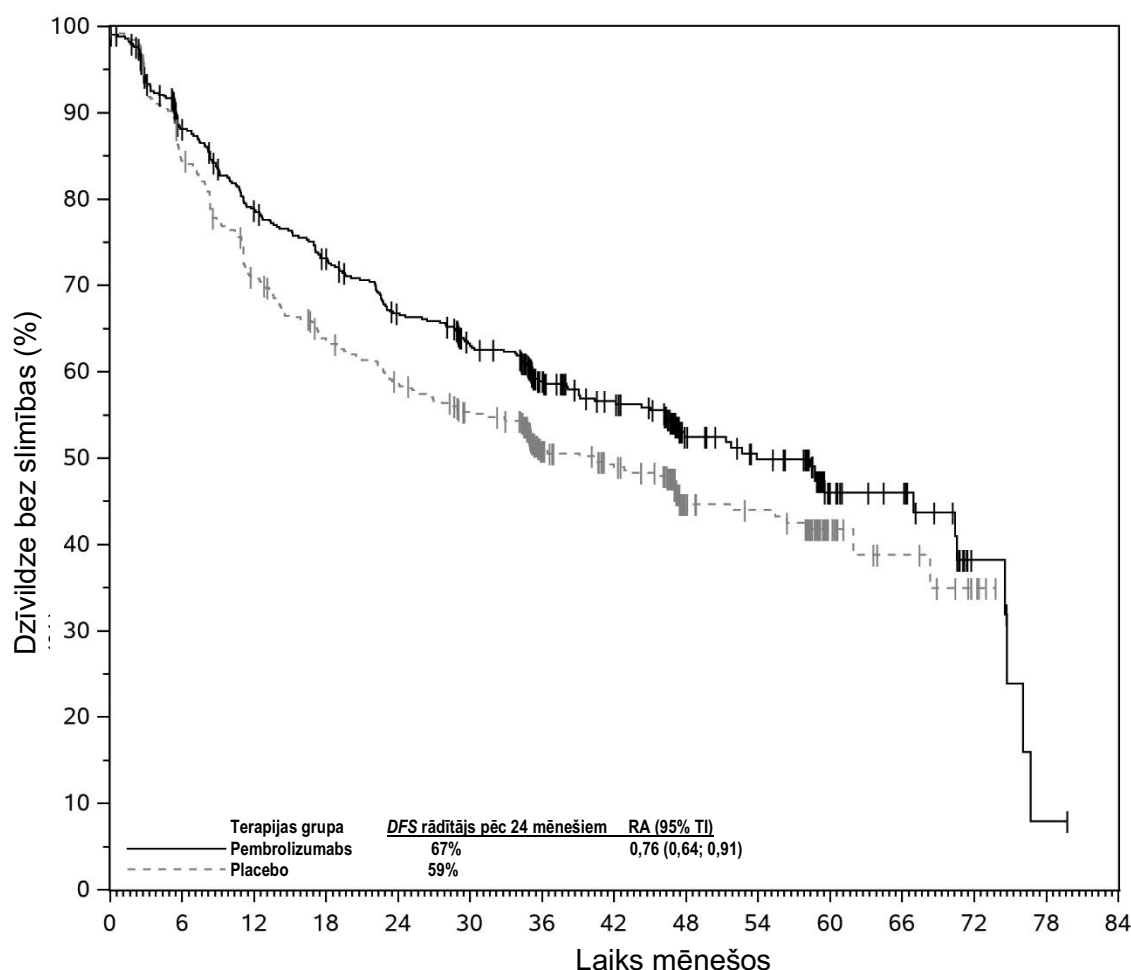
liecināja par tendenci par labu pembrolizumabam salīdzinājumā ar placebo ar RA 0,79 (95% TI: 0,62, 1,01) pacientiem, kuri saņēma adjuvanto ķīmijterapiju.

13. tabula. Pētījuma KEYNOTE-091 efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri saņēma adjuvanto ķīmijterapiju

Mērķa kritērijs	Pembrolizumaba 200 mg deva ik pēc 3 nedēļām n=506	Placebo n=504
DFS		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	225 (44%)	262 (52%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediāna, mēnešos (95% TI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Balstoties uz daudzfaktoru Koksas (Cox) regresijas modeli.

10. attēls. Kaplana-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības pētījuma KEYNOTE-091 terapijas grupās (pacientiem, kuri saņēma adjuvanto ķīmijterapiju)



Riskam pakļautie pacienti

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

KEYNOTE-024: kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem NSSPV pacientiem

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika pētīti iepriekš neārstēta metastātiska NSSPV ārstēšanai KEYNOTE-024 daudzcentru, nemaskētā, kontrolētā pētījumā. Pacientiem PD-L1 ekspresija bija $\geq 50\%$ TPS, balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai

saņemt pembrolicumabu 200 mg devā ik pēc 3 nedēļām (n=154) vai pētnieka izvēlēto platīnu saturošu ķīmijterapiju (n=151; ieskaitot pemetrekseds + karboplatīns, pemetrekseds + cisplatīns, gemcitabīns + cisplatīns, gemcitabīns + karboplatīns vai paklitaksels + karboplatīns. Pacienti ar neplakanšūnu NSŠPV varēja saņemt arī pemetrekseda uzturošo terapiju). Pacienti tika ārstēti ar pembrolicumabu līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Ārstēšana varēja turpināties pēc slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Pacienti bez slimības progresēšanas varēja tikt ārstēti līdz 24 mēnešiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar vēža EGFR vai ALK gēnu aberācijām; autoimūnas slimības, kurām 2 gadu laikā pēc ārstēšanas bija nepieciešama sistēmiska terapija; medicīniskais stāvoklis, kam nepieciešama imūnsupresija; vai kuri bija saņēmuši vairāk nekā 30 Gy starojuma krūškurvim pēdējo 26 nedēļu laikā. Audzēja statusu novērtēja ik pēc 9 nedēļām. Pacienti, kuri saņēma ķīmijterapiju un kuriem bija neatkarīgi apstiprināta slimības progresēšana, varēja pāriet uz citu terapijas grupu un saņemt pembrolicumabu.

No 305 pacientiem KEYNOTE-024 pētījumā, sākotnējie rādītāji bija: vecuma mediāna 65 gadi (54% pacienti 65 gadu vecumā vai vecāki); 61% vīrieši, 82% baltās rases pārstāvji, 15% aziāti; un ECOG funkcionālais statuss 0 un 1 attiecīgi 35% un 65%. Slimības raksturojums bija plakanšūnu (18%) un neplakanšūnu (82%) vēzis; M1 (99%); un metastāzes smadzenēs (9%).

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *PFS*, vērtēti maskētā neatkarīgā centrālā pārskatā (*blinded independent central review*, BICR), izmantojot RECIST 1.1. versiju. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS* un *ORR* (vērtēti BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju). 14. tabulā attēloti galvenie efektivitātes rādītāji visā ārstēt paredzēto pacientu (ITT) populācijā. *PFS* un *ORR* rezultāti ir ziņoti, izmantojot starposma analīzi ar novērošanas ilguma mediānu 11 mēneši. *OS* rezultāti ir ziņoti, izmantojot galīgo analīzi ar novērošanas ilguma mediānu 25 mēneši.

14. tabula. KEYNOTE-024 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolicumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n=154	Ķīmijterapija n=151
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	73 (47%)	116 (77%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-vērtība†	< 0,001	
Mediāna mēnešos (95% TI)	10,3 (6,7; NP)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	73 (47%)	96 (64%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-vērtība†	0,002	
Mediāna mēnešos (95% TI)	30,0 (18,3; NP)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95% TI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Pilnīga atbildes reakcija	4%	1%
Daļēja atbildes reakcija	41%	27%
Atbildes reakcijas ilgums‡		
Mediāna mēnešos (diapazons)	Netika sasniegts (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% ar ilgumu ≥ 6 mēneši	88%§	59%¶

* Riska attiecība (pembrolicumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

† Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

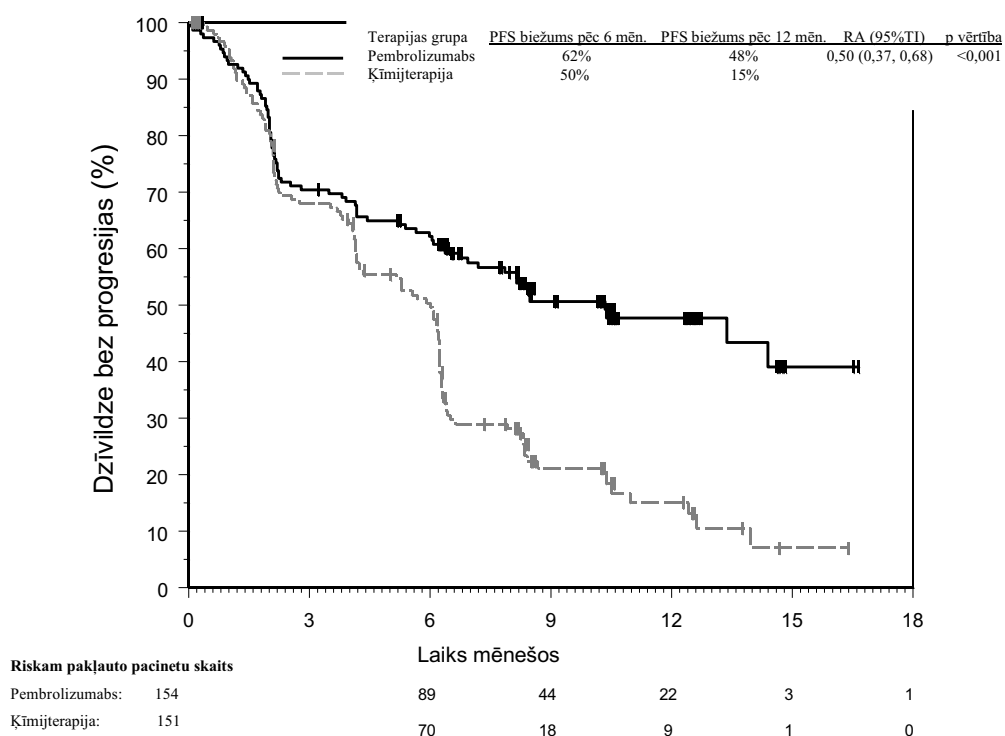
‡ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju.

§ Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķinu; iekļāva 43 pacientus ar atbildes reakciju 6 mēnešus vai ilgāk.

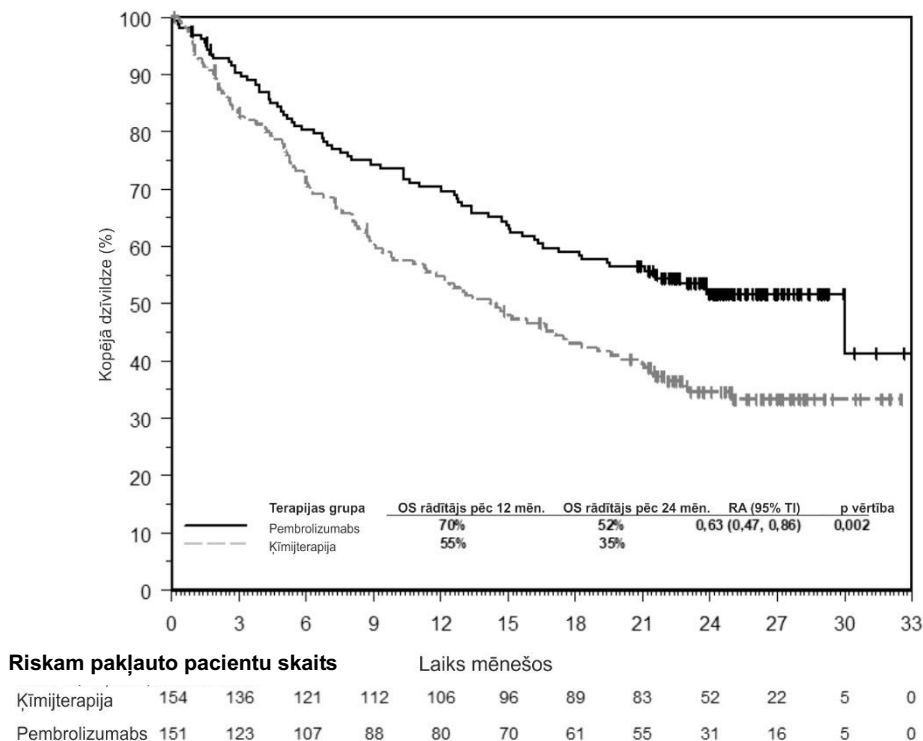
¶ Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķinu; iekļāva 16 pacientus ar atbildes reakciju 6 mēnešus vai ilgāk.

NP = nav pieejams

11. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez progresijas līkne pēc terapijas grupas KEYNOTE-024 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



12. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne terapijas grupā KEYNOTE-024 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Apakšgrupu analīzēs mazam pacientu skaitam, kuri nekad nebija bijuši smēķētāji, novēroja samazinātu ieguvumu no pembrolizumaba attiecībā uz dzīvildzi, salīdzinot ar ķīmijterapiju, tomēr maza pacientu skaita dēļ nevar izdarīt galīgos secinājumus par šiem datiem.

KEYNOTE-042: kontrolēts pētījums, kurā piedalījās pacienti ar iepriekš neārstētu NSŠPV

Pembrolizumaba drošumu un efektivitāti vērtēja arī kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-042, kurā to lietoja iepriekš neārstēta lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV ārstēšanai. Šī pētījuma dizains bija līdzīgs kā KEYNOTE-024, izņemot to, ka pacientiem PD-L1 ekspresijas līmenis TPS bija $\geq 1\%$, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti ar PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu pembrolizumabu 200 mg devā ik pēc 3 nedēļām (n=637) vai pētnieka izvēlētu platīnu saturošu ķīmijterapiju (n=637; ieskaitot pemetrekseds + karboplatīns vai paklitaksels + karboplatīns. Pacienti ar neplakanšūnu NSŠPV varēja saņemt pemetrekseda uzturošo terapiju). Audzēja stāvokli novērtēja ik pēc 9 nedēļām pirmajās 45 nedēļās un ik pēc 12 nedēļām pēc tam.

599 no 1274 pacientiem (47%) pētījumā KEYNOTE-042 PD-L1 ekspresija TPS bija $\geq 50\%$, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti ar PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Šo 599 pacientu sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 63 gadi (45% 65 gadus veci vai vecāki); 69% vīrieši; 63% bija baltās rases pārstāvji, bet 32% - aziāti; 17% bija spāņu vai latīņamerikāņu pārstāvji; attiecīgi 31% un 69% pacientu ECOG funkcionālais statuss bija 0 un 1. Slimības raksturlielumi bija šādi: plakanšūnu (37%) vai neplakanšūnu audzējs (63%); IIIA stadija (0,8%); IIIB stadija (9%); IV stadija (90%); un saņemta ārstēšana saistībā ar metastāzēm galvas smadzenēs (6%).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Sekundārie efektivitātes vērtēšanas kritēriji bija PFS un ORR (ko vērtēja BICR, izmantojot RECIST 1.1). Salīdzinot ar ķīmijterapiju, šajā pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs OS rādītāja uzlabojums pacientiem, kuriem audzēja PD-L1 TPS bija $\geq 1\%$ un kuri tika randomizēti pembrolizumaba monoterapijas grupā (galīgajā analīzē RA 0,82; 95% TI 0,71; 0,93), kā arī pacientiem, kuriem PD-L1 TPS ekspresija audzējā bija $\geq 50\%$ un kuri bija randomizēti pembrolizumaba monoterapijas grupā. 15. tabulā apkopoti nozīmīgākie efektivitāti raksturojošie rādītāji TPS $\geq 50\%$ populācijā galīgās analīzes veikšanas laikā, kad novērošanas ilguma mediāna bija 15,4 mēneši. 13. attēlā ir parādīta OS Kaplana-Meijera līkne populācijai ar TPS $\geq 50\%$, pamatojoties uz galīgo analīzi.

15. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti (PD-L1 TPS $\geq$ 50%) pētījumā KEYNOTE-042

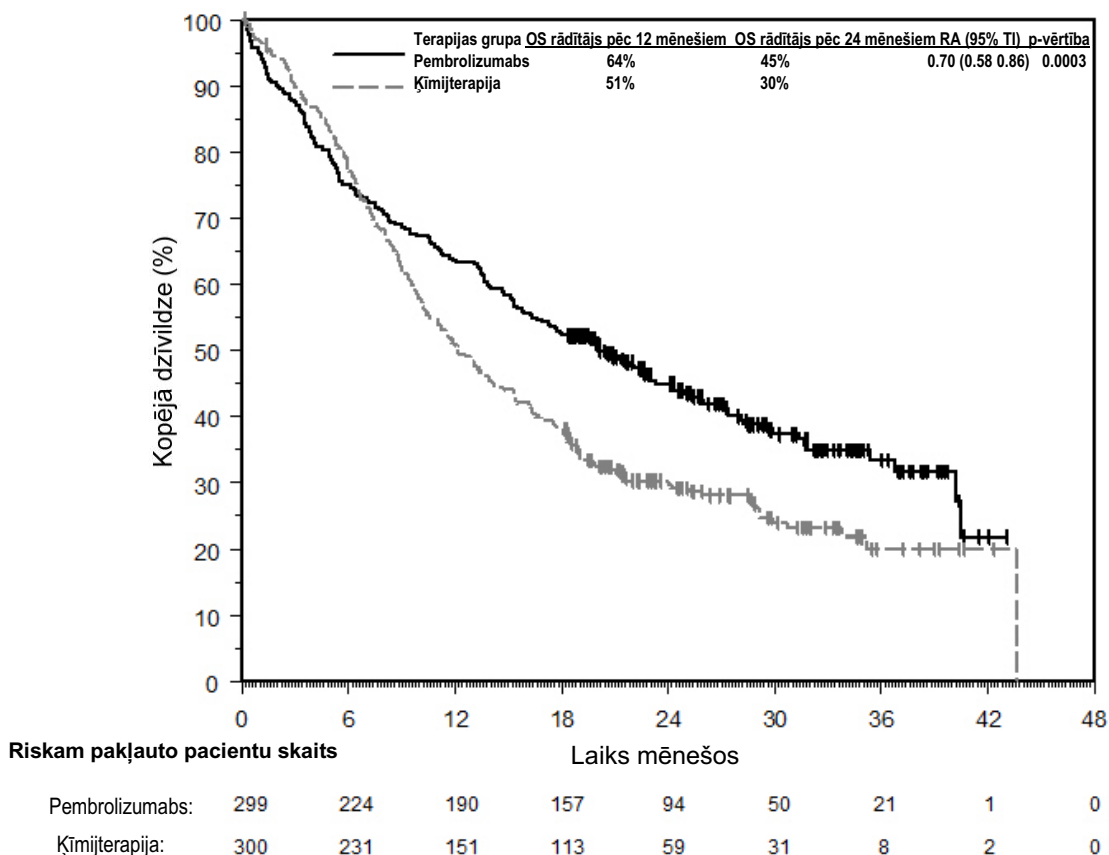
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n=299	Ķīmijterapija n=300
OS		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	180 (60%)	220 (73%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,70 (0,58, 0,86)	
p vērtība†	0,0003	
Mediāna mēnešos (95% TI)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
PFS		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	238 (80%)	250 (83%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,84 (0,70, 1,01)	
Mediāna mēnešos (95% TI)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95% TI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Pilnīga atbildes reakcija	1%	0,3%
Daļēja atbildes reakcija	38%	32%
Atbildes reakcijas ilgums‡		
Mediāna mēnešos (diapazons)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
% ar ilgumu $\geq$ 18 mēneši	57%	34%

* Riska attiecība (pembrolizumabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālo riska modeli.

† Pamatojoties uz stratificētu log-rank testu.

‡ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta kā pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

13. attēls. Kopējā dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pa ārstēšanas grupām pētījumā KEYNOTE-042 (pacienti ar PD-L1 ekspresiju TPS $\geq$ 50%, ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Post-hoc izpētes apakšgrupas analīzē gan pirmajos 4 mēnešos, gan visā zāļu lietošanas periodā tika konstatēta tendence uz mazāku ieguvumu dzīvildzes ziņā pembrolizumaba grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapiju pacientiem, kuri nekad nebija bijuši smēķētāji. Tomēr, ņemot vērā šīs apakšgrupas analīzes pētniecisko raksturu, viennozīmīgus secinājumus izdarīt nav iespējams.

KEYNOTE-189: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem neplakanšūnu NSŠPV pacientiem

Pembrolizumaba efektivitāte kombinācijā ar pemetreksedu un platīnu saturošu ķīmijterapiju tika pētīta daudzcentru, randomizētā, aktīvi kontrolētā, dubultklā pētījumā KEYNOTE-189. Galvenie kritēriji iekļaušanai pētījumā bija metastātisks neplakanšūnu NSŠPV, pacientam iepriekš nebija veikta sistēmiska terapija metastātiska NSŠPV ārstēšanai, un audzējam nebija EGFR vai ALK gēnu aberāciju. Pacienti ar kādu autoimūnu slimību, kuriem 2 gadu laikā pirms terapijas bija nepieciešama sistēmiska terapija; ar medicīnisku stāvokli, kad nepieciešama imūnsupresija; vai kuri bija saņēmuši vairāk nekā 30 Gy starojuma krūškurvim pēdējo 26 nedēļu laikā, pētījumam nebija piemēroti. Pacienti tika randomizēti (2:1), lai saņemtu vienu no šādām shēmām:

- pembrolizumabs 200 mg ar pemetreksedu 500 mg/m² un pētnieka izvēlēto cisplatīnu 75 mg/m² vai karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min intravenozi ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus, kam sekoja pembrolizumabs 200 mg un pemetrekseds 500 mg/m² intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n=410),
- placebo ar pemetreksedu 500 mg/m² un pētnieka izvēlēto cisplatīnu 75 mg/m² vai karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min intravenozi ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus, kam sekoja placebo un pemetrekseds 500 mg/m² intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n=206).

Ārstēšana ar pembrolizumabu turpinājās līdz saskaņā ar RECIST 1.1 definētai slimības progresēšanai, ko noteica pētnieks, nepieņemamai toksicitātei vai līdz brīdim, kad būs pagājuši 24 mēneši. Pembrolizumaba ievadīšanu atļāva pēc tam, kad slimība bija progresējusi (saskaņā BICR, izmantojot

RECIST 1.1. versiju), vai pēc pemetrekseda lietošanas pārtraukšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Pacientiem, kuri bija pabeiguši 24 mēnešus garu terapiju vai arī kuriem bija vērojama pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu ar pembrolizumabu varēja atsākt slimības progresēšanas gadījumā, un ievadīt zāles līdz vēl 1 papildu gadam. Audzēja statusu novērtēja pēc 6 nedēļām un pēc 12 nedēļām, tad ik pēc 9 nedēļām. Pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar ķīmijterapiju, un kuru slimība, saskaņā ar neatkarīgiem novērtējumiem progresēja, tika piedāvāts pembrolizumabs monoterapijā.

KEYNOTE-189 pētījumā randomizētajiem 616 pacientiem sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna bija 64 gadi (49% bija 65 gadus veci vai vecāki); 59% bija vīrieši; 94% bija baltās rases pārstāvji un 3% bija aziāti; 43% un 56% ECOG funkcionālais statuss bija attiecīgi 0 un 1; 31% bija PD-L1 negatīvi (TPS < 1%); un 18% pētījuma sākumā bija ārstētas vai neārstētas smadzeņu metastāzes.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un PFS (saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums, saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1. 16. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes kritēriji, un 14. un 15. attēlā ir parādītas pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās OS un PFS raksturojošās līknes, kas balstās uz galīgo analīzi pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 18,8 mēneši.

16. tabula. KEYNOTE-189 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs + pemetrekseds + platīnu saturīga ķīmijterapija n=410	Placebo + pemetrekseds + platīnu saturīga ķīmijterapija n=206
OS*		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	258 (63%)	163 (79%)
Riska attiecība† (95% TI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-vērtība‡	< 0,00001	
Mediāna mēnešos (95% TI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	337 (82%)	197 (96%)
Riska attiecība† (95% TI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-vērtība‡	< 0,00001	
Mediāna mēnešos (95% TI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR§ % (95% TI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Pilnīga atbilde	1,2%	0,5%
Daļēja atbilde	47%	19%
p-vērtība¶	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% ar ilgumu ≥ 12 mēnešiem#	53%	27%

* 113 pacientiem (57%) no placebo un ķīmijterapijas grupas, kuriem tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, šo zāļu vietā turpmākai ārstēšanai tika nozīmēta monoterapija ar pembrolizumabu vai kontrolpunktu inhibitoru.

† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

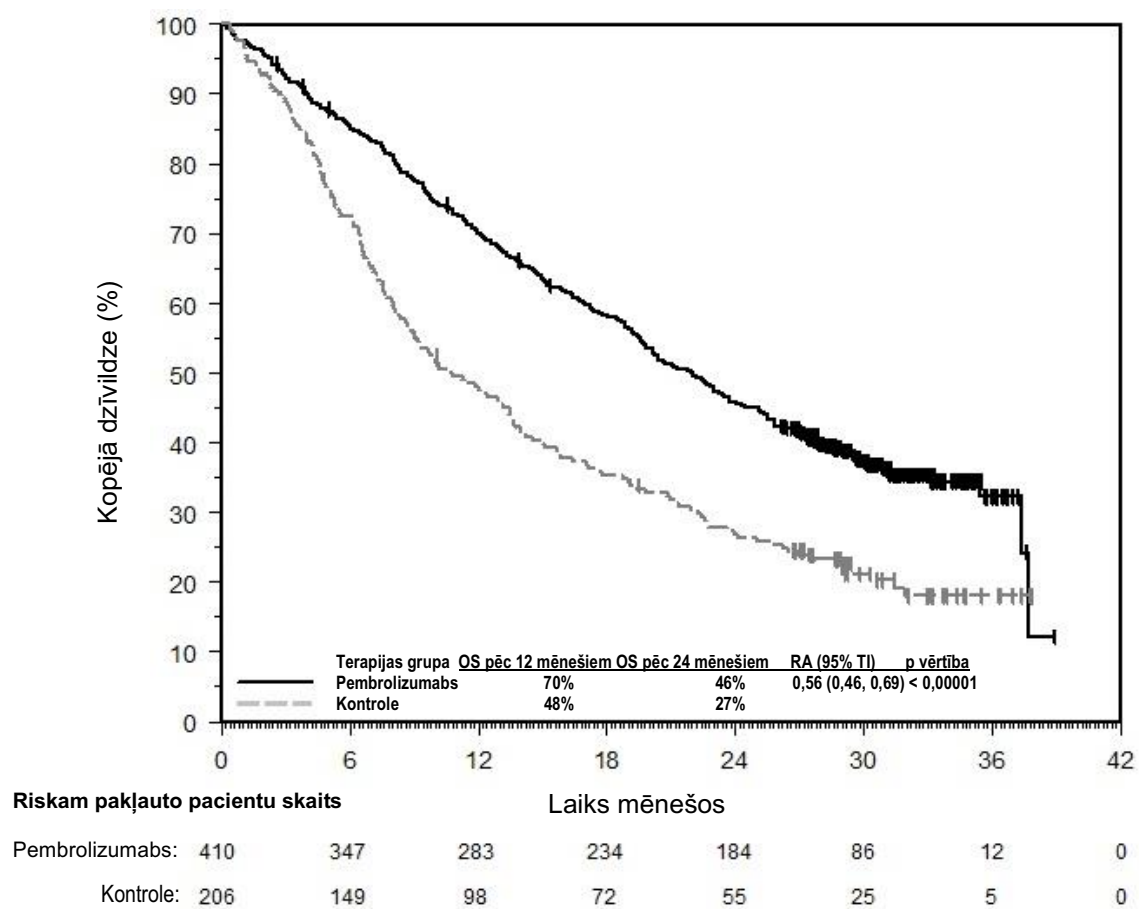
‡ Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

§ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju.

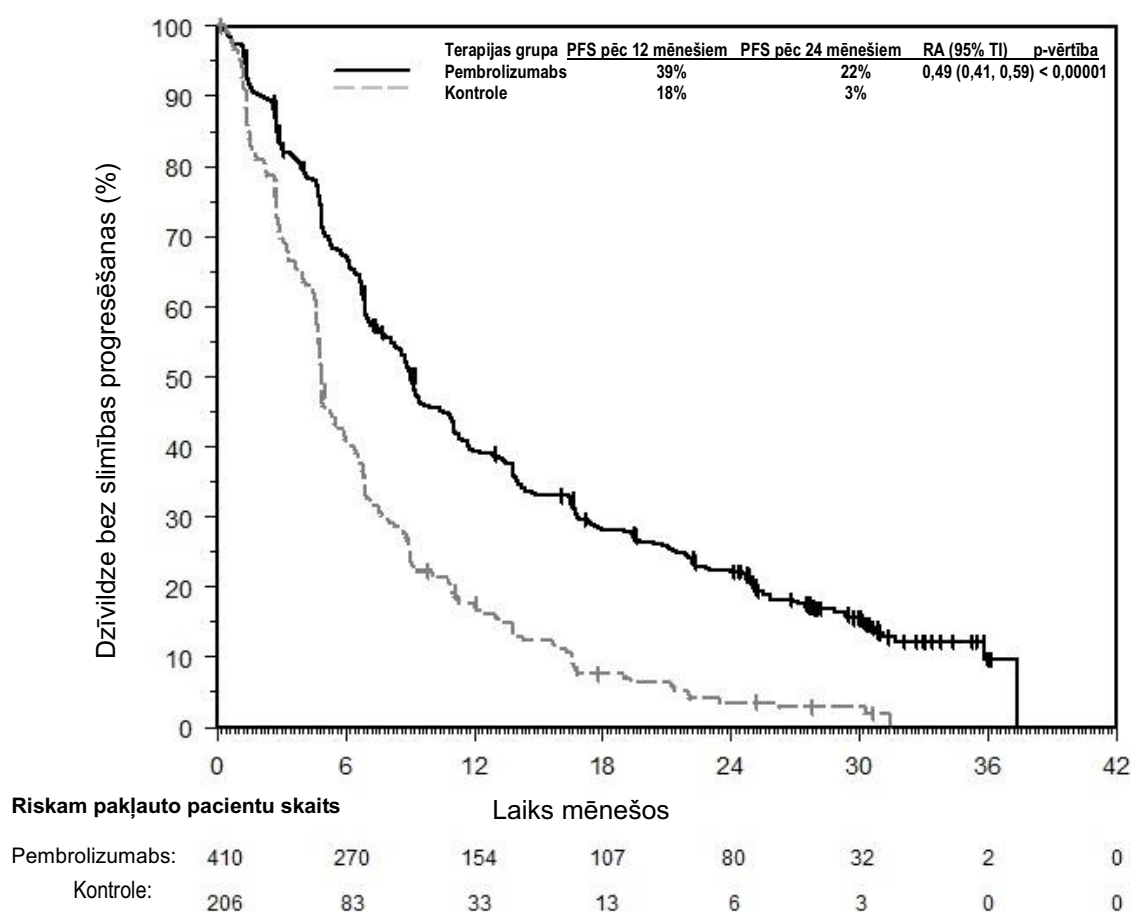
¶ Pamatojoties uz Mietinena un Nurminena metodi, stratificējot atbilstoši PD-L1 statusam, platīnu saturīgai ķīmijterapijai un smēķēšanas ieradumiem.

Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

14. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes likne katrā terapijas grupā KEYNOTE-189 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



15. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-189 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



KEYNOTE-189 tika veikta analīze pacientiem ar PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumaba kombinēta terapija: n=127 (31%), salīdzinot ar ķīmijterapiju: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumaba kombinēta terapija: n=128 (31%), salīdzinot ar ķīmijterapiju: n=58 (28%)] un ≥ 50% [pembrolizumaba kombinēta terapija: n=132 (32%), salīdzinot ar ķīmijterapiju: n=70 (34%)] (skatīt 17. tabulu).

17. tabula. Efektivitātes rezultāti atkarībā no PD-L1 ekspresijas KEYNOTE-189*

Mērķa kritērijs	Pembrolizumaba kombinēta terapija	Ķīmijterapija	Pembrolizumaba kombinēta terapija	Ķīmijterapija	Pembrolizumaba kombinēta terapija	Ķīmijterapija
	TPS < 1%		TPS 1 līdz 49%		TPS ≥ 50%	
OS riska attiecība† (95% TI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS riska attiecība† (95% TI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%		50%		62%	
	14%		21%		26%	

* Pamatojoties uz galīgās analīzes rezultātiem.

† Riska attiecība (pembrolizumaba kombinēta terapija salīdzinājumā ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

Saskaņā ar galīgo analīzi KEYNOTE-189 pētījumā tika iesaistīti piecdesmit septiņi ≥ 75 gadus veci NSŠPV pacienti (35 pembrolizumaba kombinētas terapijas grupā un 22 kontrolgrupā). Šajā pētījuma apakšgrupā pembrolizumaba kombinācijas ar ķīmijterapiju grupā ziņoja par RA=1,54 [95% TI 0,76; 3,14] - OS un RA=1,12 [95% TI 0,56; 2,22] - PFS. Dati par pembrolizumaba efektivitāti kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju šajā pacientu grupā ir ierobežoti.

KEYNOTE-407: kontrolēts kombinētas terapijas pētījums par iepriekš neārstētiem plakanšūnu NSŠPV pacientiem

Pembrolizumaba efektivitāte kombinācijā ar karboplatīnu un vai nu paklitakselu vai nab-paklitakselu tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā KEYNOTE-407. Galvenie kritēriji iekļaušanai pētījumā bija metastātisks plakanšūnu NSŠPV, neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas, kā arī iepriekš neveikta metastātiskas slimības sistēmiska ārstēšana. Pacienti ar kādu autoimūnu slimību, kuriem 2 gadu laikā pirms terapijas bija nepieciešama sistēmiska terapija; ar medicīnisku stāvokli, kad nepieciešama imūnsupresija; vai kuri bija saņēmuši vairāk nekā 30 Gy starojuma krūškurvim pēdējo 26 nedēļu laikā, pētījumam nebija piemēroti. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai (TPS < 1% [negatīvi], salīdzinot ar TPS ≥ 1%), tam, vai pētnieks izvēlējās paklitakselu vai nab-paklitakselu, un ģeogrāfiskajam reģionam (Austrumāzija, salīdzinot ar pārējo teritoriju). Pacienti tika randomizēti (1:1) vienā no šādām terapijas ar intravenozu infūziju grupām:

- pembrolizumabs 200 mg ar karboplatīnu AUC 6 mg/ml/min katra 21 dienas cikla 1. dienā 4 ciklus, ar paklitakselu 200 mg/m² katra 21 dienas cikla 1. dienā 4 ciklus vai nab-paklitakselu 100 mg/m² katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā 4 ciklus, kam sekoja pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām. Pembrolizumabs 1. dienā tika ievadīts pirms ķīmijterapijas;
- placebo ar karboplatīnu AUC 6 mg/ml/min katra 21 dienas cikla 1. dienā 4 ciklus, ar paklitakselu 200 mg/m² katra 21 dienas cikla 1. dienā 4 ciklus vai nab-paklitakselu 100 mg/m² katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā 4 ciklus, kam sekoja placebo ik pēc 3 nedēļām.

Ārstēšana ar pembrolizumabu vai placebo turpinājās līdz RECIST 1.1 definētai slimības progresēšanai, ko noteica BICR, nepieņemamai toksicitātei vai līdz brīdim, kad būs pagājuši 24 mēneši. Pembrolizumaba lietošana bija atļauta pēc RECIST definētas slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums.

Pacientiem placebo grupā pēc slimības progresēšanas piedāvāja pembrolizumabu monoterapijā.

Audzēja statusu vērtēja ik pēc 6 nedēļām līdz 18 nedēļai, tad ik pēc 9 nedēļām līdz 45. nedēļai un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Kopā tika randomizēti 559 pacienti. Pētījuma populācijas parametri bija šādi: vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 29-88); 55% bija 65 gadus veci vai vecāki; 81% bija vīrieši; 77% bija baltās rases pārstāvji; ECOG funkcionālais statuss bija 0 (29%) un 1 (71%), bet 8% pirms pētījuma bija ārstētas smadzeņu metastāzes. Trīsdesmit pieciem procentiem audzēji ekspresēja PD-L1 TPS < 1% [negatīvi]; 19% bija Austrumāzijas izcelsmes; un 60% saņēma paklitakselu.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un PFS (saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums, saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1. 18. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes kritēriji, un 16. un 17. attēlā ir parādītas pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās OS un PFS raksturojošās līknes, kas balstās uz galīgo analīzi pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 14,3 mēneši.

18. tabula. Pētījumā KEYNOTE-407 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs Karboplatīns Paklitaksels/Nab- paklitaksels n=278	Placebo Karboplatīns Paklitaksels/Nab- paklitaksels n=281
OS*		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	168 (60%)	197 (70%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p vērtība [‡]	0,0006	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	217 (78%)	252 (90%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p vērtība [‡]	< 0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95% TI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Pilnīga atbildes reakcija	2,2%	3,2%
Daļēja atbildes reakcija	60%	35%
p vērtība [§]	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
ar ilgumu $\geq$ 12 mēnešiem [¶]	38%	25%

* 138 pacientiem (51%) no placebo un ķīmijterapijas grupas, kuriem tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, šo zāļu vietā turpmākai ārstēšanai tika nozīmēta monoterapija ar pembrolizumabu vai kontrolpunktu inhibitoru.

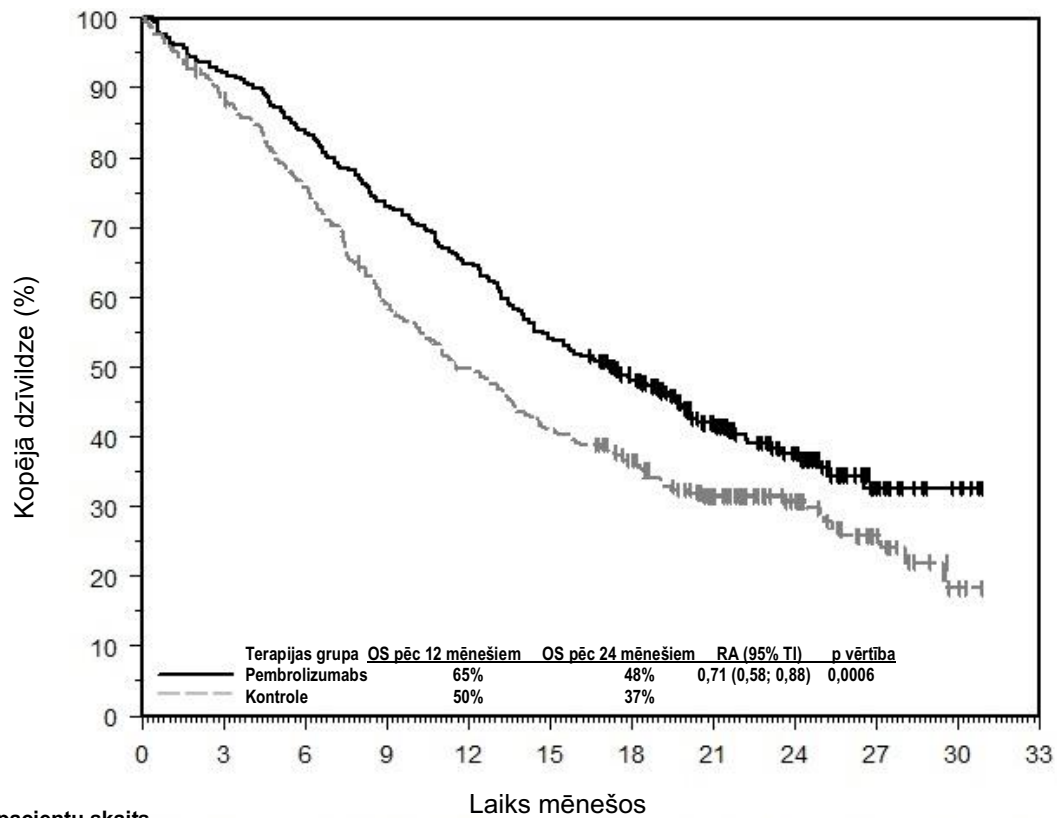
[†] Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

[‡] Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

[§] Pamatojoties uz Mietinena un Nurminena metodi.

[¶] Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

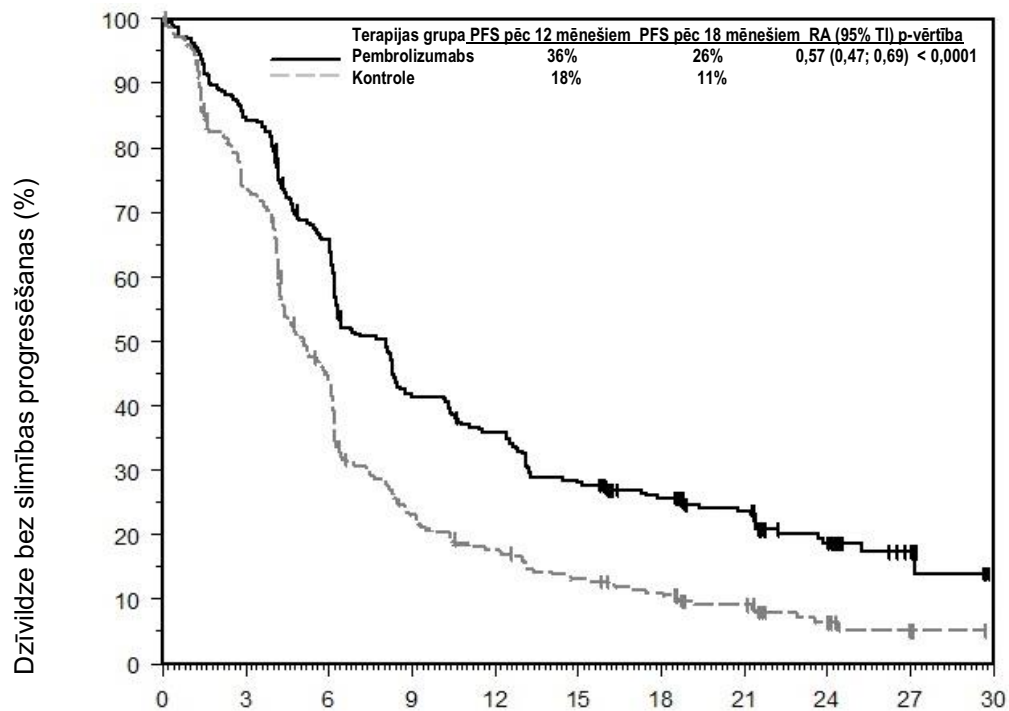
16. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes likne katrā terapijas grupā KEYNOTE-407



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

17. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas likne katrā terapijas grupā KEYNOTE-407



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

KEYNOTE-407 tika veikta analīze pacientiem ar PD-L1 TPS < 1% [grupā, kurā lietoja pembrolizumabu ar ķīmijterapiju: n=95 (34%), salīdzinot ar grupu, kurā lietoja placebo ar ķīmijterapiju: n=99 (35%)], TPS 1-49% [grupā, kurā lietoja pembrolizumabu ar ķīmijterapiju: n=103 (37%), salīdzinot ar grupu, kurā lietoja placebo ar ķīmijterapiju: n=104 (37%)] vai TPS ≥ 50% [grupā, kurā lietoja pembrolizumabu ar ķīmijterapiju: n=73 (26%), salīdzinot ar grupu, kurā lietoja placebo un ķīmijterapiju: n=73 (26%)] (skatīt 19. tabulu).

19. tabula. Efektivitātes rezultāti atkarībā no PD-L1 ekspresijas KEYNOTE-407*

Mērķa kritērijs	Pembrolizumaba kombinācijas terapija	Ķīmijterapija	Pembrolizumaba kombinācijas terapija	Ķīmijterapija	Pembrolizumaba kombinācijas terapija	Ķīmijterapija
	TPS < 1%		TPS 1 līdz 49%		TPS ≥ 50%	
OS riska attiecība† (95% TI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS riska attiecība† (95% TI)	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%

* Pamatojoties uz galīgās analīzes rezultātiem.

† Riska attiecība (pembrolizumaba kombinācijas terapija, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālā riska modeli.

Saskaņā ar galīgo analīzi KEYNOTE-407 pētījumā tika iesaistīti sešdesmit pieci ≥ 75 gadus veci NSŠPV pacienti (34 pembrolizumaba kombinētas terapijas grupā un 31 kontrolgrupā). Šajā pētījuma apakšgrupā ziņoja par RA=0,81 [95% TI 0,43; 1,55] - OS, RA =0,61 [95% TI 0,34; 1,09] - PFS un attiecīgi 62% un 45% ORR pembrolizumaba kombinācijas terapijai, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Dati par pembrolizumaba efektivitāti kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju šajā pacientu grupā ir ierobežoti.

KEYNOTE-010: kontrolēts pētījums NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte progresējoša NSŠPV ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, tika pētīts KEYNOTE-010 daudzcentru, atklātā, kontrolētā pētījumā. Pacientiem PD-L1 ekspresija bija ar ≥ 1% TPS, balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pacientiem ar EGFR aktivācijas mutāciju vai ALK translokāciju arī bija slimības progresēšana pēc šīm mutācijām apstiprinātas terapijas saņemšanas, pirms pembrolizumaba nozīmēšanas. Pacienti tika randomizēti (1:1:1), lai saņemtu pembrolizumabu 2 mg/kg (n=344) vai 10 mg/kg ķ. m. (n=346) devās ik pēc 3 nedēļām, vai docetakselu 75 mg/m² devā ik pēc 3 nedēļām (n=343) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām; medicīnisku stāvokli, kad nepieciešama imūnsupresija; vai kuri bija saņēmuši vairāk nekā 30 Gy starojuma krūškurvim pēdējo 26 nedēļu laikā. Audzēja statusu novērtēja ik pēc 9 nedēļām.

Šīs populācijas pamatrādītāji: vecuma mediāna 63 gadi (42% 65 gadu vecuma vai vecāki); 61% vīrieši; 72% baltās rases pārstāvji un 21% aziāti, un 34% un 66% ar ECOG funkcionālo statusu attiecīgi 0 un 1. Slimības raksturojums bija plakanšūnu (21%) un neplakanšūnu (70%) audzējs; IIIA stadija (2%); IIIB stadija (7%); IV stadija (91%); stabilas metastāzes galvas smadzenēs (15%), un mutāciju sastopamība bija EGFR (8%) vai ALK (1%). Iepriekšēja terapija divkārtšā platīna režīmā (100%); pacienti saņēma vienu (69%) vai divas un vairākas (29%) izvēles terapijas.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un PFS, vērtēti BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums. 20. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji kopējā populācijā (TPS ≥ 1%) un pacientu apakšgrupā ar TPS ≥ 50%, un 18. attēlā ir parādīta Kaplana-Meijera OS līkne (TPS ≥ 1%), kas balstīta uz galīgo analīzi ar novērošanas ilguma mediānu 42,6 mēneši.

20. tabula. Atbildes reakcija uz pembrolizumabu 2 mg/kg vai 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām pacientiem ar iepriekš ārstētu NSŠPV KEYNOTE-010 pētījumā

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 2 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām	Docetaksels 75 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām
TPS ≥ 1%			
Pacientu skaits	344	346	343
OS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p vērtība†	0,00128	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS‡			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p vērtība†	0,065	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs‡			
ORR % (95% TI)	20% (16, 25)	21% (17,26)	9% (6, 13)
Pilnīga atbildes reakcija	2%	3%	0%
Daļēja atbildes reakcija	18%	18%	9%
Atbildes reakcijas ilgums‡,§			
Mediāna mēnešos (diapazons)	Netika sasniegts (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
% turpinās¶	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Pacientu skaits	139	151	152
OS			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p vērtība†	< 0,001	< 0,001‡	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS‡			
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p vērtība†	< 0,001	< 0,001	---
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs‡			
ORR %¶ (95% TI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Pilnīga atbildes reakcija	4%	4%	0%
Daļēja atbildes reakcija	27%	28%	9%
Atbildes reakcijas ilgums‡,§			
Mediāna mēnešos (diapazons)	Netika sasniegts (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
% turpinās¶	55%	47%	8%

* Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar docetakselu), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

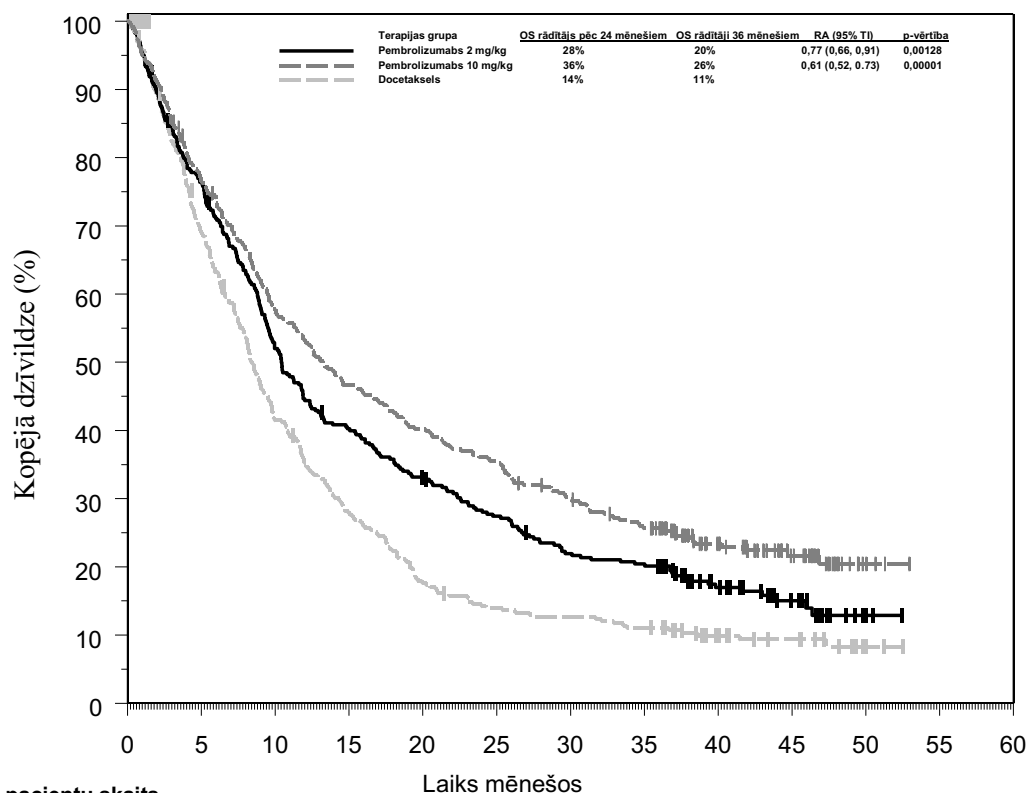
† Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

‡ Novērtēts BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju.

§ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju.

* "Reakcija turpinās" attiecas uz visiem pacientiem ar atbildes reakciju, kuri analīzes brīdī bija dzīvi, viņu slimība neprogresēja, viņi nebija sākuši lietot jaunu pretvēža terapiju un viņi nebija atzīti par nepieejamiem novērošanai.

18. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne terapijas grupā KEYNOTE-010 pētījumā (pacienti ar audzēja PD-L1 TPS $\geq 1\%$, ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumabs 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumabs 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaksels:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Efektivitātes rezultāti bija līdzīgi 2 mg/kg ķ. m. un 10 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba grupās.

Efektivitātes rezultāti OS bija neatkarīgi no audzēja parauga vecuma (jauns salīdzinājumā ar arhivētu), pamatojoties uz grupu savstarpēju salīdzinājumu.

Apakšgrupu analīzēs pacientiem, kuri nekad nebija bijuši smēķētāji, vai pacientiem, kuriem ir audzēji ar EGFR aktivācijas mutācijām un kuri saņēma vismaz ķīmijterapiju ar platīna līdzekli un tirozīna kināzes inhibitoru, novēroja samazinātu ieguvumu attiecībā uz dzīvildzi no pembrolizumaba, salīdzinot ar docetakseli; tomēr neliela pacientu skaita dēļ, pamatojoties uz šiem datiem, galīgus secinājumus nevar izdarīt.

Pembrolizumaba efektivitāte un drošums pacientiem ar audzēju bez PD-L1 ekspresijas nav pierādīts.

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

KEYNOTE-483: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar neārstētu nerezecējamu progresējošu vai metastātisku ļaundabīgu pleiras mezoteliomu (LPM)

Pembrolizumaba, pemetrekseda un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāte tika vērtēta KEYNOTE-483 – randomizētā, atklātā, aktīvi kontrolētā, daudzcentru pētījumā. Galvenie piemērotības kritēriji bija nerezecējama progresējoša vai metastātiska LPM un iepriekš nesaņemta sistēmiska progresējošas/metastātiskas slimības terapija. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa. Pacienti ar autoimūnām slimībām, kuriem 3 gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija, vai ar medicīnisku stāvokli, kura gadījumā nepieciešama imūnsupresija, nebija piemēroti dalībai. Randomizācija bija stratificēta pēc histoloģiskā apakštipa (epitelioīds, salīdzinot ar

neepitelioīdu). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no šādām terapijas grupām; visas pētāmās zāles tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā.

- Pembrolizumabs 200 mg kopā ar pemetreksedu 500 mg/m² un cisplatīnu 75 mg/m² vai karboplatīnu līdz AUC 5–6 mg/ml/min katra 21 dienas cikla 1. dienā ne vairāk kā sešus ciklus, pēc tam pembrolizumabs 200 mg ik pēc trim nedēļām (n = 222). Pembrolizumabs tika ievadīts 1. dienā pirms ķīmijterapijas.
- Pemetrekseds 500 mg/m² un cisplatīns 75 mg/m² vai karboplatīns līdz AUC 5–6 mg/ml/min katra 21 dienas cikla 1. dienā ne vairāk kā sešus ciklus (n = 218).

Ārstēšana ar pembrolizumabu turpinājās līdz slimības progresēšanai pēc pētnieka atzinuma atbilstoši mezoteliomas modificētajiem RECIST 1.1 kritērijiem (mRECIST), nepieņemamai toksicitātei vai līdz maksimālam terapijas ilgumam 24 mēneši. Pirmajās 18 nedēļās audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

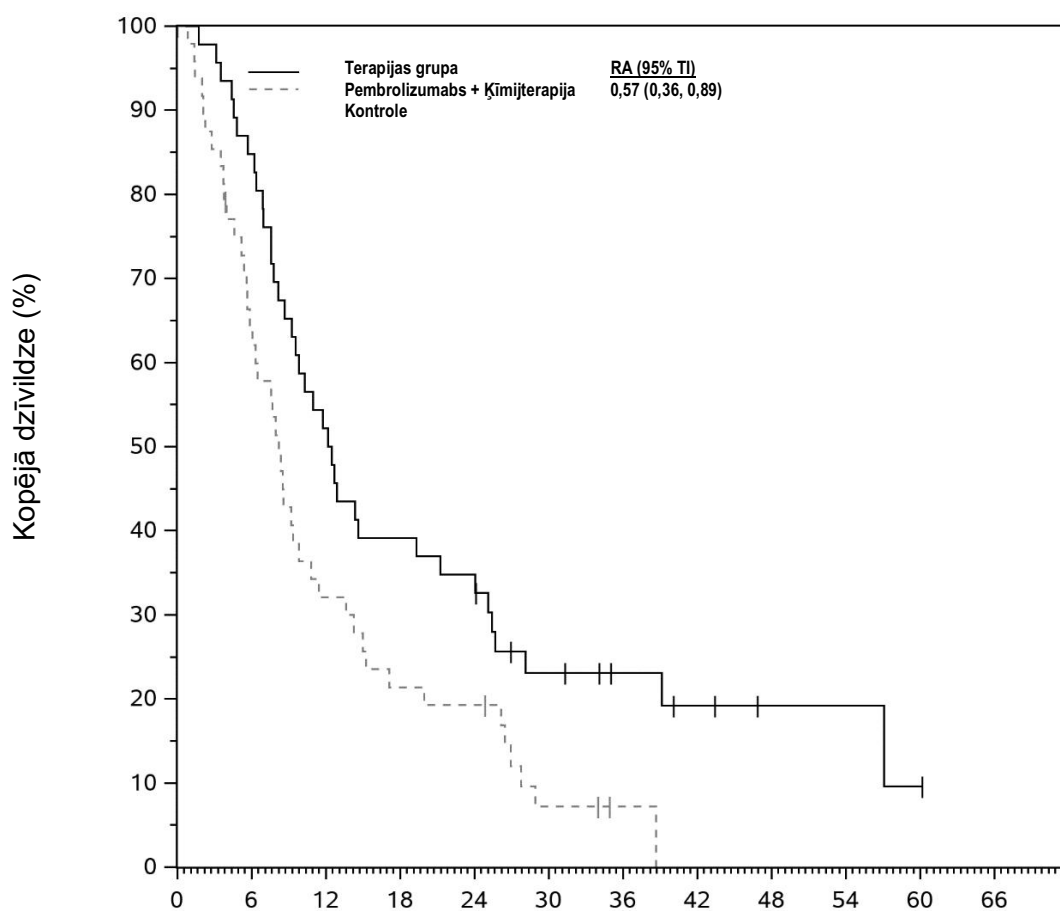
Pētījumā KEYNOTE-483 iekļauto 95 pacientu ar neepitelioīdu histoloģiju sākotnējais raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 71 gads (diapazons: 48–85 gadi), 76% 65 gadus veci vai vecāki, 83% - vīrieši, 85% – baltās rases pārstāvji, 15% – nepazītas vai nezināmas izcelsmes, 1% – Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes, un attiecīgi 44% un 56% pacientu *ECOG* funkcionālais statuss bija 0 vai 1.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS, ORR un DoR, saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot mRECIST. Pētījumā tika pierādīta statistiski nozīmīga uzlabošanās kopējā populācijā OS (0,79 (95% TI 0,64, 0,98; p vērtība 0,0162)) un PFS [0,80 (95% TI 0,65, 0,99; p vērtība 0,0194)] galīgās analīzes laikā un ORR (52% (95% TI 45,59) salīdzinājumā ar (29% (95% TI 23, 35) p vērtība < 0,00001) starpposma analīzē pacientiem, kas tika randomizēti pembrolizumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti tikai ķīmijterapijai. 21. tabulā ir apkopoti galvenie galīgās analīzes efektivitātes rādītāji, un 19. un 20. attēlā ir parādītas OS un PFS Kaplana-Meijera līknes, pamatojas uz galīgo analīzi ar novērošanas ilguma mediānu 9,8 mēneši (diapazons: 0,9–60,3 mēneši) pacientiem ar neepitelioīdu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu.

21. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar neepitelioīdu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu pētījumā KEYNOTE--483

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām + pemetrekseds + platīnu saturoša ķīmijterapija (n = 46)	Pemetrekseds + platīnu saturoša ķīmijterapija (n = 49)
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	37 (80%)	44 (90%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediāna mēnešos† (95 % TI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	36 (78%)	38 (78%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediāna mēnešos† (95 % TI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95 % TI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Atbildes reakcijas ilgums†		
Mediāna mēnešos (diapazons)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Pamatojoties uz Koksas (Cox) regresijas modeli ar Efrona metodi rīcībai identiskiem rādītājiem, kurā terapija ir kovariāta.		
† Pēc produkta- limita (Kaplana-Meijera) metodes cenzētiem datiem.		
‡ Pamatojoties uz precīzu metodi binomināliem datiem.		

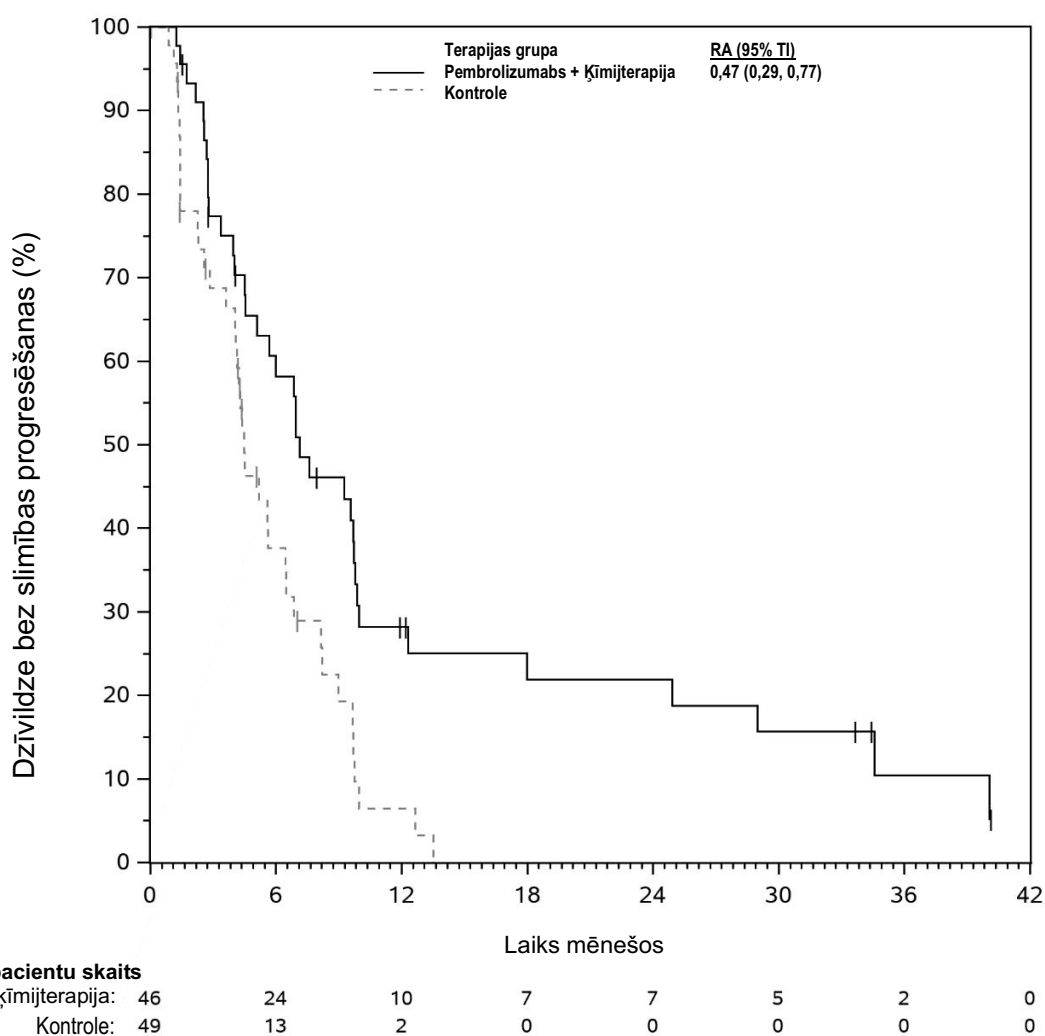
19. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar neepitelioīdu LPM pētījumā KEYNOTE-483



Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs + ķīmijterapija:	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontrole:	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

20. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera likne pacientiem ar neepitelioīdu LPM pētījumā KEYNOTE-483



Klasiskā Hodžkina limfoma

KEYNOTE-204: kontrolēts pētījums pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru klasisku Hodžkina limfomu (kHL)

Pembrolizumaba efektivitāte ir vērtēta KEYNOTE-204 – randomizētā, atklātā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā ar 304 pacientiem, kuriem bija recidivējoša vai refraktāra kHL. Pētījumam nebija piemēroti pacienti ar aktīvu neinfekciozu pneimonītu, pacienti, kuriem pēdējo 5 gadu laikā bija izdarīta alogēna HSCT (vai ir izdarīta agrāk nekā pirms 5 gadiem, bet bija TPR simptomi), pacienti ar autoimūnu slimību, medicīnisko stāvokli, kas jāārstē ar imūnsupresīviem līdzekļiem, vai aktīvu infekciju, kuras dēļ nepieciešama sistēmiska terapija. Randomizācija bija stratificēta pēc iepriekš notikušas ASCT (jā pret nē) un slimības statusa pēc pirmās izvēles terapijas (primāri refraktāra slimība pret recidīvu mazāk nekā 12 mēnešus pēc pabeigšanas pret recidīvu vismaz 12 mēnešus pēc pabeigšanas). Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no šādas terapijas grupām:

- 200 mg pembrolizumaba intravenozi ik pēc 3 nedēļām;
- brentuksimaba vedotīns (BV) 1,8 mg/kg ķ. m. intravenozi ik pēc 3 nedēļām.

Pacienti 200 mg pembrolizumaba ik pēc trim nedēļām intravenozi saņēma līdz nepieņemamai toksicitātei vai dokumentētai slimības progresēšanai, vai ne vairāk kā 35 ciklos. Pašlaik pieejamie dati par atbildes reakcijas ilgumu, kad pembrolizumaba lietošana pēc 35. cikla bija pārtraukta, ir ierobežoti. Atbildes reakcija tika vērtēta ik pēc 12 nedēļām, un pirmā plānotā vērtēšana pēc pētījuma sākšanas notika 12. nedēļā.

304 pacientu, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-204, apakšpopulācijā bija 112 pacienti, kuriem pirms iekļaušanas pētījumā bija nesekmīgi izdarīta transplantācija, un 137 pacienti, kuriem bija nesekmīgi izmantotas vismaz divas nesekmīgas iepriekšējās terapijas shēmas, un kuri iekļaušanas laikā nebija piemēroti ASCT. Šo 249 pacientu pamatraksturojošie lielumi bija šādi: vecuma mediāna 34 gadi (11% pacientu bija vecumā virs 65); 56% pacientu bija vīrieši; 80% pacientu bija baltādaini, 7% pacientu bija aziāti, un attiecīgi 58% un 41% pacientu funkcionālais statuss pēc ECOG klasifikācijas bija “0” un “1”. Aptuveni 30% pacientu bija refraktāri pret pirmās izvēles ķīmijterapiju, un ~ 45% pacientu iepriekš bija izdarīta ASCT. Mezglainā skleroze bija visbiežāk sastopamais kHL histoloģiskais apakštips (~ 81% pacientu), un masīva slimība, B simptomi un kaulu smadzeņu iesaiste bija attiecīgi 21%, 28% un 4% pacientu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS, un sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ORR. Abus rādītājus saskaņā ar pārskatītajiem Starptautiskās darba grupas 2007. gada kritērijiem vērtēja BICR. Efektivitātes mērķa papildkritērijs bija OS, kas analīzes laikā formāli netika vērtēta. ITT populācijā 151 ar pembrolizumabu ārstētā pacienta novērošanas ilguma mediāna bija 24,9 mēneši (1,8 līdz 42,0 mēneši). Sākotnējās analīzes rezultāti norādīja, ka PFS RA = 0,65 (95% TI 0,48–0,88), un vienas pusējā p vērtība ir 0,0027. Pēc pembrolizumaba lietošanas ORR bija 66% salīdzinājumā ar 54% pēc standartterapijas izmantošanas ($p = 0,0225$). Apakšpopulācijā iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 22. tabulā. Šīs apakšpopulācijas efektivitātes rezultāti bija konsekventi ITT populācijā iegūtajiem rezultātiem. Pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātā apakšpopulācijas PFS līkne parādīta 21. attēlā.

22. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-204 kHL pacientiem, kuriem pirms iekļaušanas pētījumā bija nesekmīga transplantācija vai kuriem iepriekšēja terapija ar 2 vai vairāk shēmām bija nesekmīga, un kuri iekļaušanas laikā nebija piemēroti ASCT

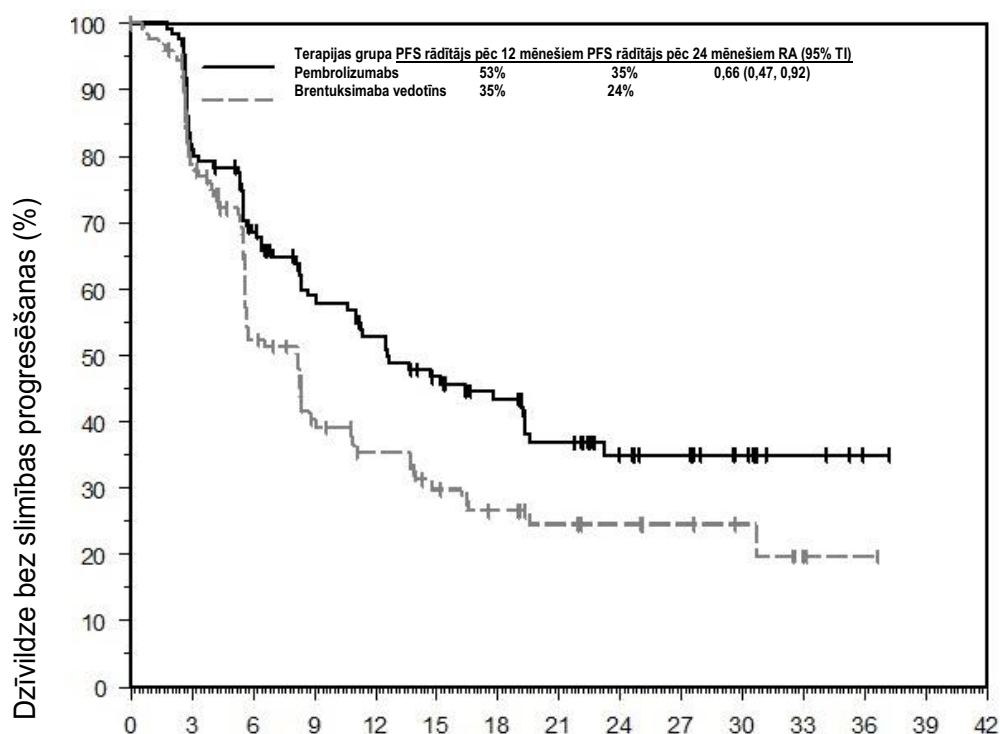
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n = 124	Brentuksimaba vedotīns 1,8 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām n = 125
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	68 (55%)	75 (60%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR [‡] % (95% TI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Pilnīga atbildes reakcija	27%	22%
Daļēja atbildes reakcija	39%	33%
Slimības stabilizācija	12%	23%
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Pacientu skaits (% [¶]), kuriem ilgums bija ≥ 6 mēneši	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Pacientu skaits (% [¶]), kuriem ilgums bija ≥ 12 mēneši	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli

‡ Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju

¶ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes

21. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas likne katrā terapijas grupā KEYNOTE-204 pētījumā kHL pacientiem, kuriem pirms iekļaušanas pētījumā bija nesekmīgi izdarīta transplantācija vai kuriem iepriekš nesekmīgi bija izmantotas vismaz 2 iepriekšējās terapijas shēmas, un kuri iekļaušanas laikā nebija piemēroti ASCT



Riskam pakļauto pacientu skaits		Laiks mēnešos													
Pembrolizumabs:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuksimaba vedotīns:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 un KEYNOTE-013 – atklāti pētījumi par pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru kHL

Pembrolizumaba efektivitāte ir vērtēta divos atklātos daudzcentru pētījumos KEYNOTE-087 un KEYNOTE-013, ārstējot 241 pacientu, kam bija kHL. Šajos pētījumos tika iekļauti pacienti, kuri bija nesekmīgi ārstēti, izmantojot *ASCT* un BV, kas nebija piemēroti *ASCT*, jo nebija spējuši sasniegt pilnu vai daļēju remisiju pēc glābšanas ķīmijterapijas, un bija nesekmīgi ārstēti ar BV, vai kuri bija nesekmīgi ārstēti, izmantojot *ASCT*, un nebija ārstēti ar BV. Pieci pētījuma dalībnieki *ASCT* nebija piemēroti citu iemeslu, nevis nesekmīgas glābšanas ķīmijterapijas dēļ. Abos pētījumos pacienti tika iekļauti neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas. Nevienam pētījumam nebija piemēroti pacienti ar aktīvu neinfekciozu pneimonītu, pēdējo piecu gadu laikā saņemtu alogēnu transplantātu (vai arī agrāk saņemtu transplantātu, ja ir bijusi TPR), aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģiju, kuras dēļ nepieciešama imūnsupresija. Pacienti līdz nepieņemamai toksicitātei vai dokumentētai slimības progresijai ik pēc 3 nedēļām saņēma 200 mg pembrolizumaba (pētījumā KEYNOTE-087, n = 210) vai ik pēc 2 nedēļām saņēma 10 mg/kg ķ. m. pembrolizumaba (pētījumā KEYNOTE-013, n = 31).

Pacientiem, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-087, bija šādi sākotnējie rādītāji: vecuma mediāna 35 gadi (9% pacientu bija vismaz 65 gadus veci), 54% bija vīrieši, 88% bija baltās rases, un attiecīgi 49% un 51% funkcionālais statuss pēc *ECOG* klasifikācijas bija “0” un “1”. kHL ārstēšanai jau izmantoto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 4 (1–12). 81% pacientu bija refraktāri pret vismaz vienu no agrāk izmantotajiem ārstēšanas veidiem, tai skaitā 34% pacientu bija refraktāri pret pirmās izvēles terapiju. 61% pacientu bija veikta *ASCT*, 38% transplantācijai nebija piemēroti, 17% iepriekš nebija saņēmuši brentuksimaba vedotīnu, un 37% iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. Iedalot pēc slimības apakštipa, 81% pacientu bija mezglainā skleroze, 11% bija jaukta tipa šūnu Hodžkina limfoma, 4% bija ar limfocītiem bagāta Hodžkina limfoma, un 2% pacientu bija Hodžkina limfoma ar limfocītu deficītu.

Pacientiem, kuri piedalījās pētījumā KEYNOTE-013, bija šādi sākotnējie rādītāji: vecuma mediāna 32 gadi (7% pacientu bija vismaz 65 gadus veci), 58% bija vīrieši, 94% bija baltās rases, un attiecīgi 45% un 55% funkcionālais statuss pēc *ECOG* klasifikācijas bija “0” un “1”. kHL ārstēšanai jau izmantoto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 5 (2–15). 84% pacientu bija refraktāri pret vismaz vienu no agrāk izmantotajiem ārstēšanas veidiem, tai skaitā 35% bija refraktāri pret pirmās izvēles terapiju. 74% pacientu bija veikta *ASCT*, 26% transplantācijai nebija piemēroti, un 45% iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. Iedalot pēc slimības apakštipa, 97% pacientu bija mezglainā skleroze, un 3% bija jaukta tipa šūnu Hodžkina limfoma.

Primāros efektivitāti raksturojošos rezultātus (*ORR* un *CRR*) saskaņā ar pārskatītajiem *IWG* 2007. gada kritērijiem maskēti vērtēja BICR. Sekundārie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija atbildes reakcijas ilgums, *PFS* un *OS*. Pētījumā KEYNOTE-087 un KEYNOTE-013 atbildes reakcija tika vērtēta attiecīgi ik pēc 12 un astoņām nedēļām, un pirmā plānotā vērtēšana pēc pētījuma uzsākšanas notika 12. nedēļā. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 23. tabulā.

23. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-087 un KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n = 210	Pembrolizumabs 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 nedēļām n = 31
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs‡		
ORR % (95% TI)	71% (64,8, 77,4)	58% (39,1, 75,5)
Pilnīga remisija	28%	19%
Daļēja remisija	44%	39%
Atbildes reakcijas ilgums‡		
Mediāna mēnešos (diapazons)	16.6 (0,0+, 62,1+)§	Nav sasniegts (0,0+, 45,6+)¶
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši	59%#	70% ^b
% ar ilgumu ≥ 24 mēneši	45% ^β	---
% ar ilgumu ≥ 60 mēneši	25% ^à	---
Laiks līdz atbildes reakcijai		
Mediāna mēnešos (diapazons)	2,8 (2,1, 16,5)§	2,8 (2,4, 8,6)¶
OS		
Pacientu skaits, kuriem novēroja kritēriju (%)	59 (28%)	6 (19%)
12 mēnešu OS rādītājs	96%	87%
24 mēnešu OS rādītājs	91%	87%
60 mēnešu OS rādītājs	71%	---

* Novērošanas ilguma mediāna 62,9 mēneši.

† Novērošanas ilguma mediāna 52,8 mēneši.

‡ BICR novērtējums saskaņā ar IWG 2007. gada kritērijiem, izmantojot PET DT skenēšanas rezultātus.

§ Pamatojoties uz rezultātiem par pacientiem (n = 150), kuriem saskaņā ar neatkarīgā pārskata rezultātiem tika novērota atbildes reakcija.

¶ Pamatojoties uz rezultātiem par pacientiem (n = 18), kuriem saskaņā ar neatkarīgā pārskata rezultātiem tika novērota atbildes reakcija.

Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes. Iekļauti 62 pacienti, kuriem bija vismaz 12 mēnešus ilga atbildes reakcija.

^b Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes. Iekļauti 7 pacienti, kuriem bija vismaz 12 mēnešus ilga atbildes reakcija.

^β Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes. Iekļauti 37 pacienti, kuriem bija vismaz 24 mēnešus ilga atbildes reakcija.

^à Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes. Iekļauti 4 pacienti, kuriem bija vismaz 60 mēnešus ilga atbildes reakcija.

Efektivitāte gados vecākiem pacientiem

Pētījumā KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 un KEYNOTE-204 ar pembrolizumabu tika ārstēti 46 ≥ 65 gadus veci KHLpacienti. Par šiem pacientiem iegūto datu ir pārāk maz, lai izdarītu jebkādas secinājumus par efektivitāti šajā populācijā.

Urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinoma

KEYNOTE-A39: kombinētas terapijas ar enfortumaba vedotīnu kontrolēts pētījums nerezecējamai vai metastātiskai urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas pirmās izvēles terapijai

Pembrolizumaba un enfortumaba vedotīna kombinācijas efektivitāte ir vērtēta atklātā, daudzcentru, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā KEYNOTE-A39, kurā bija iekļauti 886 pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām vai medicīniskiem stāvokļiem, kam nepieciešama imūnsupresija, pacienti ar aktīvām metastāzēm CNS, pastāvīgu sensoru vai motoru ≥ 2. pakāpes neiropatiju, vai nekontrolētu diabētu, kas definēts kā hemoglobīna A_{1c} (HbA_{1c}) līmenis ≥ 8 % vai HbA_{1c} līmenis ≥ 7 % kopā ar diabēta simptomiem, pacienti ar pneimonītu vai citām intersticiālās plaušu slimības formām. Pacienti, kuri bija saņēmuši neoadjuvantu ķīmijterapiju vai adjuvantu ķīmijterapiju pēc cistektomijas, pētījumā tika iekļauti tad, ja recidīvs bija > 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Par cisplatīna lietošanai neatbilstošiem pacientiem tika uzskatīti tad, ja viņi atbilda vismaz vienam no šiem kritērijiem: glomerulārās filtrācijas ātrums 30–59 ml/min, ECOG PS ≥ 2, ≥ 2. pakāpes dzirdes zudums

vai 3. pakāpes sirds mazspēja pēc *NYHA* klasifikācijas. Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu platīnu saturošu ķīmijterapiju un gemcitabīnu, bija atļauts saņemt uzturošo imūnterapiju. Randomizācija bija stratificēta pēc piemērotības cisplatīna lietošanai (piemēroti vai nepiemēroti), PD-L1 ekspresijas ($CPS \geq 10$ vai $CPS < 10$, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti, analīzei izmantojot PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit) un metastāzēm aknās (bija vai nebija). Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no tālākminētajām terapijas grupām, un visas pētāmās zāles tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā.

- Katra 21 dienas cikla 1. dienā pembrolizumabs 200 mg 30 minūšu laikā, un cikla 1. un 8. dienā enfortumaba vedotīns 1,25 mg/kg.
- Katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā gemcitabīns 1000 mg/m² un pēc pētnieka izvēles cisplatīns 70 mg/m² vai karboplatīns (AUC 4,5 vai 5 mg/ml/min saskaņā ar vietējām vadlīnijām) 1. dienā.

Ārstēšana ar pembrolizumaba un enfortumaba vedotīna kombināciju tika turpināta līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST definēto 1.1. versiju vai nepieņemamai toksicitātei, vai arī pembrolizumabs tika lietots ne vairāk kā 35 ciklos (aptuveni 2 gadus). Pirmajos 18 mēnešos audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc deviņām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

886 pacientu, kuriem bija urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinoma, sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 69 gadi, 77 % pacientu bija vīrieši, un 67 % pacientu bija baltās rases. 95 % pacientu bija M1 slimība, 5 % pacientu bija M0 slimība. 73 % pacientu primārais audzējs bija urīnizvades sistēmas lejasdaļā, un 27 % pacientu tas bija urīnizvades sistēmas augšdaļā. 54 % pacientu bija piemēroti cisplatīna lietošanai, 58 % pacientu PD-L1 bija $CPS \geq 10$ un 72 % pacientu bija metastāzes iekšējos orgānos (tajā skaitā 22 % pacientu aknās). 20 % pacientu bija normāla nieru darbība, bet attiecīgi 37 %, 41 % un 2 % pacientu bija viegli, vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi. 97 % un 3 % pacientu novērtējums pēc ECOG PS klasifikācijas bija attiecīgi 0–1 un 2 vērtējumpunkti. 85 % pacientu histoloģisko izmeklējumu rezultāti liecināja par urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu (*transitional cell carcinoma*, TCC), 2 % pacientu bija ar citu TCC histoloģisko atradi, 6 % pacientu bija TCC kopā ar plakanšūnu diferenciāciju. 32 % gemcitabīna un platīnu saturošas ķīmijterapijas grupas pacientu saņēma uzturošo imūnterapiju.

Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija *PFS*, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1 versiju, un *OS*. Sekundārie mērķa kritēriji bija *ORR* un *DoR*, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1 versiju, un laiks līdz sāpju pastiprināšanās brīdim (*time to pain progression*, TTPP).

Pētījumā tika novērots, ka salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu gemcitabīnu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, pembrolizumaba un enfortumaba vedotīna kombināciju saņēmušajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās *OS*, *PFS* un *ORR*.

442 ar pembrolizumabu un enfortumaba vedotīna kombināciju ārstēto pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 17,3 mēneši (diapazons: 0,3–37,2 mēneši). Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 24. tabulā, kā arī 22. un 23. attēlā.

24. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-A39

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu n = 442	Gemcitabīns + platīnu saturoša ķīmijterapija kopā ar uzturošo imūnterapiju vai bez tās n = 444
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	133 (30 %)	226 (51 %)
Mediāna mēnešos (95 % TI)	31,5 (25,4, NS)	16,1 (13,9, 18,3)
Riska attiecība* (95% TI)	0,47 (0,38, 0,58)	
p vērtība†	< 0,00001	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	223 (50 %)	307 (69 %)
Mediāna mēnešos (95 % TI)	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Riska attiecība* (95% TI)	0,45 (0,38, 0,54)	
p vērtība†	< 0,00001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs‡		
ORR§ % (95 % TI)	68 % (63,1, 72,1)	44 % (39,7, 49,2)
p vērtība¶	< 0,00001	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (2,0+, 28,3+)	7,0 (1,5+, 30,9+)

* Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska regresijas modeli.

† Divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem *log-rank* testa rezultātiem.

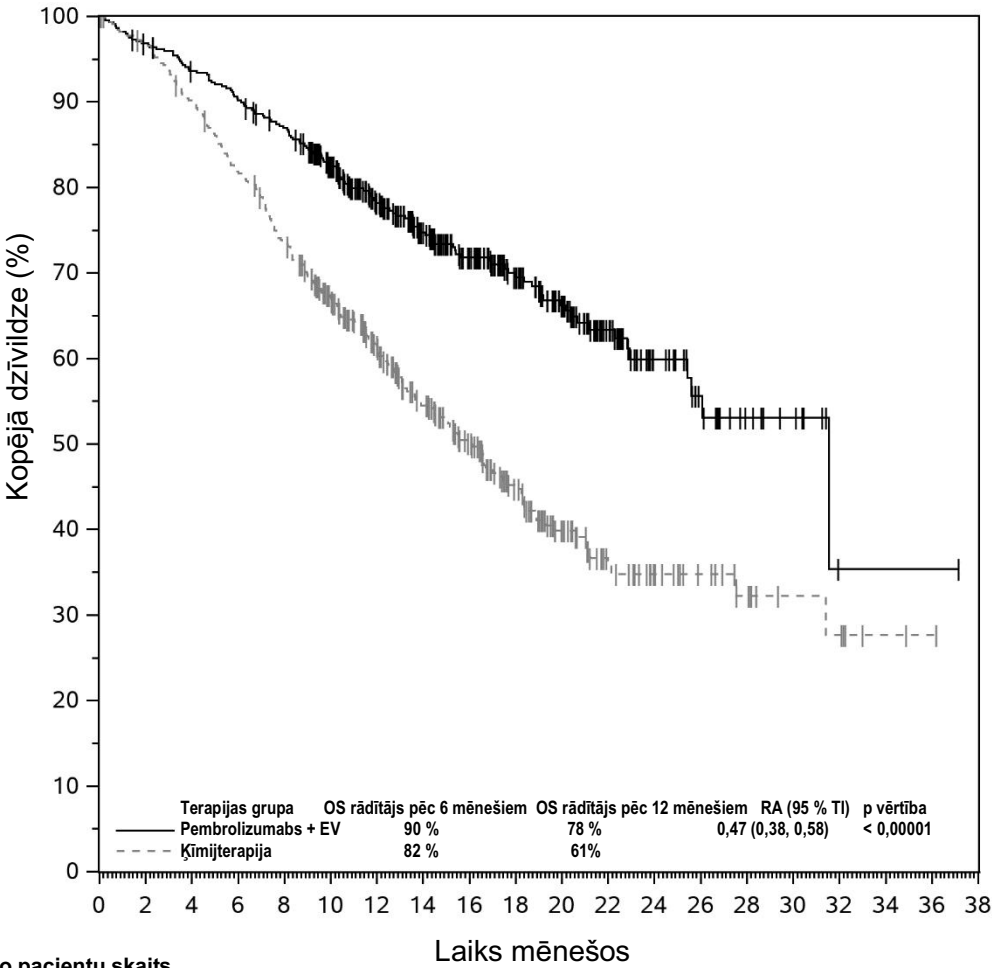
‡ Iekļauti tikai pacienti ar kvantitatīvi raksturojamu slimību pētījuma sākumā.

§ Pamatojoties uz to pacientu skaitu, kuriem novērota vislabākā kopējā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

¶ Divpusēja p vērtība, pamatojoties uz Kohrana-Mantela-Hencela testu, stratificējot pēc PD-L1 ekspresijas, piemērotības cisplatīna lietošanai un metastāžu klātbūtnes aknās.

NS = nav sasniegts.

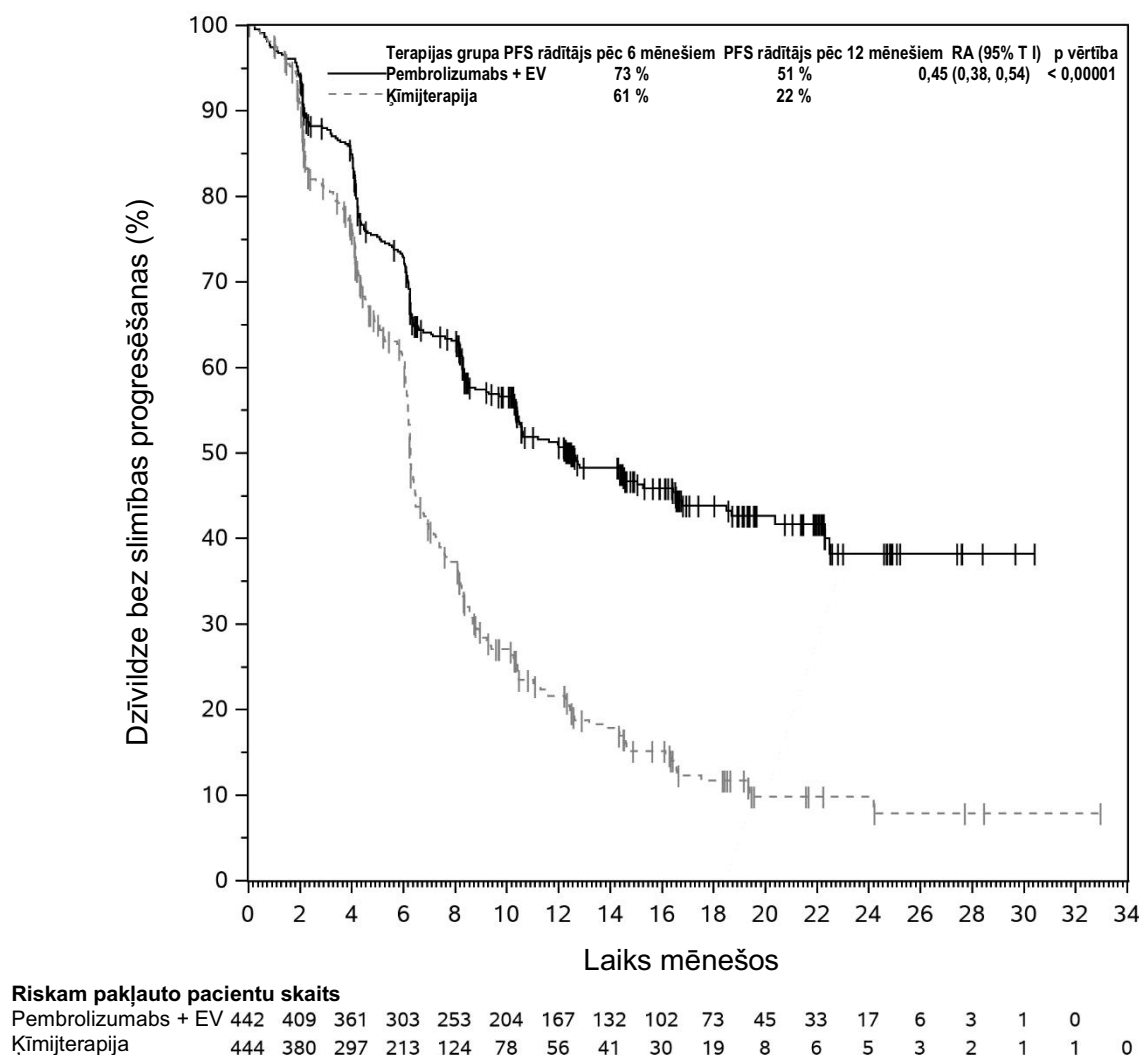
22. attēls. Kopējā dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pētījumā KEYNOTE-A39



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

23. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pētījumā KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: kontrolēts pētījums urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti KEYNOTE-045, daudzcentru, nemaskētā, randomizētā (1:1), kontrolētā pētījumā par lokāli progresējošas vai metastātiskas urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai pacientiem, kam slimība bija progresējusi platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās. Pacientiem vajadzēja būt saņemušiem vai nu platīnu saturošu pirmās izvēles terapijas kursu lokāli progresējošas/metastātiskas slimības ārstēšanai, vai neoadjuvantu/adjuvantu terapiju, bet slimība bija recidivējusi/progresējusi ≤ 12 mēnešus pēc terapijas beigām. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām ($n=270$), vai jebkuru no šādām pētnieka izvēlētajām ķīmijterapijas shēmām, ko ievadīja intravenozi ik pēc 3 nedēļām ($n=272$): paklitakssels 175 mg/m^2 ($n=84$), docetakssels 75 mg/m^2 ($n=84$) vai vinflunīns 320 mg/m^2 ($n=87$). Pacienti tika ārstēti ar pembrolizumabu līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Ārstēšana varēja turpināties pēc slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Pacienti bez slimības progresēšanas varēja tikt ārstēti līdz 24 mēnešiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām, medicīniskiem stāvokļiem, kam nepieciešama imūnsupresija, un pacienti ar vairāk nekā 2 iepriekšējām sistēmiskām izvēles ķīmijterapijām metastātiska urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai. Pacientiem, kuru ECOG funkcionālais statuss bija 2, hemoglobīnam bija jābūt $\geq 10 \text{ g/dl}$, viņiem nedrīkstēja būt metastāžu aknās, un iepriekš saņemtās ķīmijterapijas shēmas pēdējai devai

vajadzēja būt ievadītai ≥ 3 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Audzēja statusu novērtēja 9 nedēļas pēc pirmās devas, tad ik pēc 6 nedēļām pirmā gada laikā, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

KEYNOTE-045 pētījumā randomizētajiem 542 pacientiem sākotnējie rādītāji bija: vecuma mediāna 66 gadi (robežās no 26 līdz 88), 58% bija 65 gadus veci vai vecāki; 74% bija vīrieši; 72% bija baltās rases pārstāvji un 23% bija aziāti; 56% ECOG funkcionālais statuss bija 1 un 1% ECOG funkcionālais statuss bija 2; 96% bija M1 slimība un 4% bija M0 slimība. Astoņdesmit septiņiem procentiem pacientu bija metastāzes iekšējos orgānos, ieskaitot 34% pacientu ar metastāzēm aknās. Astoņdesmit sešiem procentiem primārais audzējs bija apakšējos urīnceļos, bet 14% primārais audzējs bija augšējos urīnceļos. Piecpadsmit procentiem pacientu slimība bija progresējusi pēc iepriekšējas platīnu saturošas neoadjuvantas vai adjuvantas ķīmijterapijas. Divdesmit viens procents iepriekš bija saņēmuši 2 sistēmiskas shēmas metastātiskas slimības gadījumā. Septiņdesmit seši procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši cisplatīnu, 23% iepriekš bija saņēmuši karboplatīnu un 1% bija ārstēti ar citu platīnu saturošu shēmu.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un PFS saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR (saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v1.1) un atbildes reakcijas ilgums. 25. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes kritēriji ārstēšanai paredzētajai (ITT) populācijai galīgajā analīzē. Uz galīgo OS analīzi balstītā Kaplana-Meijera līkne ir parādīta 24. attēlā. Pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgu OS un ORR uzlabošanos pacientiem, kas bija randomizēti pembrolizumaba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu. Statistiski nozīmīgas PFS atšķirības starp pembrolizumaba un ķīmijterapijas grupām nebija.

25. tabula. Atbildes reakcija uz pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kas iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju KEYNOTE-045 pētījumā

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg/kg ik pēc 3 nedēļām n=270	Ķīmijterapija n=272
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	200 (74%)	219 (81%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p vērtība [†]	< 0,001	
Mediāna mēnešos (95% TI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	233 (86%)	237 (87%)
Riska attiecība* (95% TI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p vērtība [†]	0,313	
Mediāna mēnešos (95% TI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs[‡]		
ORR % (95% TI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-vērtība [§]	< 0,001	
Pilnīga atbildes reakcija	9%	3%
Daļēja atbildes reakcija	12%	8%
Stabila slimība	17%	34%
Atbildes reakcijas ilgums^{‡,¶}		
Mediāna mēnešos (diapazons)	Netika sasniegta (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Pacientu skaits (% [#]) ar ilgumu ≥ 6 mēneši	46 (84%)	8 (47%)
Pacientu skaits (% [#]) ar ilgumu ≥ 12 mēneši	35 (68%)	5 (35%)

* Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

[†] Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

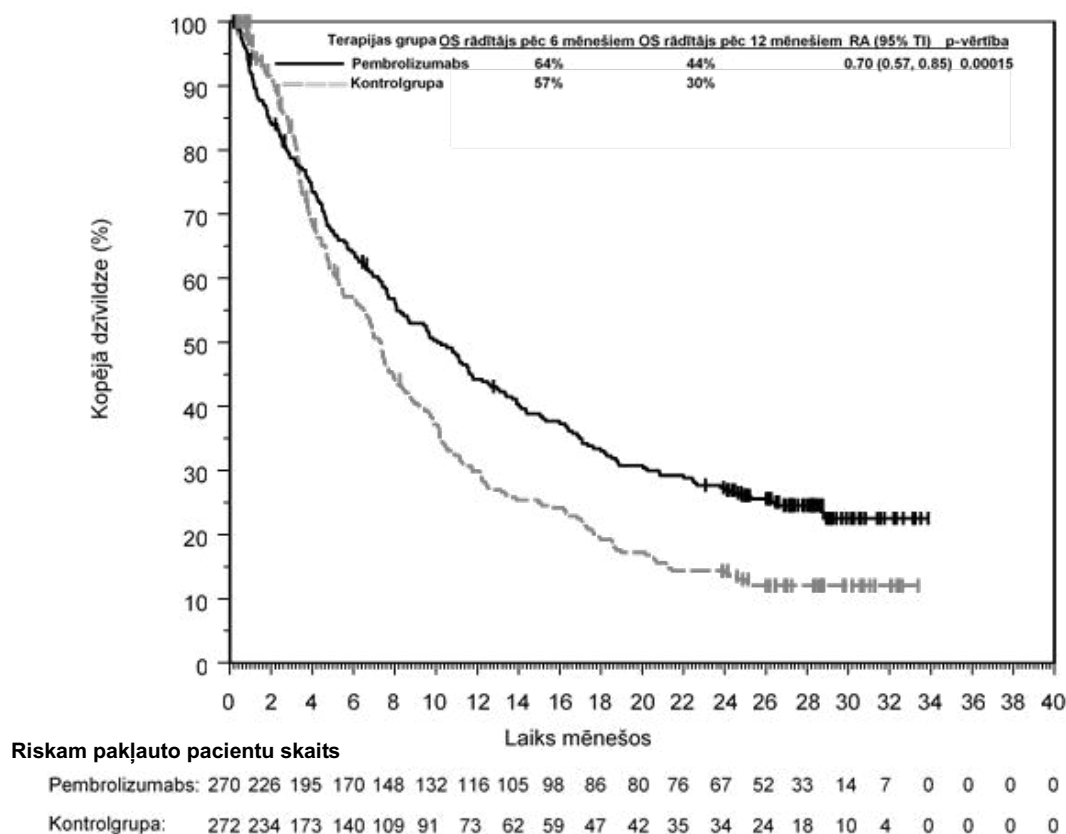
[‡] Saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1.

[§] Pamatojoties uz Miettinen un Nurminen metodi.

[¶] Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas ir apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

[#] Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

24. attēls. Kopējās dzīvildzes līkne Kaplana-Meijera terapijas grupā KEYNOTE-045 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



KEYNOTE-045 tika veikta analīze pacientiem ar PD-L1 CPS <10 [pembrolizumabs: n=186 (69%), salīdzinot ar ķīmijterapiju: n=176 (65%)] vai ≥ 10 [pembrolizumabs: n=74 (27%), salīdzinot ar ķīmijterapiju: n=90 (33%)] gan pembrolizumaba, gan ķīmijterapijas grupā (skatīt 26. tabulu).

26. tabula. OS atbilstoši PD-L1 ekspresijai

PD-L1 ekspresija	Pembrolizumabs	Ķīmijterapija	
	OS atbilstoši PD-L1 ekspresijai Pacientu ar notikumu daudzums (%) [*]		Riska attiecība [†] (95% TI)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37, 0,81)

* Balstīts uz galīgo analīzi.

† Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

Pacientu ziņotie iznākumi (*Patient-reported outcomes* - PROs) tika novērtēti, izmantojot EORTC QLQ-C30. Pacientiem, kurus ārstēja ar pembrolizumabu, salīdzinot ar pētnieka izvēlēto ķīmijterapiju, novēroja pagarinātu laiku, līdz pasliktinājās EORTC QLQ-C30 vispārējais veselības stāvoklis/dzīves kvalitāte (*global health status/QoL*) (RA 0,70; 95% TI 0,55-0,90). 15 nedēļu novērošanas perioda laikā pacientiem, kurus ārstēja ar pembrolizumabu, bija stabils vispārējais veselības stāvoklis/dzīves kvalitāte, savukārt tiem, kuri bija ārstēti ar pētnieka izvēlēto ķīmijterapiju, vispārējais veselības stāvoklis/dzīves kvalitāte pasliktinājās. Šie rezultāti ir jāinterpretē atklātā pētījuma dizaina kontekstā un tādēļ ir jāuztver piesardzīgi.

KEYNOTE-052: atklāts pētījums urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas pacientiem, kuri nav piemēroti cisplatīnu saturošai ķīmijterapijai

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika pētīti KEYNOTE-052, daudzcentru, atklātā pētījumā lokāli progresējošas vai metastātiskas urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomas ārstēšanai

pacienti, kuri nebija piemēroti cisplatīnu saturošai ķīmijterapijai. Pacienti saņēma pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Ārstēšana varēja turpināties pēc slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Pacienti bez slimības progresēšanas varēja tikt ārstēti līdz 24 mēnešiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām vai medicīniskiem stāvokļiem, kam nepieciešama imūnsupresija. Audzēja statusu novērtēja 9 nedēļas pēc pirmās devas, tad ik pēc 6 nedēļām pirmā gada laikā, un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

No 370 pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kuri nebija piemēroti cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas saņemšanai, sākotnējie rādītāji bija: vecuma mediāna 74 gadi (82% bija 65 gadus veci vai vecāki); 77% bija vīrieši; 89% bija baltās rases pārstāvji un 7% bija aziāti. Astoņdesmit astoņiem procentiem bija M1 slimība, un 12% bija M0 slimība. Astoņdesmit pieciem procentiem pacientu bija metastāzes iekšējos orgānos, ieskaitot 21% ar metastāzēm aknās. Iemesli cisplatīna nepiemērotībai bija sākotnējais kreatinīna klīrenss <60 ml/min (50%), ECOG funkcionālais statuss 2 (32%), ECOG funkcionālais statuss 2 un sākotnējais kreatinīna klīrenss <60 ml/min (9%) un citi (III klases sirds mazspēja, 2. pakāpes vai smagāka perifērā neiropātija un 2. pakāpes vai smagāks dzirdes zudums; 9%). Deviņdesmit procenti pacientu iepriekš nebija ārstēti, 10% iepriekš bija saņēmuši adjuvantu vai neoadjuvantu platīnu saturošu ķīmijterapiju. Astoņdesmit vienam procentam primārais audzējs bija apakšējos urīnceļos, bet 19% primārais audzējs bija augšējos urīnceļos.

Primārais efektivitātes rādītājs bija ORR saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1. Sekundārie efektivitātes kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS. 27. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji pētījuma populācijai galīgajā analizē, pamatojoties uz novērošanas laika mediānu 11,4 mēneši (diapazons: 0,1; 41,2 mēneši) visiem pacientiem.

27. tabula. Atbildes reakcija uz pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām pacientiem ar urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kuri nav piemēroti cisplatīnu saturošai ķīmijterapijai KEYNOTE-052 pētījumā

Mērķa kritērijs	n=370
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs*	
ORR % (95% TI)	29% (24; 34)
Slimības kontroles rādītājs†	47%
Pilnīga atbildes reakcija	9%
Daļēja atbildes reakcija	20%
Stabila slimība	18%
Atbildes reakcijas ilgums	
Mediāna mēnešos (diapazons)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% turpinās ≥ 6 mēnešus	81%‡
Laiks līdz atbildes reakcijai	
Mediāna mēnešos (diapazons)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediāna mēnešos (95% TI)	2,2 (2,1; 3,4)
PFS 6 mēnešu rādītājs	33%
PFS 12 mēnešu rādītājs	22%
OS	
Mediāna mēnešos (95% TI)	11,3 (9,7; 13,1)
OS 6 mēnešu rādītājs	67%
OS 12 mēnešu rādītājs	47%

* Saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1.

† Pamatojoties uz labāko atbildes reakciju, kas ir stabila slimība vai labāka.

‡ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes; ietver 84 pacientus ar 6 mēnešus garu vai garāku atbildes reakciju.

KEYNOTE-052 tika veikta analīze par pacientiem, kam bija audzēji, kuri ekspresēja PD-L1 ar CPS <10 (n=251; 68%) vai ≥10 (n=110; 30%), balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (skatīt 28. tabulu).

28. tabula. ORR un OS atbilstoši PD-L1 ekspresijai

Mērķa kritērijs	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektīvā atbildes reakcija*		
ORR % (95% TI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Mediāna mēnešos (95% TI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
OS 12 mēnešu rādītājs	41%	61%

* BICR novērtējums, izmantojot RECIST 1.1

KEYNOTE-361 ir randomizēts, kontrolēts, atklāts III fāzes klīniskais pētījums par pembrolizumaba lietošanu monoterapijas veidā vai kopā ar kombinētu platīnu saturošu ķīmijterapiju (t. i., cisplatīnu vai karboplatīna un gemcitabīna kombināciju), to salīdzinot ar pirmās izvēles ķīmijterapijas izmantošanu pacientiem ar progresējošu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu. Pētījuma KEYNOTE-361 rezultāti par pembrolizumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju nenorādīja uz statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanu, ka novērtēts BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju (RA = 0,78, 95% TI 0,65, 0,93; p = 0,0033) un OS (RA 0,86, 95% TI 0,72, 1,02, p = 0,0407), salīdzinot ar ķīmijterapiju vienu pašu. Saskaņā ar definēto hierarhisko testēšanas secību formālu testēšanu ar

statistisko nozīmību nav iespējams veikt pembrolizumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Galvenie pembrolizumaba monoterapijas efektivitāti raksturojošie rezultāti par pacientiem, kuriem pētnieks kā labākās ķīmijterapijai izmantojamās izvēles zāles bija ordinējis karboplatīnu, nevis cisplatīnu, atbilda pētījumā KEYNOTE-052 iegūtajiem rezultātiem. Efektivitāti raksturojošie rezultāti par pacientiem, kuriem audzēji ekspresē PD-L1 ar CPS ≥ 10 , bija līdzīgi tiem, kas iegūti kopējā populācijā, kurā ķīmijterapijai bija izvēlēts karboplatīns. Skatīt 29. tabulu un 25. un 26. attēlu.

29. tabula. Atbildes reakcija uz pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai ķīmijterapiju pētījumā KEYNOTE-361 pacientiem ar iepriekš neārstētu urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinomu, kuriem pētnieks kā labākās ķīmijterapijas izvēles zāles bija izvēlējis karboplatīnu, nevis cisplatīnu

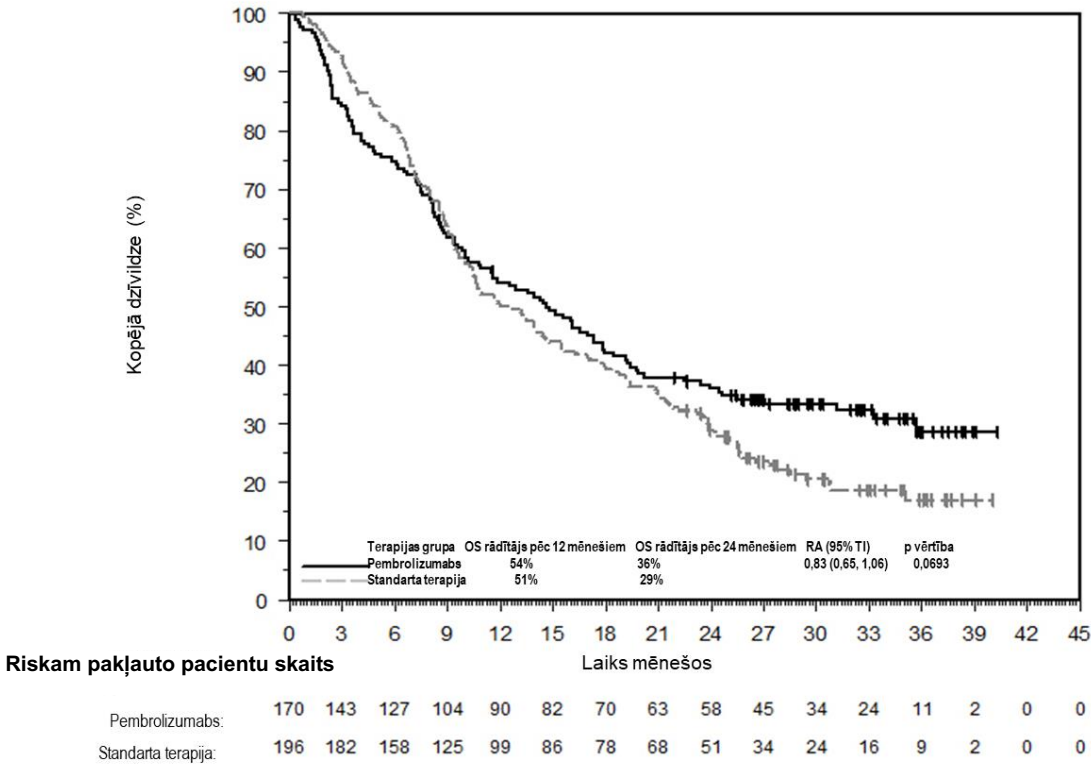
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs n = 170	ķīmijterapija n = 196	Pembrolizumabs CPS ≥ 10 n = 84	ķīmijterapija CPS ≥ 10 n = 89
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs*				
ORR % (95% TI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Pilnīga atbildes reakcija	10%	11%	12%	18%
Daļēja atbildes reakcija	18%	31%	18%	28%
Atbildes reakcijas ilgums*				
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NS (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% ar ilgumu ≥ 12 mēnešiem†	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediāna mēnešos (95% TI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 mēnešu PFS sastopamība	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediāna mēnešos (95% TI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 mēnešu OS sastopamība	54%	51%	57%	54%

* BICR novērtējums, izmantojot RECIST 1.1. v.

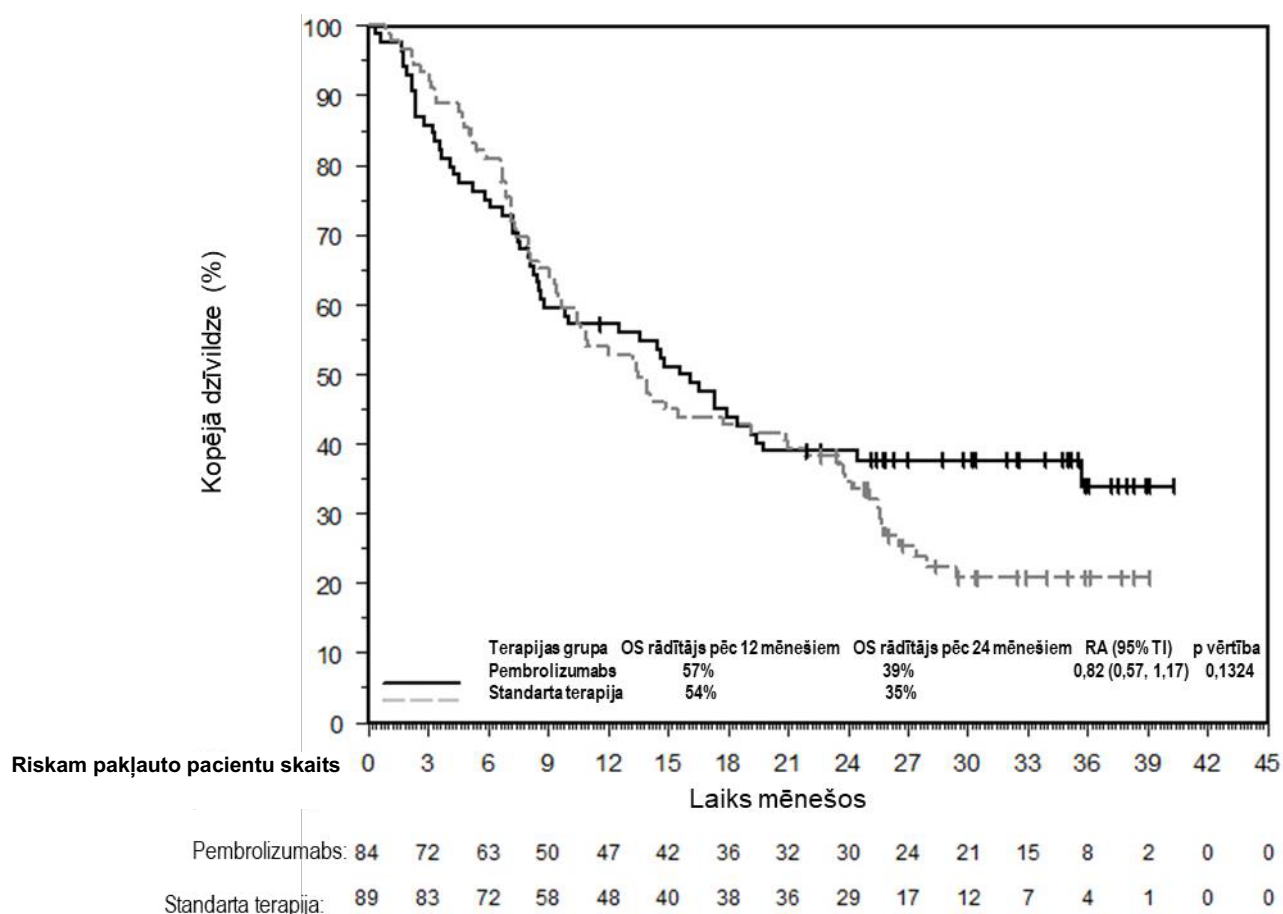
† Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes

NS = nav sasniegta

25. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-361 (ārstēt paredzētās populācijas pacienti, izvēlēts karboplatīns)



26. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-361 (ārstēt paredzētās populācijas pacienti ar PD-L1 ekspresiju CPS ≥ 10 , izvēlēts karboplatīns)



Galvas un kakla plakanšūnu vēzis

KEYNOTE-048: monoterapijas un kombinētas terapijas kontrolēts klīniskais pētījums GKPŠV pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem ir recidivējoša vai metastātiska slimība

Pembrolizumaba efektivitāte tika pētīta KEYNOTE-048, kas bija daudzcentru, randomizēts, nemaskēts, ar aktīvu terapiju kontrolēts pētījums pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu metastātisku vai recidivējošu GKPŠV mutes dobūmā, balsenē vai rīklē, kuri recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju un nebija ārstējami ar vietēju terapiju. Pētījumā nebija iekļauti pacienti ar nazofaringeālo karcinomu, aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai 2 gadu laikā pirms terapijas bija nepieciešama sistēmiska terapija, vai medicīnisku stāvokli, kura gadījumā nepieciešama imūnsupresīva terapija. Randomizēšana tika stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas audzējā (TPS $\geq 50\%$ vai $< 50\%$), HPV statusa (pozitīva vai negatīva atrade) un ECOG funkcionālā stāvokļa (0 vai 1). Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti vienā no terapijas grupām:

- pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām;
- pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām, karboplatīns AUC 5 mg/ml/min ik pēc 3 nedēļām vai cisplatīns 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām un 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dienas nepārtraukti ik pēc 3 nedēļām (ne vairāk par 6 platīna līdzekļa un 5-FU cikliem);
- cetuksimabs ar 400 mg/m² sākumdevu un turpmāk 250 mg/m² vienreiz nedēļā, karboplatīns AUC 5 mg/ml/min ik pēc 3 nedēļām vai cisplatīns 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām un 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dienas nepārtraukti ik pēc 3 nedēļām (ne vairāk par 6 platīna līdzekļa un 5-FU cikliem).

Pembrolizumaba lietošana tika turpināta līdz pētnieka atzinumam par slimības progresēšanu atbilstoši RECIST 1.1 definīcijai, nepieņemamai toksicitātei vai maksimālam terapijas ilgumam 24 mēneši. Pembrolizumaba ievadīšanu varēja turpināt arī pēc tam, kad konstatēta slimības progresēšana atbilstoši RECIST kritērijiem, ja pacients bija klīniski stabils un, atbilstoši pētnieka atzinumam, terapijas

turpināšana varēja sniegt klīnisku ieguvumu. Audzēja statuss tika vērtēts pētījuma 9. nedēļā, tad pirmajā gadā – ik pēc 6 nedēļām, bet turpmāk, līdz pētījuma 24. mēnesim – ik pēc 9 nedēļām.

Starp KEYNOTE-048 pētījumā iekļautiem 882 pacientiem, 754 (85%) pacientiem audzēji ekspresēja PD-L1 ar CPS ≥ 1 , nosakot ar PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kitu. Pētījuma raksturojums šiem 754 pacientiem bija šāds: vecuma mediāna 61 gads (diapazons: no 20 līdz 94 gadiem); 36% vecumā no 65 gadiem; 82% vīrieši; 74% baltās rases pārstāvji un 19% aziāti; 61% ECOG funkcionālais stāvoklis 1; 77% iepriekš bija smēķējuši/pašlaik smēķēja. Slimības raksturojums bija šāds: 21 ar pozitīvu HPV atradi un 95% slimība bija IV stadijā (IVa stadijā 21%; IVb stadijā 6% un IVc stadijā 69%).

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un PFS (ko noteica BICR atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem). Klīniskais pētījums pierādīja, ka statistiski nozīmīgi lielāka OS bija visiem pacientiem, kuri bija randomizēti pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā salīdzinājumā ar standartterapiju (RA 0,72; 95% TI: 0,60-0,87), kā arī pacientiem, kuru audzējā PD-L1 ekspresija bija CPS ≥ 1 un kuri bija randomizēti pembrolizumaba monoterapijas grupā, salīdzinājumā ar standartterapiju. 30. un 31. tabulā apkopoti galvenie pembrolizumaba efektivitātes rezultāti pacientiem, kuru audzēju PD-L1 ekspresija bija CPS ≥ 1 KEYNOTE-048 pētījumā atbilstoši galīgajai analīzei, kas pembrolizumaba un ķīmijterapijas grupā veikta pēc novērošanas ar ilguma mediānu 13 mēneši, bet pembrolizumaba monoterapijas grupā – pēc novērošanas ar ilguma mediānu 11,5 mēneši. Uz galīgo analīzi balstītās OS Kaplana-Meijera līknes ir attēlotas 27. un 28. attēlā.

30. tabula. Pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas efektivitātes rezultāti KEYNOTE-048 pētījumā pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs + platīnu saturoša ķīmijterapija + 5-FU n=242	Standartterapija* n=235
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	177 (73%)	213 (91%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p vērtība [‡]	0,00002	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	212 (88%)	221 (94%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p vērtība [‡]	0,03697	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR [§] % (95% TI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Pilnīga atbildes reakcija	7%	3%
Daļēja atbildes reakcija	30%	33%
p vērtība [¶]	0,4586	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% ar ilgumu ≥ 6 mēneši	54%	34%

* Cetuksimabs, platīna grupas līdzeklis un 5-FU.

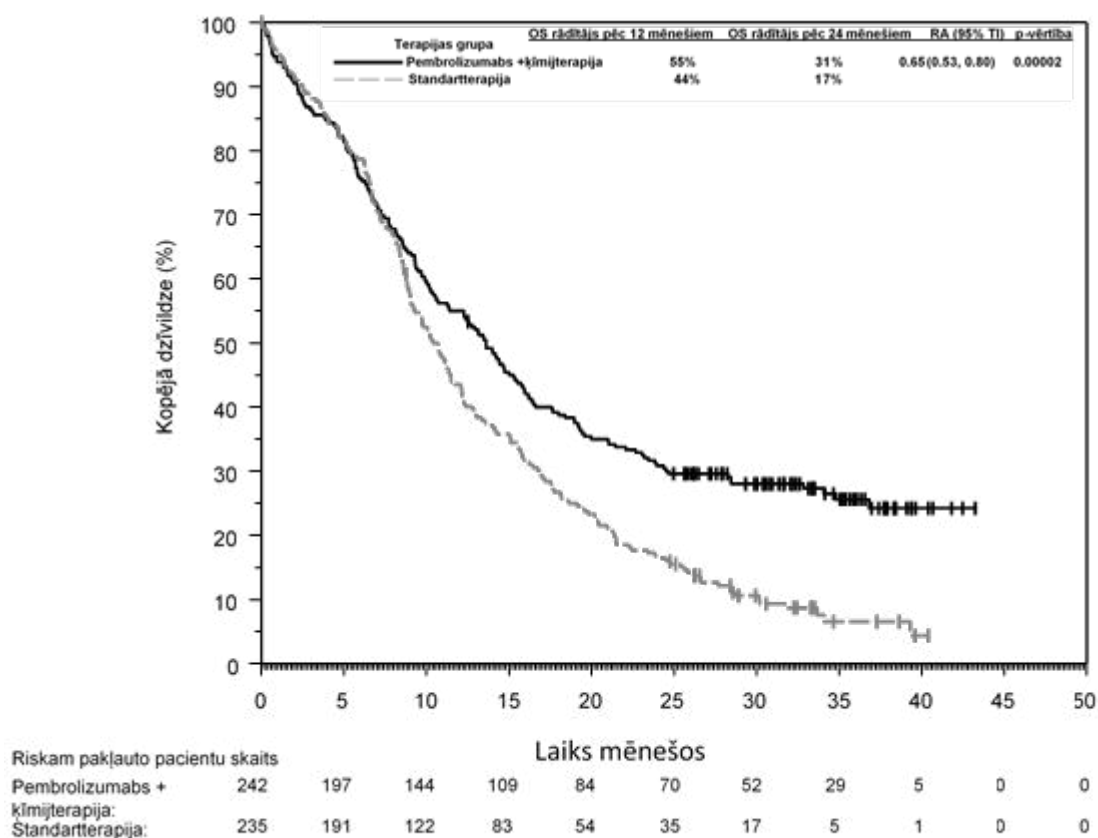
† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku modeli.

‡ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

§ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas apstiprināta kā pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

¶ Pamatojoties uz *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar stratifikāciju pēc ECOG (0 vai 1), HPV atrades (pozitīva vai negatīva) un PD-L1 ekspresijas (stipri pozitīva vai nav stipri pozitīva).

27. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes pembrolizumaba un ķīmijterapijas grupā KEYNOTE-048 pētījumā pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1)



31. tabula. Pembrolizumaba monoterapijas efektivitātes rezultāti KEYNOTE-048 pētījumā pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs n=257	Standartterapija* n=255
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	197 (77%)	229 (90%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p vērtība [‡]	0,00133	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	228 (89%)	237 (93%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p vērtība [‡]	0,89580	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR [§] % (95% TI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Pilnīga atbildes reakcija	5%	3%
Daļēja atbildes reakcija	14%	32%
p vērtība [¶]	1,0000	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% ar ilgumu > 6 mēneši	81%	36%

* Cetuksimabs, platīna grupas līdzeklis un 5-FU.

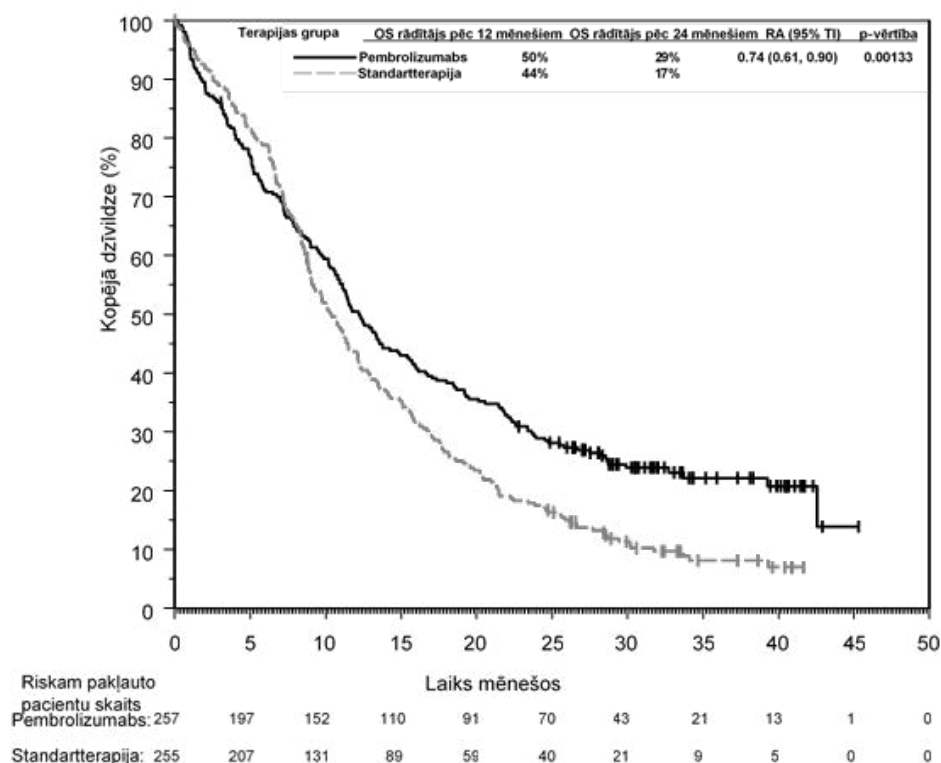
† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku modeli.

‡ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

§ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas apstiprināta kā pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

¶ Pamatojoties uz *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar stratifikāciju pēc ECOG (0 vai 1), HPV atrades (pozitīva vai negatīva) un PD-L1 ekspresijas (stipri pozitīva vai nav stipri pozitīva).

28. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes pembrolizumaba monoterapijas grupā KEYNOTE-048 pētījumā pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048 pētījumā tika veikta analīze par pacientiem, kuru audzējā PD-L1 ekspresija bija CPS ≥ 20 [pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas: n=126 (49%), salīdzinājums ar

standartterapiju: n=110 (43%), un pembrolizumaba monoterapijas: n=133 (52%), salīdzinājums ar standartterapiju: n=122 (48%)] (skatīt 32. tabulu).

32. tabula. Pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas un pembrolizumaba monoterapijas efektivitātes rezultāti KEYNOTE-048 pētījumā atkarībā no PD-L1 ekspresijas (CPS ≥ 20)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs + platīnu saturoša ķīmijterapija + 5-FU n=126	Standartterapija* n=110	Pembrolizumaba monoterapija n=133	Standartterapija* n=122
OS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Riska attiecība† (95% TI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p vērtība‡	0,00044		0,00010	
OS rādītājs pēc 6 mēnešiem (95% TI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS rādītājs pēc 24 mēnešiem (95% TI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Riska attiecība† (95% TI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p vērtība‡	0,02951		0,46791	
PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem (95% TI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS rādītājs pēc 24 mēnešiem (95% TI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs				
ORR§ % (95% TI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Atbildes reakcijas ilgums				
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	54	42	31	44
Mediāna mēnešos (diapazons)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksimabs, platīna grupas līdzeklis un 5-FU.

† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku modeli.

‡ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

§ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas apstiprināta kā pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

KEYNOTE-048 pētījumā tika veikta izpētes apakšgrupas analīze par pacientiem, kuru audzējā PD-L1 ekspresija bija no CPS ≥ 1 līdz < 20 [pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas: n=116 (45%) salīdzinājums ar standartterapiju: n=125 (49%), un pembrolizumaba monoterapijas: n=124 (48%) salīdzinājums ar standartterapiju: n=133 (52%)] (skatīt 33. tabulu).

33. tabula. Pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas un pembrolizumaba monoterapijas efektivitātes rezultāti KEYNOTE-048 pētījumā atkarībā no PD-L1 ekspresijas (CPS no ≥ 1 līdz < 20)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs + platīnu saturoša ķīmijterapija + 5-FU n=116	Standartterapija a* n=125	Pembrolizuma ba monoterapija n=124	Standartterapija * n=133
OS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Riska attiecība† (95% TI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS rādītājs pēc 6 mēnešiem (95% TI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS rādītājs pēc 24 mēnešiem (95% TI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Riska attiecība† (95% TI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS rādītājs pēc 6 mēnešiem (95% TI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS rādītājs pēc 24 mēnešiem (95% TI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs				
ORR‡ % (95% TI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Atbildes reakcijas ilgums				
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	34	42	18	45
Mediāna mēnešos (diapazons)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NS (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksimabs, platīna grupas līdzeklis un 5-FU.

† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku modeli.

‡ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas apstiprināta kā pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

NS = nav sasniegta.

KEYNOTE-040: kontrolēts GKPŠV pētījums pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju

Pembrolizumaba drošums un efektivitāte tika pētīti KEYNOTE-040 - daudzcentru, nemaskētā, randomizētā, kontrolētā pētījumā par histoloģiski apstiprinātas atkārtota vai metastātiska mutes dobuma, balsenes vai rīkles GKPŠV ārstēšanu pacientiem, kuru slimība progresēja platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās, ja terapija bija ievadīta sākuma, vienlaicīgas vai adjuvantas terapijas ietvaros atkārtota vai metastātiska GKPŠV ārstēšanai, un pacienti nebija piemēroti lokālai terapijai ar mērķi izārstēt slimību. Pacienti tika stratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai (TPS $\geq 50\%$), HPV statusam un ECOG funkcionālajam statusam, un pēc tam randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu pembrolizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām (n=247), vai vienu no trim standartterapijām (n=248):

metotreksātu 40 mg/m² reizi nedēļā (n=64), docetakselu 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām (n=99) vai cetuksimabu ar 400 mg/m² sākuma devu un pēc tam 250 mg/m² reizi nedēļā (n=71). Ārstēšana varēja turpināties pēc slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar nazofaringeālu karcinomu, aktīvu autoimūnu slimību, kuriem 2 gadu laikā pirms terapijas bija nepieciešama sistēmiska terapija, ar patoloģiju, kuras dēļ bija nepieciešama imūnsupresija, un tie, kuri iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairāk sistēmiskas shēmas atkārtota vai metastātiska GKPSV ārstēšanai. Audzēja statusu novērtēja pēc 9 nedēļām, pēc tam ik pēc 6 nedēļām līdz 52. nedēļai, pēc tam ik pēc 9 nedēļām, līdz pagāja 24 mēneši.

129 (26%) no 495 pacientiem KEYNOTE-040 pētījumā bija audzēji, kuri ekspresēja PD-L1 ar TPS $\geq$ 50%, balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Šo 129 pacientu pamatrādītāji bija šādi: vecuma mediāna 62 gadi (40% 65 gadu vecuma vai vecāki); 81% vīrieši; 78% baltās rases pārstāvji, 11% aziāti un 2% melnās rases pārstāvji; 23% un 77% ECOG funkcionālais stāvoklis bija attiecīgi 0 vai 1, un 19% bija HPV pozitīvi audzēji. Sešdesmit septiņiem procentiem (67%) pacientu slimība bija M1 stadijā, un lielākajai daļai slimība bija IV stadijā (IV stadija - 32%, IVa stadija - 14%, IVb stadija - 4% un IVc stadija - 44%). Sešpadsmit procentiem (16%) slimība bija progresējusi pēc platīnu saturošas neoadjuvantas vai adjuvantas ķīmijterapijas, bet 84% iepriekš bija saņēmuši 1-2 sistēmiskas shēmas metastātiskas slimības ārstēšanai.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS ārstēt paredzēto pacientu populācijā. Sākotnējā analīzē tika konstatēts, ka OS riska attiecība bija 0,82 (95% TI: 0,67, 1,01), un vienpusējas metodes p-vērtība bija 0,0316. OS mediāna bija 8,4 mēneši pembrolizumabam, salīdzinot ar 7,1 mēnesi standartterapijai. 34. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji TPS $\geq$ 50% populācijā. Kaplana-Meijera OS līkne (TPS $\geq$ 50%) parādīta 29. attēlā.

34. tabula. Pembrolizumaba 200 mg ik pēc 3 nedēļām efektivitāte pacientiem ar GKPŠV un TPS ≥ 50%, kas iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju KEYNOTE-040 pētījumā

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n=64	Standartterapija* n=65
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	41 (64%)	56 (86%)
Riska attiecība† (95% TI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-vērtība‡	0,001	
Mediāna mēnešos (diapazons) (95% TI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS§		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	52 (81%)	58 (89%)
Riska attiecība† (95% TI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-vērtība‡	0,003	
Mediāna mēnešos (95% TI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6 mēnešu rādītājs (%) (95% TI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs§		
ORR % (95% TI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-vērtība¶	0,0009	
Pilnīga atbilde	5%	2%
Daļēja atbilde	22%	8%
Stabila slimība	23%	23%
Atbildes reakcijas ilgums§, #		
Mediāna mēnešos (diapazons)	Nav sasniegta (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Pacientu skaits (% ^b), kuriem reakcija ilga ≥6 mēnešus	9 (66%)	2 (50%)

* Metotreksāts, docetaksels vai cetuksimabs.

† Riska attiecība (pembrolizumabs, salīdzinot ar standartterapiju), pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

‡ Vienpusējas metodes p-vērtība, pamatojoties uz log-rank testu.

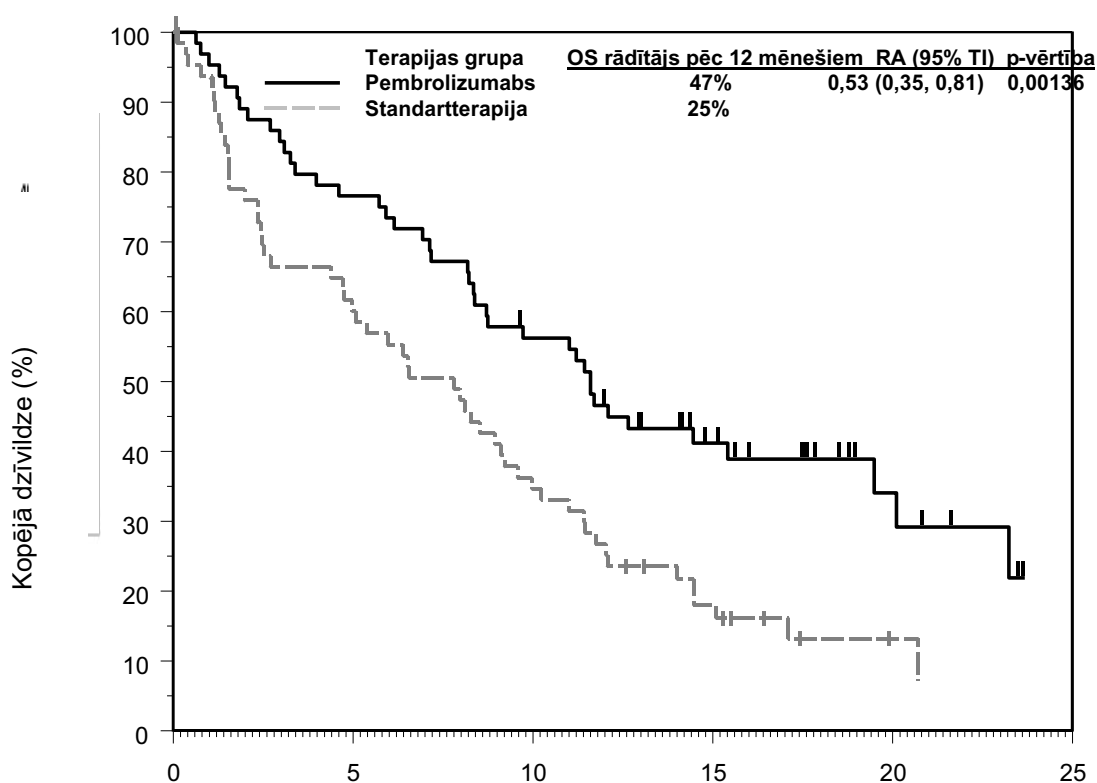
§ Saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1.

¶ Pamatojoties uz Mietinena un Nurminena metodi.

Pamatojoties uz pacientiem ar labāko objektīvo atbildes reakciju, kas apstiprināta ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju.

^b Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

29. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-040 pētījumā pacientiem ar PD-L1 audzēja ekspresiju (TPS ≥ 50%)



Riskam pakļauto pacientu skaits		Laiks mēnešos				
Pembrolizumabs:	64	49	35	19	7	1
Standartterapija	65	38	22	9	2	0

Nieru šūnu karcinoma

Pētījums KEYNOTE-426: kombinētas terapijas ar akstinibu kontrolēts pētījums vēl neārstētiem

NŠK pacientiem

Pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas efektivitāte vērtēta pētījumā KEYNOTE-426 - atklātā randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā daudzcentru pētījumā par pacientiem ar progresējošu NŠK un gaišo šūnu iesaisti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa un Starptautiskā metastātiskas NŠK ārstēšanas datubāzes konsorcijs (IMDC) definētās riska kategorijas. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama imūnsupresija.

Randomizācija tika stratificēta pēc riska grupām (labvēlīga, mērena vai augsta riska) un ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerikas, Rietumeiropas un "pārējās pasaules"). Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no šādas terapijas grupām:

- pembrolizumabs pa 200 mg intravenozi ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar 5 mg aksitiniba perorāli divreiz dienā. Pacientiem, kas divus ārstēšanas ciklus (t. i., sešas nedēļas) pēc kārtas bija panesuši 5 mg aksitiniba lietošanu divreiz dienā, kam nebija novērotas aksitiniba terapijas izraisītas par 2. pakāpi smagākas nevēlamas blakusparādības un bija labi kontrolēts asinsspiediens $\leq 150/90$ mm/Hg, bija atļauta aksitiniba devas palielināšana līdz 7 mg divreiz dienā. Pēc šiem pašiem kritērijiem bija atļauta aksitiniba devas palielināšana līdz 10 mg divreiz dienā. Toksicitātes kontrolei bija atļauta aksitiniba lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana līdz 3 mg un vēlāk līdz 2 mg dienā.
- četras nedēļas perorāli pa 50 mg sunitiniba vienreiz dienā un pēc tam terapijas pārtraukšana uz divām nedēļām.

Ārstēšana ar pembrolizumaba un aksitiniba kombināciju tika turpināta līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST 1.1. versiju un apstiprināšanai pēc BICR novērtējuma, pētnieka apstiprinātai slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai pēc pembrolizumaba lietošanas ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas ievadīšanas turpināšana pēc slimības

progresēšanas saskaņā ar RECIST definīciju bija atļauta, ja pacientu klīniskais stāvoklis bija stabils un pētnieks uzskatīja, ka viņi joprojām saņems klīnisku ieguvumu. Audzēja stāvoklis tika vērtēts pētījuma sākumā, 12. nedēļā pēc randomizēšanas, vēlāk līdz 54. nedēļai ik pēc sešām nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Pavisam tika randomizēts 861 pacients. Pētījuma populācija bija šāda: vecuma mediāna 62 gadi (26-90), vismaz 65 gadus veci bija 38% pacientu, 73% pacientu bija vīrieši, attiecīgi 79 un 16% pacientu bija baltādaini vai aziāti; 80% pacientu novērtējums pēc Karnovska metodes (KPS) bija 90-100 un 20% pacientu KPS bija 70-80; attiecīgi 31, 56 un 13% pacientu riska novērtējums pēc IMDC metodes bija labvēlīgs, mērens un nelabvēlīgs.

Galvenie efektivitāti raksturojošie vērtēšanas kritēriji bija OS un PFS saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Sekundārie efektivitāti raksturojošie vērtēšanas kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Pētījuma laikā ir novērots, ka saskaņā ar definētās starpposma analīzes rezultātiem salīdzinājumā ar sunitiniba saņēmējiem, pembrolizumaba kombinācijas grupā, randomizēti iedalītajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās OS (RA= 0,53, 95% TI 0,38, 0,74, p-vērtība = 0,00005) un PFS (RA = 0,69, 95% TI 0,56, 0,84, p-vērtība = 0,00012). Galvenie efektivitāti raksturojošie rādītāji ir apkopoti 35. tabulā, un 30. un 31. attēlā ir parādītas pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās OS un PFS raksturojošās līknes. Tās pamato galīgās analīzes rezultāti pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 37,7 mēneši.

35. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-426

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs Aksitinibs n = 432	Sunitinibs n = 429
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	193 (45%)	225 (52%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	45,7 (43,6; NP)	40,1 (34,3; 44,2)
Riska attiecība* (95% TI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p vērtība†	0,00062	
PFS‡		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	286 (66%)	301 (70%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Riska attiecība* (95% TI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p vērtība†	< 0,00001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR§ % (95% TI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Pilnīga atbildes reakcija	10%	3%
Daļēja atbildes reakcija	50%	36%
p vērtība¶	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	23,6 (1,4+, 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
To pacientu daļa (%#), kam ilgums bija ≥ 30 mēneši	87 (45%)	29 (32%)

* Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

† Nomināla p vērtība, pamatojoties uz stratificētā *log rank* testa rezultātiem.

‡ Vērtēts pēc BICR, izmantojot RECIST 1.1. v.

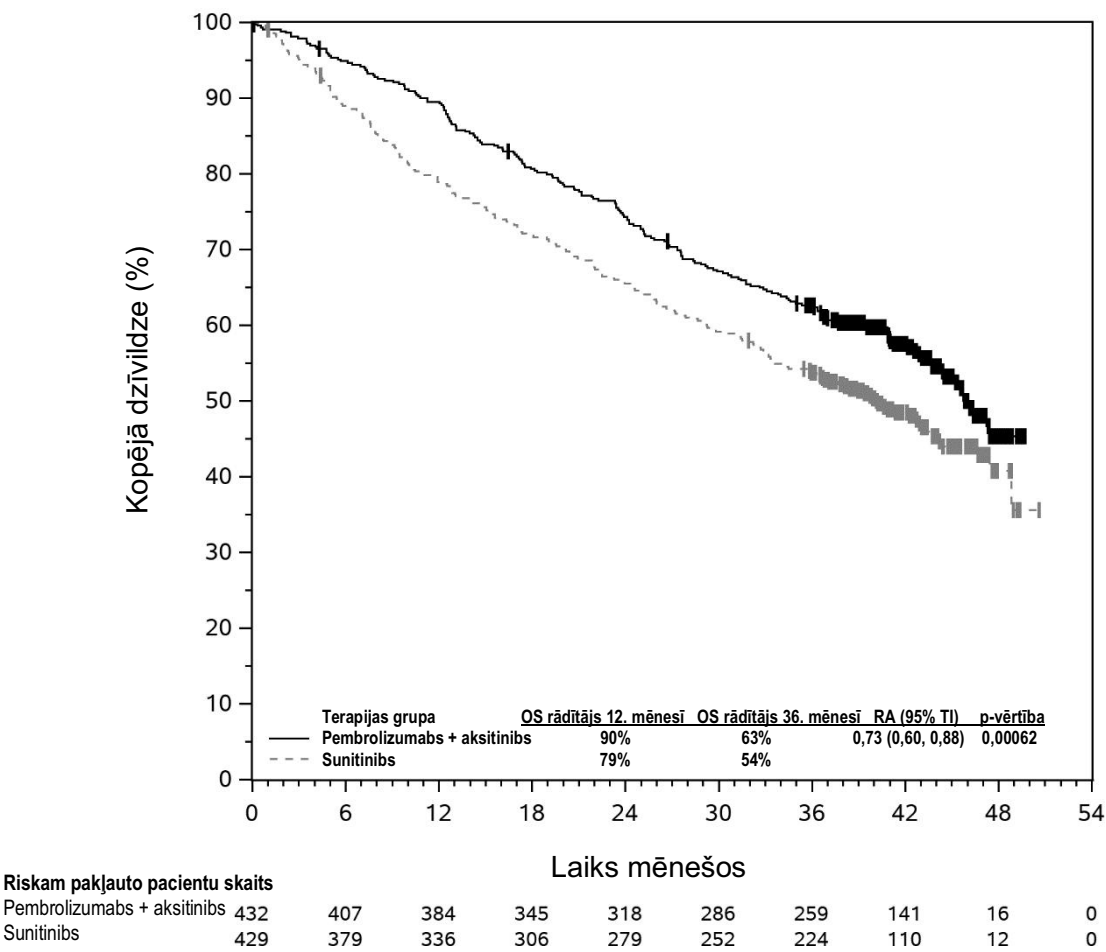
§ Pamatojoties uz to pacientu skaitu, kuriem novērota vislabākā objektīvā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

¶ Nomināla p vērtība, pamatojoties uz Mītenena-Nurminena metodes izmantošanas rezultātiem, stratificējot pēc IMDC definētās riska grupas un ģeogrāfiskā reģiona. Saskaņā ar definētās ORR galīgās analīzes rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 12,8 mēneši, tika sasniegts statistiski nozīmīgs ORR pārkums, salīdzinot pembrolizumaba un aksitiniba kombinācijas lietošanu ar sunitiniba lietošanu, p vērtība < 0,0001.

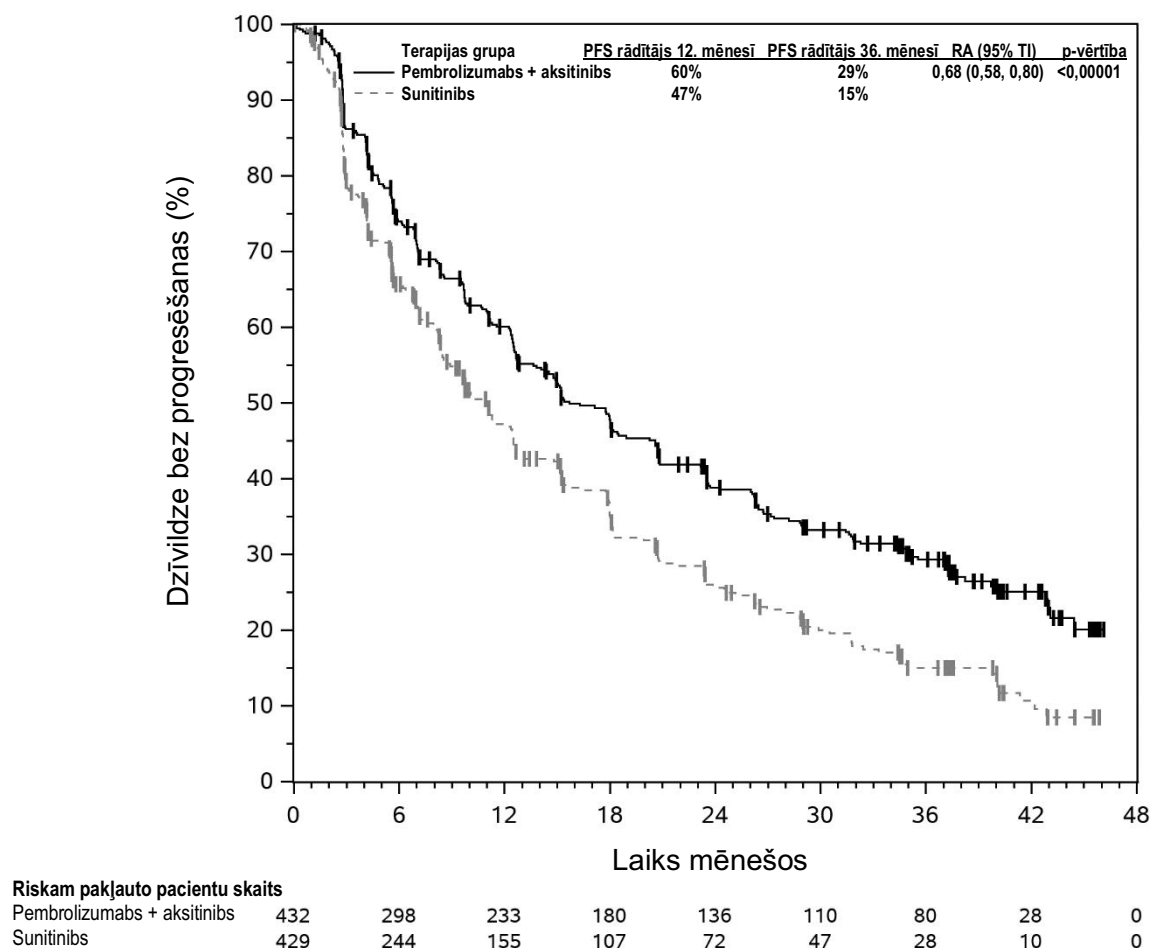
Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

NP – nav pieejams.

30. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-426 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



31. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-426 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Pētījumā KEYNOTE 426 apakšgrupu analīzes notika pacientiem ar PD L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumaba/aksitiniba kombinācija: n = 243 (56%), salīdzinot ar sunitibu: n = 254 (59%)]; un CPS < 1 [pembrolizumaba/aksitiniba kombinācija: n = 167 (39%), salīdzinot ar sunitibu: n = 158 (37%)]. Ieguvums saistībā ar OS un PFS tika novērots neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa.

Pētījumā KEYNOTE-426 nevērtēja efektivitāti atsevišķās pacientu apakšgrupās.

36. tabulā ir apkopoti efektivitāti raksturojošie rādītāji atkarībā no IMDC definētās riska kategorijas, pamatojoties uz OS galīgās analīzes rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 37,7 mēnešiem.

36. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-426 atkarībā no IMDC definētās riska kategorijas

Mērķa kritērijs*	Pembrolizumabs + aksitinibs n=432	Sunitinibs n=429	Pembrolizumabs + aksitinibs pret sunitinibu
OS	12 mēnešu % PFS rādītājs (95% TI)		OS RA (95% TI)
Labvēlīga riska kategorija	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Mērena riska kategorija	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Nelabvēlīga riska kategorija	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediāna (95% TI) mēnešos		PFS RA (95% TI)
Labvēlīga riska kategorija	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Mērena riska kategorija	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Nelabvēlīga riska kategorija	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Apstiprināta ORR	% (95% TI)		ORR atšķirība % (95% TI)
Labvēlīga riska kategorija	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Mērena riska kategorija	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Nelabvēlīga riska kategorija	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) labvēlīga, mērena un nelabvēlīga riska kategorijā pembrolizumaba/aksitiniba grupā salīdzinājumā ar sunitiniba grupu bija attiecīgi 138 (32%) pret 131 (31%), 238 (55%) pret 246 (57%) un 56 (13%) pret 52 (12%).

KEYNOTE-581 (CLEAR): kombinētas terapijas ar lenvatinibu kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem NŠK pacientiem

Pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas efektivitāte ir vērtēta nemaskētā randomizētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-581 (CLEAR), kurā piedalījās 1069 pacienti ar progresējošu NŠK un gaišo šūnu komponenti, kuriem pirmās izvēles terapijas laikā bijušas citas histoloģiskas īpašības, piemēram, sarkomatoīdas un papildāras šūnas. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai medicīnisko stāvokli, kura dēļ nepieciešama imūnsupresija. Randomizācija bija stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika pret Rietumeiropu un pret pārējām pasaules daļām) un Sloana-Keteringa Memoriālā vēža pētījumu centra (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) prognozētā riska grupu sadalījuma (labvēlīga, mērena vai nelabvēlīga riska grupa).

Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti vienā no šādas terapijas grupām:

- pembrolizumabs 200 mg intravenozi ik pēc trim nedēļām ne ilgāk kā 24 mēnešus kombinācijā ar 20 mg lenvatiniba perorāli vienreiz dienā;
- lenvatinibs 18 mg perorāli vienreiz dienā kombinācijā ar 5 mg everolima perorāli vienreiz dienā;
- 50 mg sunitiniba vienreiz dienā četras nedēļas un pēc tam terapijas pārtraukšana uz divām nedēļām.

Ārstēšana tika turpināta līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai saskaņā ar pētnieka novērtējumu un BICR apstiprinājumu pēc RECIST 1.1. versijas. Pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas ievadīšanas turpināšana pēc slimības progresēšanas saskaņā ar RECIST definīciju bija atļauta, ja pacientu klīniskais stāvoklis bija stabils, un pētnieks uzskatīja, ka viņi joprojām saņems klīnisku ieguvumu. Pembrolizumaba lietošana tika turpināta ne ilgāk kā 24 mēnešus, bet ārstēšanu ar lenvatinibu bija iespējams turpināt arī pēc 24 mēnešiem. Audzēja statuss tika vērtēts pētījuma sākumā un pēc tam ik pēc astoņām nedēļām.

Pētījuma populācijas (355 pacienti bija iedalīti pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas grupā, un 357 pacienti bija iedalīti sunitiniba grupā) sākotnējās īpašības bija šādas: pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (29–88 gadus veci), 41% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, 74% pacientu bija vīrieši, 75% - baltādaini, 21% - aziāti, 1% - melnādaini un 2% - citu rasu pārstāvji, attiecīgi 17% un 83% pacientu KPS bija 70–80 un 90–100, pacientu dispersija pēc IMDC riska kategorijām bija 33% - labvēlīgs, 56% - mērens un 10% - liels risks, un MSKCC prognozētais risks 27% pacientu bija labvēlīgs, 64% - mērens un 9% - nelabvēlīgs. Metastātiska slimība bija 99% pacientu, bet lokāli progresējoša – 1% pacientu. Metastāzes pacientiem visbiežāk bija plaušās (69%), limfmezglos (46%) un kaulos (26%).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un ORR. Pētījuma iepriekš ieplānotajā starpposma analizē pēc dzīvildzes novērošanas ar ilguma mediānu 26,5 mēneši un pembrolizumaba un lenvatiniba kombinētās terapijas ar ilguma mediānu 17,0 mēneši tika novērots, ka salīdzinājumā ar sunitinibu saņēmušajiem pacientiem pembrolizumaba un lenvatiniba kombināciju saņēmušajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās PFS (RA 0,39; 95% TI: 0,32, 0,49; p vērtība $< 0,0001$), OS (RA 0,66; 95% TI: 0,49, 0,88; p vērtība = 0,0049) un ORR (71%; [95% TI: 66, 76] un 36%; [95% TI: 31, 41]; p vērtība $< 0,0001$). Primārā OS analīze netika koriģēta, lai novērstu turpmāk lietoto terapijas līdzekļu ietekmi.

Pētījuma KEYNOTE-581 (*CLEAR*) protokolā ieplānotajā galīgajā analizē pēc novērošanas ar ilguma mediānu 49,4 mēneši iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 37. tabulā un 32. un 33. attēlā. PFS rezultāti visās definētajās apakšgrupās, MSKCC prognožu grupās un pēc audzēja PD-L1 ekspresijas definētajās apakšgrupās bija līdzīgi. Efektivitātes rezultāti atkarībā no MSKCC prognožu grupas ir apkopoti 38. tabulā.

37. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-581 (CLEAR)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc trim nedēļām un lenvatinibs n = 355	Sunitinibs n = 357
PFS*		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	207 (58%)	214 (60%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p vērtība [‡]	< 0,0001	
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	149 (42%)	159 (45%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	53,7 (48,7; NS)	54,3 (40,9; NS)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p vērtība [‡]	0,0424	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR [§] % (95% TI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Pilnīga atbildes reakcija	18%	5%
Daļēja atbildes reakcija	53%	32%
p vērtība [¶]	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums[#]		
Mediāna mēnešos (diapazons)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* PFS primārajai analīzei tika izmantota arī cenzēšana atkarībā pēc jaunajām pretvēža zālēm. PFS analīzes rezultāti neatkarīgi no cenzēšanas pēc jaunajām pretvēža zālēm bija līdzīgi.

† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

‡ Nomināla divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

§ Atbildes reakcija: vislabākā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

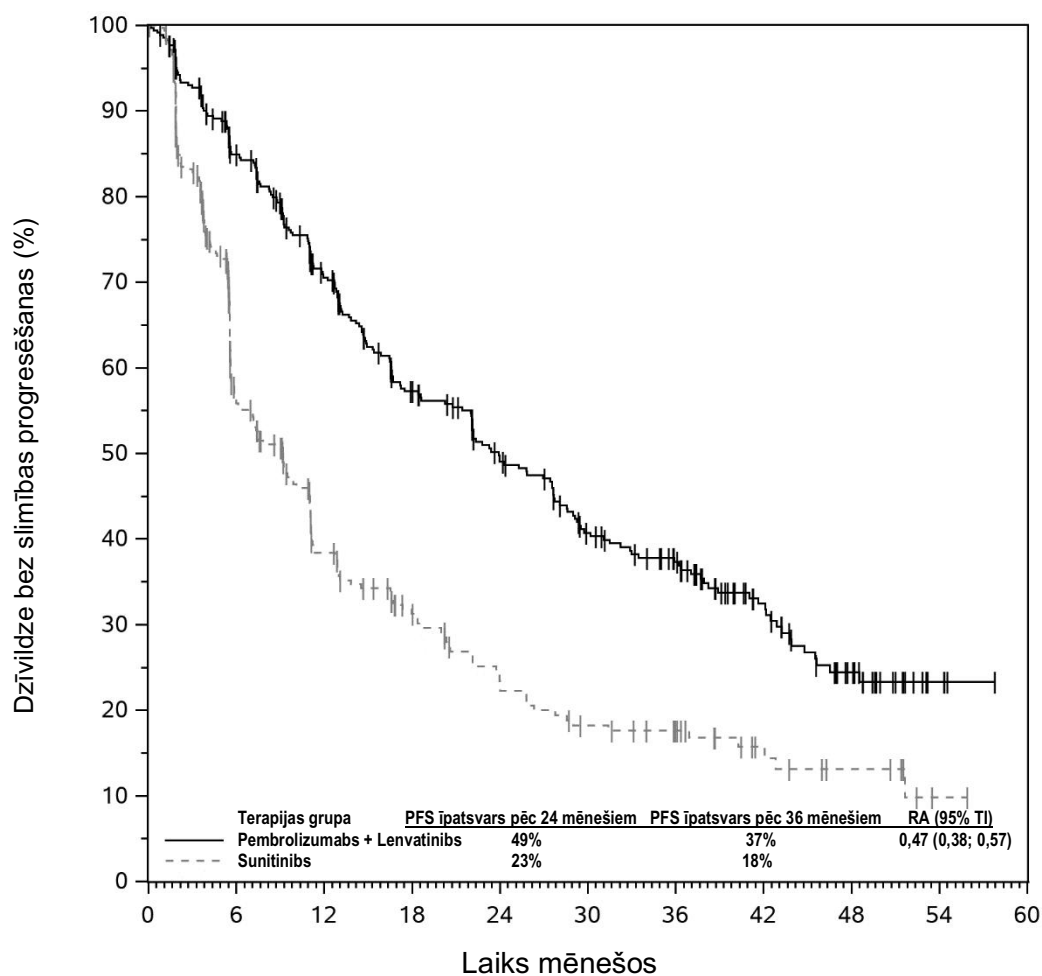
¶ Nomināla divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētajiem Kohna-Mantela-Hencela (KM) testa rezultātiem. Saskaņā ar iepriekš notikušās definētās ORR galīgās analīzes rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 17,3 mēneši, tika sasniegts statistiski nozīmīgs ORR pārkums, salīdzinot pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas lietošanu ar sunitiniba lietošanu (riska attiecība 3,84 (95% TI 2,81, 5,26; p vērtība < 0,0001).

Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

NS = nav sasniegts.

Galīgā OS analīze netika koriģēta, lai novērstu turpmāk saņemto terapijas līdzekļu ietekmi, un 195/357 (54,6%) pacientu sunitiniba grupā un 56/355 (15,8%) pacientu pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas grupā turpmāk saņēma anti-PD-1/PD-L1 terapijas līdzekli.

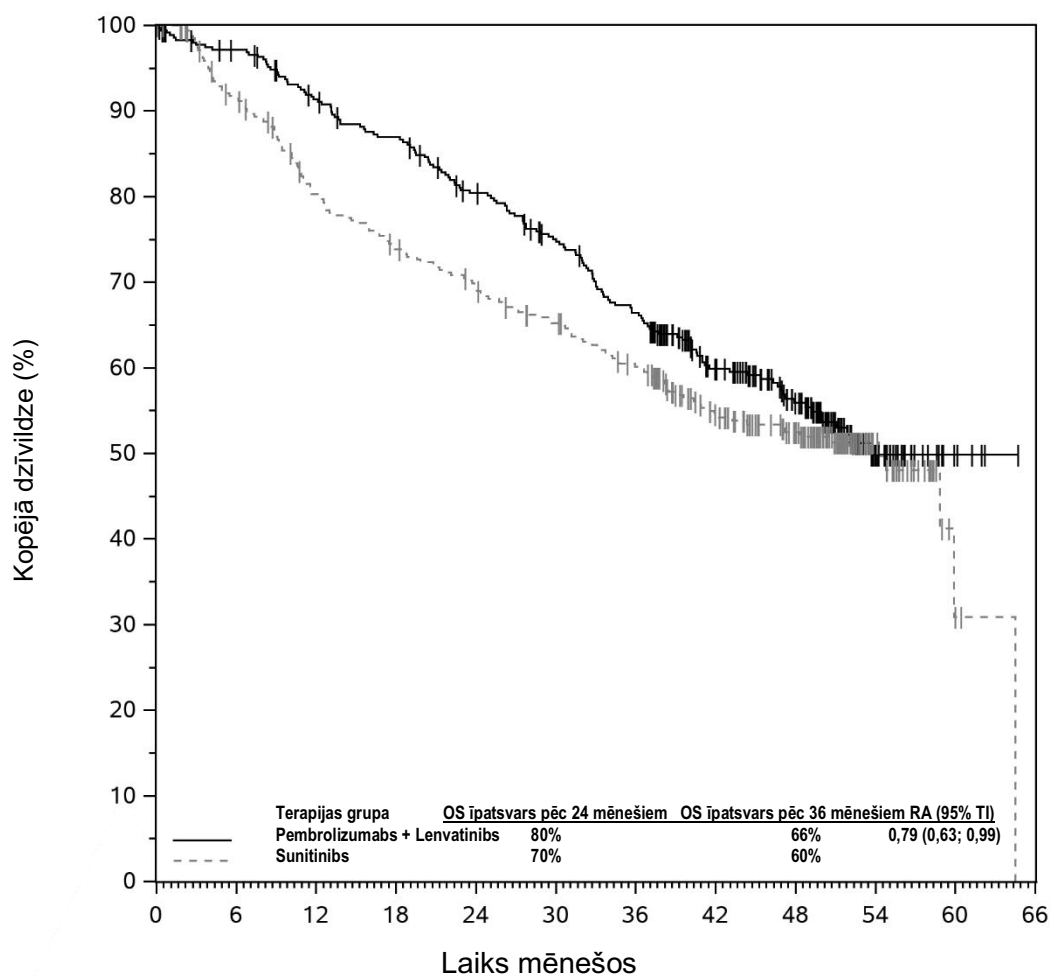
32. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā pētījumā KEYNOTE-581 (CLEAR)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs + Lenvatinibs	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinibs	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

33. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-581 (CLEAR)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Pētījuma KEYNOTE-581 (CLEAR) rezultāti nebija pietiekami nozīmīgi efektivitātes vērtēšanai atsevišķās pacientu apakšgrupās.

Apakšgrupu analīzes tika veiktas pa MSKCC prognozes grupām.

Efektivitāti raksturojošie rādītāji atkarībā no MSKCC prognozes grupas, balstoties uz galīgo OS analīzi pēc novērošanas ar ilguma mediānu 49,4 mēneši, ir apkopoti 38. tabulā.

38. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-581 (CLEAR) atkarībā no MSKCC prognozes grupas

	Pembrolizumabs + lenvatinibs (n=355)		Sunitinibs (n=357)		Pembrolizumabs + lenvatinibs pret sunitinibu
	Pacientu skaits	Gadījumu skaits	Pacientu skaits	Gadījumu skaits	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar BICR novērtējumu					PFS RA (95% TI)
Labvēlīga	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Vidēja	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Nelabvēlīga	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Kopējā dzīvildze (OS)*					OS RA (95% TI)
Labvēlīga	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Vidēja	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Nelabvēlīga	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Novērošanas ilguma mediāna: 49,4 mēneši (datu slēgšanas datums – 2022. gada 31. jūlijs).

KEYNOTE-B61: nemaskēts vienas grupas II fāzes pētījums

Pieejami papildu dati no nemaskēta vienas grupas II fāzes pētījuma KEYNOTE-B61 par pembrolizumaba (400 mg ik pēc 6 nedēļām) lietošanu kombinācijā ar lenvatinibu (20 mg VD) pirmās izvēles terapijai pacientiem ar progresējošu vai metastātisku NŠK ar ne-gaišo šūnu histoloģiju (n = 158), tai skaitā 59% bija papilāra, 18% hromofoba, 4% translokācijas, 1% medulāra, 13% neklasificēta karcinoma un 6% cita veida karcinoma. ORR bija 50,6% (95% TI: 42,6, 58,7), un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 19,5 mēneši (95% TI: 15,3, NS).

KEYNOTE-564: adjuvantas terapijas placebo kontrolēts pētījums pacientiem pēc NŠK rezekcijas

Pembrolizumaba efektivitāte NŠK adjuvantajā terapijā tika pētīta pētījumā KEYNOTE-564, kas bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 994 pacienti ar vidēju-augstu vai augstu recidīva risku vai ar slimību M1 stadijā bez pierādījumiem par slimību (BPS). Vidēja-augsta riska grupā tika iekļauti pacienti ar šādas stadijas NŠK: pT2 ar 4. pakāpes malignitāti vai sarkomatoīdām iezīmēm; pT3 ar jebkādas pakāpes malignitāti bez metastāzēm limfmezglos (N0) un bez attālām metastāzēm (M0). Augsta riska grupā tika iekļauti pacienti ar šādas stadijas NŠK: pT4 ar jebkādas pakāpes malignitāti, N0 un M0; jebkādas pT stadijas ar jebkādas pakāpes malignitāti, metastāzēm limfmezglos un M0. M1 BPS grupā tika iekļauti pacienti ar slimību metastātiskā stadijā, kuriem bija veikta pilnīga primārā audzēja un metastātisku bojājumu rezekcija. Pacientiem ≥ 4 nedēļas pirms atslāpēšanas bija jābūt veiktai daļēji nefroprotektīvai vai radikālai pilnīgai nefrektomijai (un pilnīgai blīvu, izolētu, mīksto audos lokalizētu metastātisku bojājumu rezekcijai daļībniekiem ar M1 BPS kategorijas slimību) ar negatīvu atradi ķirurģiskā griezumā līnijā. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai medicīnisko stāvokli, kura gadījumā nepieciešama imūnsupresija. Pacienti ar NŠK un gaišo šūnu komponentu audzējā tika randomizēti iedalīti grupās (1:1) ārstēšanai ar pembrolizumabu pa 200 mg ik pēc 3 nedēļām (n=496) vai placebo (n=498), un terapijas ilgums bija līdz 1 gadam un brīdim, kad radās slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte. Randomizētā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc metastāžu statusa (M0 vai M1 BPS), bet M0 grupā - papildus pēc ECOG FS (0 vai 1) un ģeogrāfiskā reģiona (ASV vai ārpus ASV). Sākot ar randomizācijas brīdi, pacientiem radioloģiskie izmeklējumi tika veikti ik pēc 12 nedēļām pirmo 2 gadu laikā, tad - ik pēc 16 nedēļām 3.-5. gada laikā un turpmāk - ik pēc 24 nedēļām.

994 pacientu grupā demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pirms terapijas sākuma bija šāds: vecuma mediāna 60 gadi (diapazons: no 25 līdz 84), 33% pacientu bija vismaz 65 gadus veci; 71% pacientu bija vīrieši; un 85% pacientu ECOG FS bija 0, bet 15% pacientu ECOG FS bija 1. Deviņdesmit četriem procentiem (94%) pacientu slimība bija N0 stadijā; 83% nebija sarkomatoīdas iezīmes; 86% bija ar slimību pT2 stadijā ar 4. pakāpes malignitāti vai sarkomatoīdām iezīmēm vai pT3 stadijā; 8% bija slimība pT4 stadijā vai ar metastāzēm limfmezglos; un 6% bija M1 BPS kategorijā.

Dalībnieku demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pirms terapijas sākuma pembrolizumaba un placebo grupā kopumā bija līdzīgs.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka noteikta dzīvildze bez slimības (*disease-free survival, DFS*). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija OS. Pētījumā tika pierādīts, ka pembrolizumaba grupā randomizētajiem pacientiem, salīdzinājumā ar placebo grupu, statistiski nozīmīgi uzlabojās *DFS* un *OS*. Iepriekš definētas starpanalīzes brīdī, kad novērošanas ilguma mediāna bija 23,9 mēneši, *DFS* RA bija 0,68 (95% TI: 0,53, 0,87; p vērtība = 0,0010). Kopsavilkums par efektivitātes rezultātiem, kad novērošanas ilguma mediāna bija sasniegusi 55,8 mēnešus, ir redzams 39. tabulā un 34. un 35. attēlā.

39. tabula. Pētījuma KEYNOTE-564 efektivitātes rezultāti

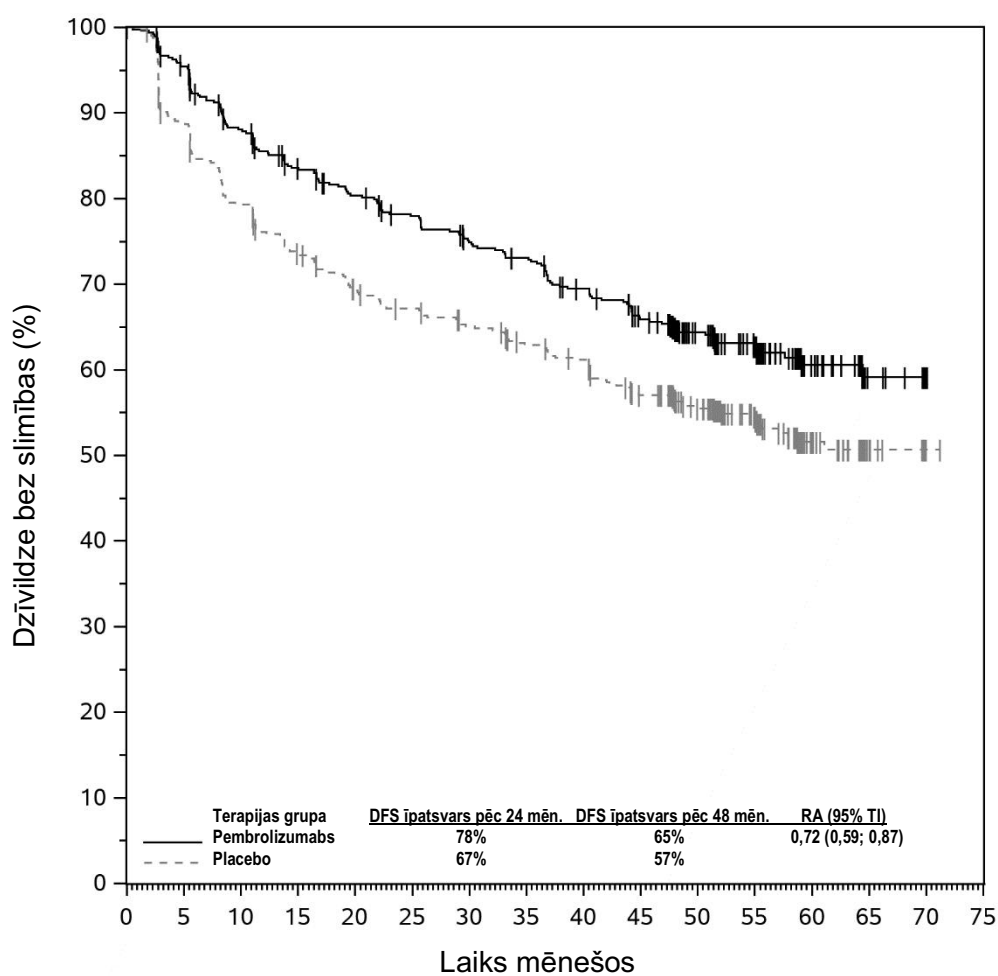
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs pa 200 mg ik pēc 3 nedēļām n=496	Placebo n=498
DFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	174 (35%)	224 (45%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (NS; NS)	NS (54,9; NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	55 (11%)	86 (17%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (NS; NS)	NS (NS; NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p vērtība [†]	0,0024	

* Balstoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

[†] Vienpusēja p vērtība, balstoties uz stratificētu *log-rank* testu.

NS = nav sasniegts.

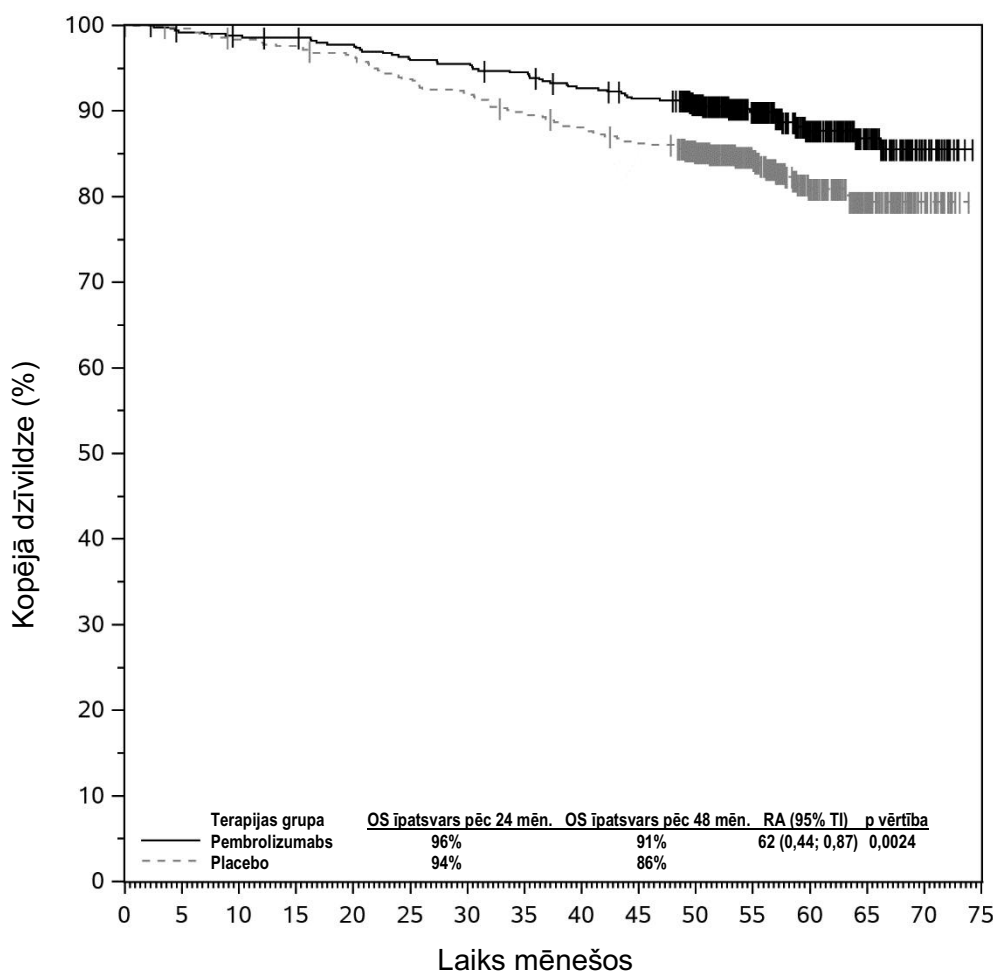
34. attēls. Dzīvildzes bez slimības Kaplana-Meijera līkne katrā pētījuma KEYNOTE-564 terapijas grupā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

35. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne katrā pētījuma KEYNOTE-564 terapijas grupā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

MSI-H vai dMMR vēzis

Kolorektālais vēzis

KEYNOTE-177: kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem pacientiem ar metastātisku MSI-H vai dMMR KRV

Pembrolizumaba efektivitāte tika vērtēta KEYNOTE-177, randomizētā, nemaskētā, aktīvi kontrolētā daudzcentru pētījumā, kurā tika iesaistīti terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti ar metastātisku MSI-H vai dMMR KRV. Audzēja MSI vai MMR (neatbilstību labošana) statusu noteica lokāli, izmantojot attiecīgi polimerāzes ķēdes reakcijas (PCR) vai IHC metodi. Daļībai šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar autoimūnu slimību vai medicīnisku stāvokli, kura dēļ viņiem bija nepieciešama imūnsupresija.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu pembrolizumabu 200 mg devā intravenozi ik pēc 3 nedēļām vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapijas kursu, ko ievadīja intravenozi ik pēc 2 nedēļām:

- mFOLFOX6 (oksaliplatīns, leikovorīns un FU) vai mFOLFOX6 kombinācijā ar bevacizumabu vai cetuksimabu: oksaliplatīns 85 mg/m², leikovorīns 400 mg/m² (vai levoleikovorīns 200 mg/m²) un FU 400 mg/m² bolus 1. dienā, tad FU 2400 mg/m² 46-48 stundu laikā. Bevacizumabs 5 mg/kg ķ. m. 1. dienā vai cetuksimabs 400 mg/m² pirmajā infūzijā, tad 250 mg/m² reizi nedēļā.
- FOLFIRI (irinotekāns, leikovorīns un FU) vai FOLFIRI kombinācijā ar bevacizumabu vai cetuksimabu: irinotekāns 180 mg/m², leikovorīns 400 mg/m² (vai levoleikovorīns 200 mg/m²) un FU 400 mg/m² bolus 1. dienā, tad FU 2400 mg/m² 46-48 stundu laikā. Bevacizumabs

5 mg/kg ķ. m. 1. dienā vai cetuksimabs 400 mg/m² pirmajā infūzijā, tad 250 mg/m² reizi nedēļā.

Pembrolizumaba lietošana turpinājās līdz slimības progresēšanai atbilstoši RECIST v1.1 definīcijai, ko konstatēja pētnieks, vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuri terapijā saņēma pembrolizumabu un kuriem slimība neprogresēja, varēja lietot šīs zāles līdz 24 mēnešiem. Ik pēc 9 nedēļām novērtēja audzēja stāvokli. Ķīmijterapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem piedāvāja pembrolizumabu, kad slimība progresēja.

Kopumā tika iesaistīti 307 pacienti, kas tika randomizēti pembrolizumaba (n=153) vai ķīmijterapijas grupā (n=154). Šo pacientu sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 63 gadi (diapazons: 24 līdz 93), 47% bija 65 gadus veci vai vecāki; 50% bija vīrieši; 75% bija baltās rases pārstāvji, 16% bija aziāti; 52% un 48% ECOG funkcionālais statuss bija attiecīgi 0 vai 1. Mutāciju statuss: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. No 143 pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapiju, 56% saņēma mFOLFOX6 ar bevacizumabu vai cetuksimabu vai bez tiem, bet 44% saņēma FOLFIRI ar bevacizumabu vai cetuksimabu vai bez tiem.

Primārie efektivitātes vērtēšanas kritēriji bija PFS, ko BICR vērtēja atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem, kā arī OS. Sekundārie vērtēšanas kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums. Pētījuma iepriekš definētajā PFS galīgajā analīzē pembrolizumaba grupā randomizētajiem pacientiem tika pierādīta statistiski nozīmīgi lielāka PFS (RA 0,60; 95% TI: no 0,45 līdz 0,80; p=0,0002) nekā ķīmijterapijas grupas pacientiem. Galīgajā OS analīzē, kurā 60% ķīmijterapijas grupā sākotnēji nonākušo pacientu bija mainījuši terapijas grupu un turpmāk bija saņēmuši anti-PD-1/PD-L1 terapijas līdzekļus, tai skaitā pembrolizumabu, statistiski nozīmīga atšķirība starp pembrolizumaba grupu un ķīmijterapijas grupu netika novērota. 40. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji, bet 36. un 37. attēlā redzamas aktualizētās PFS un OS Kaplana-Meijera līknes, kas iegūtas PFS un OS galīgajā analīzē ar apsekošanas ilguma mediānu 38,1 mēnesis (diapazons: no 0,2 līdz 58,7 mēnešiem).

40. tabula. Efektivitātes rezultāti KEYNOTE-177

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām n=153	Ķīmijterapija n=154
PFS*		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	86 (56%)	117 (76%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Riska attiecība† (95% TI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p vērtība‡	0,0001	
OS§		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	62 (41%)	78 (51%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (49,2; NS)	36,7 (27,6; NS)
Riska attiecība† (95% TI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p vērtība§	0,0359	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95% TI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Pilnīga atbildes reakcija	13%	4%
Daļēja atbildes reakcija	32%	29%
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% ar ilgumu ≥ 24 mēnešiem¶	84%	34%

* Apsekošana ietvēra papildu 12 mēnešus pēc iepriekš definētās PFS galīgās analīzes datuma.

† Pamatojoties uz Cox regresijas modeli.

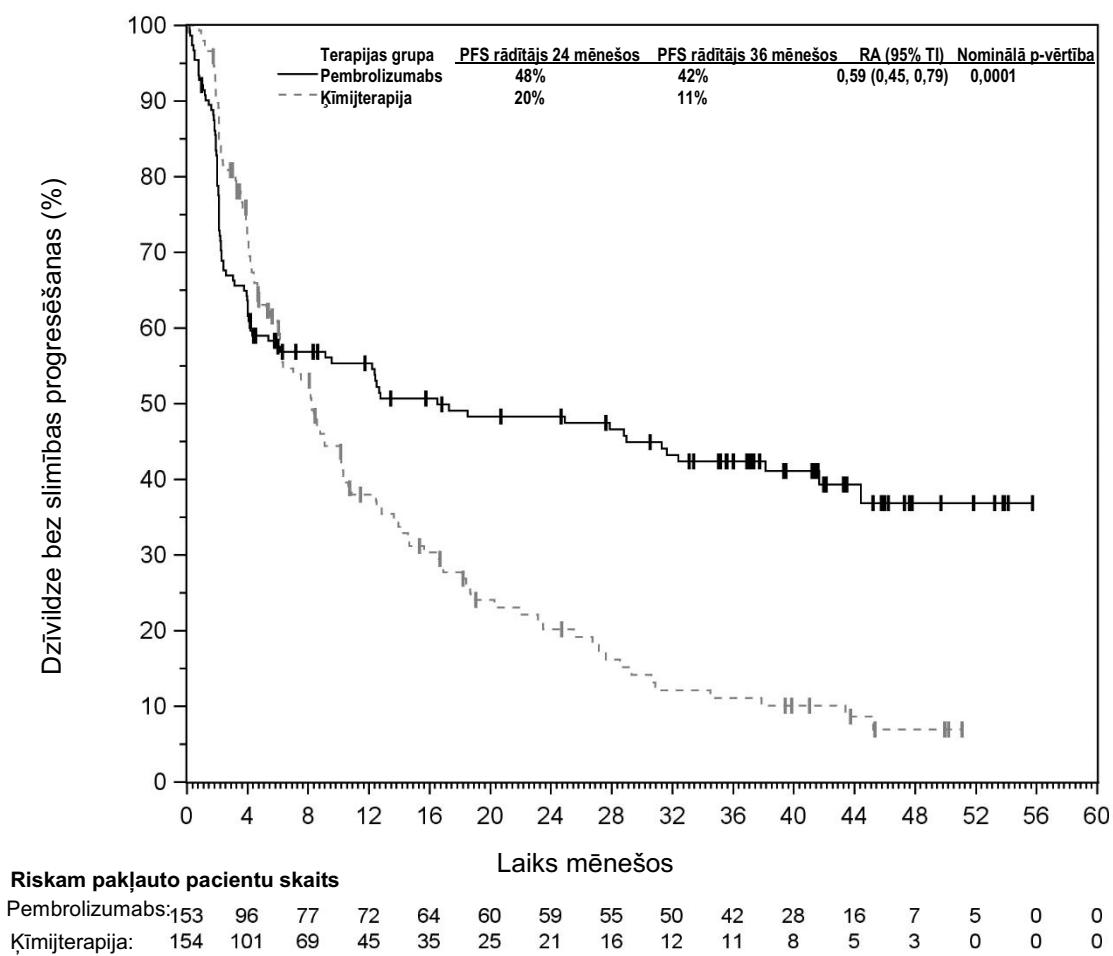
‡ p vērtība ir nomināla.

§ Veicot korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma, atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

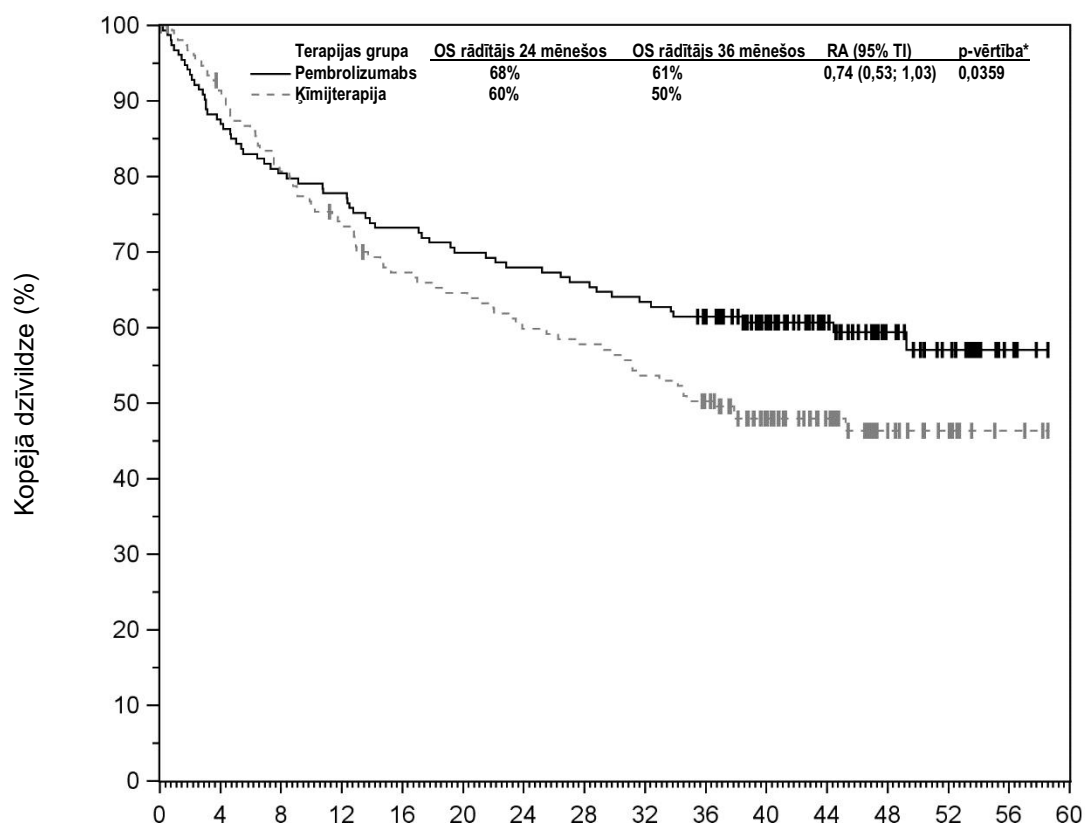
¶ Pamatojoties uz prognozi pēc Kaplana-Meijera metodes.

NS = nav sasniegts.

36. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-177 pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



37. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne katrā terapijas grupā pētījumā KEYNOTE-177 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Laiks mēnešos

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

* Veicot korekciju pēc vairākkārtēja salīdzinājuma, atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

KEYNOTE-164 bija nemaskēts pētījums par jau ārstētiem pacientiem ar nerezecējamām vai metastātiskām MSI-H vai dMMR audzējiem

Pembrolizumaba efektivitāte tika vērtēta nerandomizētā, nemaskētā, 2. fāzes daudzcentru pētījumā KEYNOTE-164 ar vairākām grupām, kurās bija iekļauti pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku MSI-H vai dMMR KRV, kas bija progresējis pēc terapijas uz fluorpirimidīnu bāzes kombinācijā ar irinotekānu un (vai) oksaliplatīnu.

Pacienti līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai ik pēc trim nedēļām saņēma 200 mg pembrolizumaba. Klīniski stabiliem pacientiem, kam bija slimības progresēšanas pirmās pazīmes, bija atļauta ārstēšanas turpināšana tik ilgi, līdz tika apstiprināta slimības progresēšana. Pacienti, kam nebija slimības progresēšanas, tika ārstēti ne ilgāk kā 24 mēnešus (viņi saņēma ne vairāk kā 35 ciklus). Audzēja statuss tika vērtēts ik pēc deviņām nedēļām.

124 pētījumā KEYNOTE-164 iekļautajiem pacientiem bija šādi sākotnējie rādītāji: vecuma mediāna 56 gadi (35% pacientu bija vismaz 65 gadus veci), 56% vīrieši, 68% baltādaini, 27% aziāti, 41% un 59% vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija attiecīgi 0 un 1. 12% pacientu bija BRAF mutācijas, 36% bija RAS mutācijas, bet 39% un 34% nebija atklātas attiecīgi BRAF un RAS mutācijas. 97% pacientu bija M1 slimība, un 3% pacientu bija M0 slimība (lokāli progresējošs nerezecējams audzējs). 76% pacientu jau bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles.

Galvenais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija ORR, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Sekundārie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija atbildes reakcijas ilgums,

PFS un OS. Novērošanas ilguma mediāna bija 37,3 mēneši (diapazons: 0,1 līdz 65,2 mēneši). Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 41. tabulā.

41. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-164

Mērķa kritērijs	n = 124
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs*	
ORR % (95% TI)	34% (25,6, 42,9)
Pilnīga atbildes reakcija	10%
Daļēja atbildes reakcija	24%
Atbildes reakcijas ilgums*	
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (4,4, 58,5+)
% ar ilgumu ≥ 36 mēneši [#]	92%

- * Pamatojoties uz to pacientu skaitu, kuriem novērota vislabākā objektīvā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.
 * Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.
 + Norāda, ka līdz slimības pēdējās vērtēšanas laikam nav novērota slimības progresēšana.
 NS – nav sasniegts.

Objektīva atbildes reakcija tika novērota neatkarīgi no BRAF vai RAS mutācijas statusa.

Nekolorektāla vēža formas

KEYNOTE-158: nemaskēts pētījums iepriekš ārstētiem pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku MSI-H vai dMMR endometriju, kuņģa, tievo zarnu vai žultsceļu vēzi

Tika vērtēta pembrolizumaba efektivitāte 355 pacientiem ar norobežotiem nerezecējamiem vai metastātiskiem MSI-H vai dMMR audzējiem, arī endometriju, kuņģa, tievās zarnas vai žultsceļu vēzi, izņemot KRV, kuri bija iekļauti nerandomizētā, nemaskētā, 2. fāzes, daudzcentru pētījumā KEYNOTE-158. Audzēja MSI vai MMR statuss tika noteikts, prospektīvi izmantojot PQR vai IHQ metodi.

Pacienti līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai ik pēc trim nedēļām saņēma 200 mg pembrolizumaba. Klīniski stabiliem pacientiem, kuriem bija slimības progresēšanas pirmās pazīmes, bija atļauta ārstēšanas turpināšana tik ilgi, līdz tika apstiprināta slimības progresēšana. Pacienti, kam nebija slimības progresēšanas, tika ārstēti ne ilgāk kā 24 mēnešus (viņi saņēma ne vairāk kā 35 ciklus). Pirmajā gadā audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc deviņām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

83 pacientu, kuriem bija endometrija vēzis, sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons 42 līdz 86 gadi), 46% vismaz 65 gadus veci, 84% baltādaini, 6% aziāti, 4% melnādaini, 46% un 54% vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija attiecīgi 0 un 1. 98% pacientu bija M1 slimība, 2% bija M0 slimība. 47% pacientu jau bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles.

51 pacienta, kuriem bija kuņģa vēzis, sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 67 gadi (diapazons 41 līdz 89 gadi), 57% vismaz 65 gadus veci, 65% vīrieši, 63% baltādaini, 28% aziāti, 45% un 55% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija attiecīgi 0 un 1. Visiem pacientiem bija M1 slimība. 45% pacientu jau bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles.

27 pacientiem, kuriem bija tievās zarnas vēzis, sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 58 gadi (diapazons 21 līdz 77 gadi), 33% vismaz 65 gadus veci, 63% vīrieši, 81% baltādaini, 11% aziāti, 56% un 44% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija attiecīgi 0 un 1. 96% pacientu bija M1 slimība, 4% pacientu bija M0 slimība. 37% pacientu jau bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles. Visu pacientu audzēju histoloģiskie rādītāji liecināja par adenokarcinomu.

22 pacientu, kuriem bija žultsceļu vēzis, sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 61 gads (diapazons 40 līdz 77 gadi), 41% vismaz 65 gadus veci, 73% vīrieši, 91% baltādaini, 9% aziāti, 45% un 55% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija attiecīgi 0 un 1, 82% un

18% pacientu bija attiecīgi M1 un M0 slimība. 41% pacientu jau bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles.

Galvenais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija ORR, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Sekundārie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS. Novērošanas ilguma mediāna bija 21,9 mēneši (diapazons 1,5 līdz 64,0) pacientiem ar endometrija vēzi, 13,9 mēneši (diapazons 1,1 līdz 66,9) pacientiem ar kuņģa vēzi, 29,1 mēnesis (diapazons 4,2 līdz 67,7) pacientiem ar tievās zarnas vēzi, un 19,4 mēneši (diapazons 1,1 līdz 60,8) pacientiem ar žultsceļu vēzi. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 42. tabulā.

42. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-158

Mērķa kritērijs	Endometrija vēzis n = 83	Kuņģa vēzis n = 51	Tievās zarnas vēzis n = 27	Žultsceļu vēzis n = 22
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs*				
ORR % (95% TI)	51% (39,4, 61,8)	37% (24,1, 51,9)	56% (35,3, 74,5)	41% (20,7, 63,6)
Pilnīga atbildes reakcija	16%	14%	15%	14%
Daļēja atbildes reakcija	35%	24%	41%	27%
Atbildes reakcijas ilgums*				
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (2,9, 60,4+)	NS (6,2, 63,0+)	NS (3,7+, 57,3+)	30,6 (6,2, 46,0+)
% ar ilgumu ≥ 12 mēnešiem [#]	85%	90%	93%	89%
% ar ilgumu ≥ 36 mēnešiem [#]	60%	81%	73%	42%

* Pamatojoties uz to pacientu skaitu, kuriem novērota vislabākā objektīvā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

[#] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

+ Norāda, ka līdz slimības pēdējās vērtēšanas laikam nav novērota slimības progresēšana.

NS = nav sasniegts.

Barības vada karcinoma

Pētījums KEYNOTE-590: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem barības vada karcinomas pacientiem

Pembrolizumaba un ķīmijterapijas efektivitāte ir vērtēta pētījumā KEYNOTE-590. Tas bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums pacientiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku barības vada vai GEJ karcinomu (Zīverta 1. tipa karcinomu). Pētījumam nebija piemēroti pacienti, kuriem bija aktīvas autoimūnas slimības, medicīniskais stāvoklis, kura dēļ nepieciešama imūnsupresija, vai diagnosticēta HER-2 pozitīva GEJ adenokarcinoma. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja histoloģiskajām īpašībām (plakanšūnu karcinoma pret adenokarcinomu), ģeogrāfiskā reģiona (Āzija pret citām pasaules daļām) un vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG klasifikācijas (0 pret 1).

Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no šādās terapijas grupām:

- 200 mg pembrolizumaba katra triju nedēļu cikla 1. dienā kombinācijā ar cisplatīnu 80 mg/m² i. v. katra triju nedēļu cikla 1. dienā ne ilgāk kā sešus ciklus un 800 mg/m² 5-FU i. v. dienā katra triju nedēļu cikla 1.–5. dienā vai 5-FU ievadīšana saskaņā ar vietējo standartu;
- placebo katra triju nedēļu cikla 1. dienā kombinācijā ar cisplatīnu 80 mg/m² i. v. katra triju nedēļu cikla 1. dienā ne ilgāk kā sešus ciklus un 800 mg/m² 5-FU i. v. dienā katra triju nedēļu cikla 1.–5. dienā vai 5-FU ievadīšana saskaņā ar vietējo standartu.

Ārstēšana ar pembrolizumabu vai ķīmijterapiju tika turpināta līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai, bet ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pembrolizumaba grupā randomizēti iedalīto pacientu ārstēšanu bija atļauts turpināt pēc pirmās saskaņā ar RECIST 1.1 versijas definētās slimības progresēšanas, ja viņu stāvoklis bija klīniski stabils līdz pirmajām radiogrāfiski atklātajām slimības progresēšanas pazīmēm, kas apstiprinātas vismaz četras nedēļas pēc atkārtotas attēldiagnostikas. Audzēja statuss tika vērtēts ik pēc deviņiem mēnešiem.

No 749 pētījumā KEYNOTE-590 iekļautajiem pacientiem 383 pacientiem (51%) bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju un CPS ≥ 10 , balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Šo 383 pacientu sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 63 gadi (diapazons: 28–89), 41% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, 82% bija vīrieši, 34% bija baltādaini, 56% bija aziāti, un 43% un 57% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas attiecīgi bija 0 un 1. Deviņdesmit trijiem procentiem pacientu slimība bija M1 stadijā. Pēc audzēja histoloģiskajiem rādītājiem 75% pacientu bija plakanšūnu karcinoma, un 25% pacientu bija adenokarcinoma.

Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija OS un PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST 1.1 versijas pacientiem, kuru histoloģisko izmeklējumu rezultāti norādīja uz plakanšūnu audzēju, un visiem pacientiem. Visās definētajās pētījuma populācijās tika novērota statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās. Visiem pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem salīdzinājumā ar ķīmijterapijas izmantošanu OS RA bija 0,73 (95% TI 0,62–0,86), un PFS RA bija 0,65 (95% TI 0,55–0,76). Sekundārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*) saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST 1.1 versijas. Pētījumā KEYNOTE-590 iegūtie galvenie efektivitāti raksturojošie definēto analīžu rezultāti par pacientiem, kuriem bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju un CPS ≥ 10 , ir apkopoti 43. tabulā. Pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 13,5 mēneši (diapazons: 0,5 līdz 32,7 mēneši). Pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās OS un PFS un raksturojošās līknes ir parādītas 38. un 39. attēlā.

43. tabula. Pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-590 pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS $\geq$ 10)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs Ķīmijterapija ar cisplatīnu 5-FU n=186	Standarta terapija * n=197
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediāna mēnešos [†] (95% TI)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0–10,7)
Riska attiecība [‡] (95% TI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p vērtība [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediāna mēnešos [†] (95% TI)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Riska attiecība [‡] (95% TI)	0,51 (0,41, 0,65)	
p vērtība [§]	< 0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs [¶]		
ORR [§] % (95% TI)	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Pilnīga atbildes reakcija	5,9%	2,5%
Daļēja atbildes reakcija	45,2%	24,4%
p vērtība [#]	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums ^{¶, p}		
Mediāna mēnešos (diapazons)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% ar ilgumu ≥ 6 mēneši [†]	80,2%	47,7%
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši [†]	43,7%	23,2%
% ar ilgumu > 18 mēneši [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatīns un 5-FU.

[†] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

[‡] Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

[§] Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz *log rank* testu, stratificējot pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija pret pārējām pasaules daļām), audzēja histoloģiskajiem rādītājiem (adenokarcinoma pret plakanšūnu karcinomu) un vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG (0 pret 1).

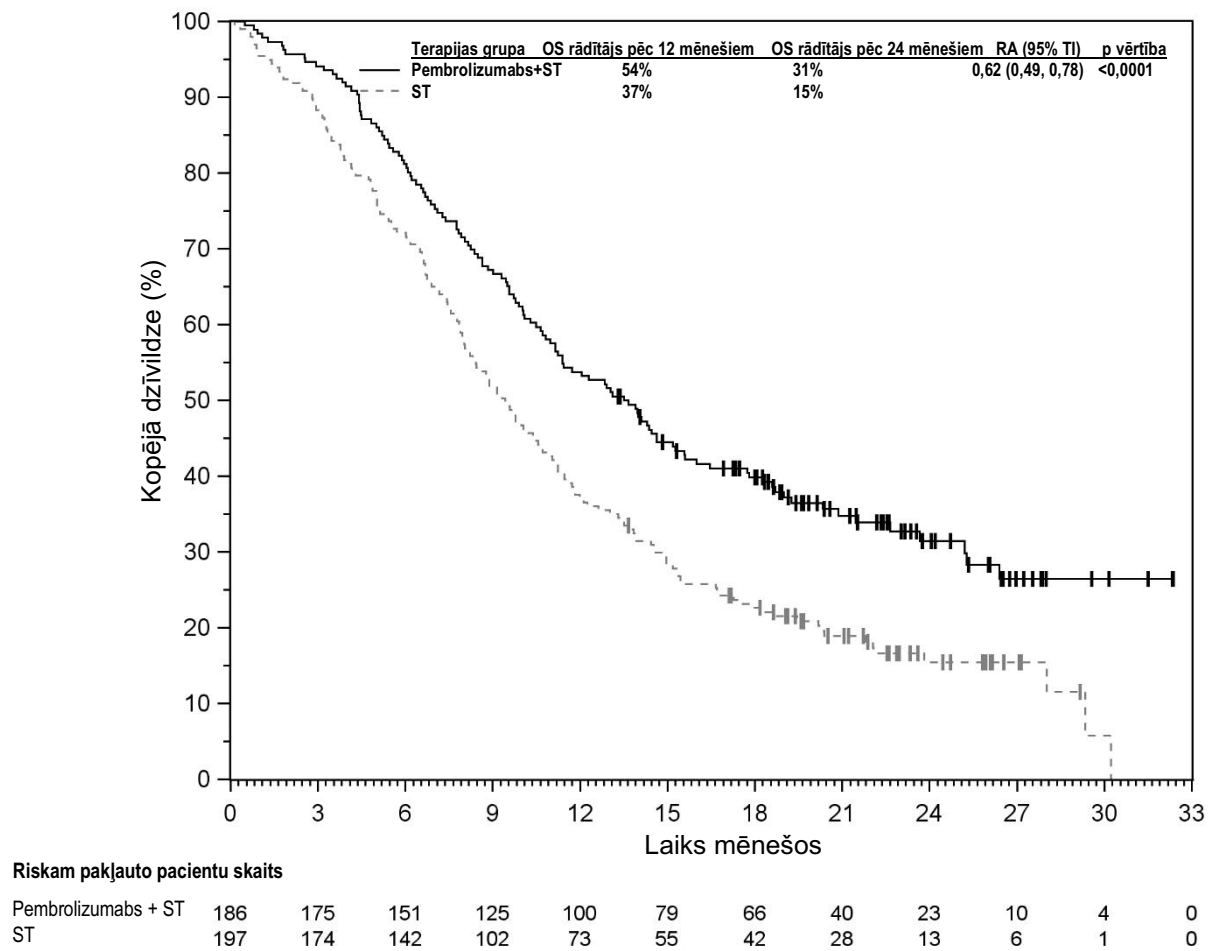
[¶] Pētnieka novērtējums, izmantojot RECIST 1.1.

[#] Vienpusēja p vērtība testēšanai. H0: % atšķirība = 0 pret H1: % atšķirība > 0.

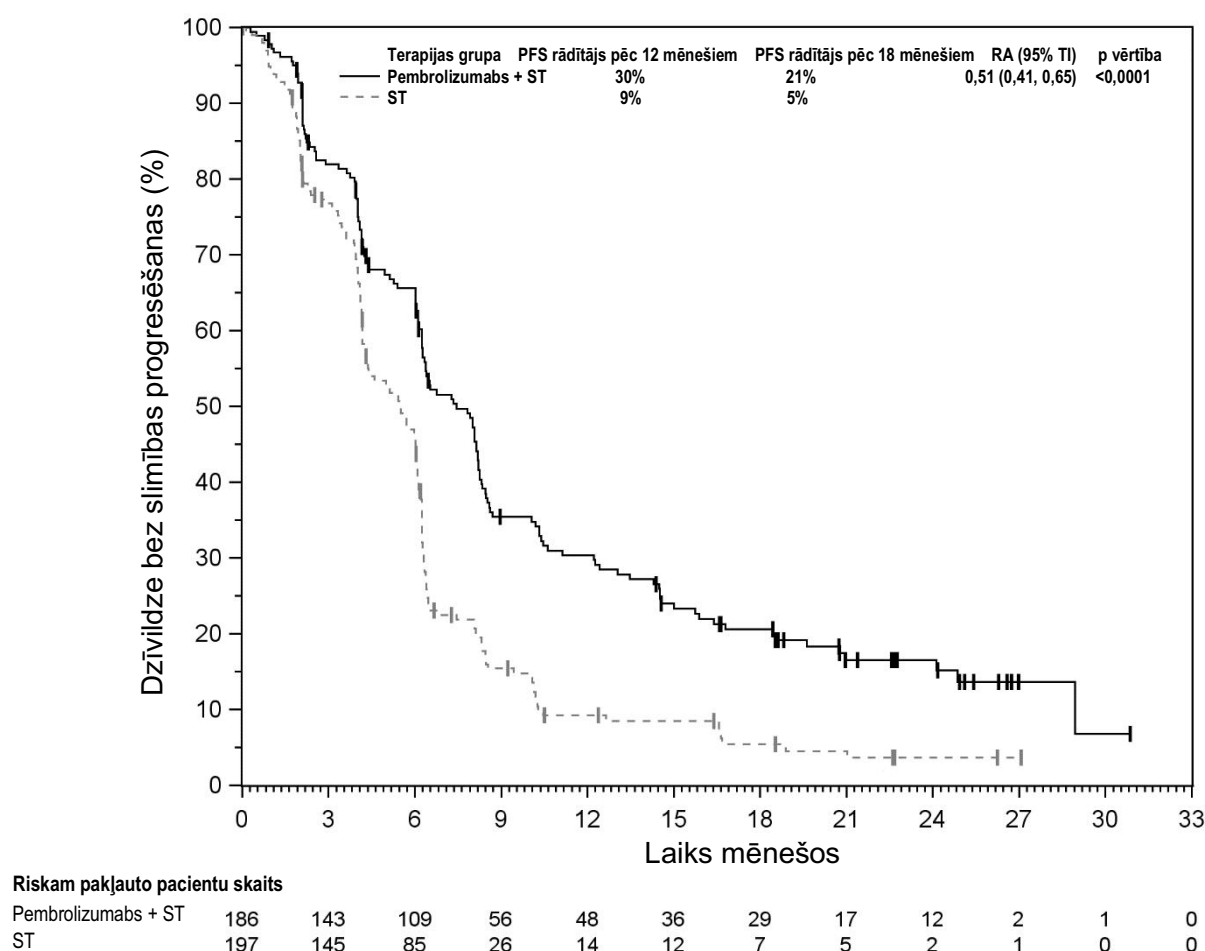
^p Visslabākā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

Pētījumā KEYNOTE-590 kopā bija iekļauti 32 vismaz 75 gadus veci pacienti ar audzēja PD-L1 ekspresiju un CPS $\geq$ 10 (18 pembrolizumaba kombinācijas grupā un 14 kontroles grupā). Šajā pacientu populācijā iegūto datu par pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāti ir pārāk maz.

38. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-590 ar PD-L1 ekspresiju (CPS $\geq$ 10)



39. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-590 ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 10)



Trīskārši negatīvs krūts vēzis

KEYNOTE-522: neoadjuvantas un adjuvantas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar lokāli progresējošu, iekaisīgu vai agrīnas stadijas trīskārši negatīvu krūts vēzi ar augstu recidīva risku

Pembrolizumaba efektivitāte, neoadjuvantā terapijā to lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju, un turpmāk pēc ķirurģiskas ārstēšanas, to lietojot adjuvantā monoterapijā, tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā KEYNOTE-522. Ja tas bija indicēts, pirms adjuvantās terapijas ar pembrolizumabu vai placebo vai adjuvantās terapijas laikā pacienti saņēma adjuvanto staru terapiju. Galvenie iekļaušanas kritēriji šajā pētījumā bija lokāli progresējošs, iekaisīgs vai agrīnas stadijas TNKV ar augstu recidīva risku (audzēja diametrs > 1 cm un ≤ 2 cm ar metastāzēm limfmezglos vai audzēja diametrs > 2 cm neatkarīgi no metastāžu statusa limfmezglos) neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas audzēja audos. Pētījumā netika uzņemti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai 2 gadu laikā pirms terapijas bija nepieciešama sistēmiska terapija, un pacienti ar medicīnisku stāvokli, kura ārstēšanai ir nepieciešama imūnsupresīva terapija. Randomizētā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc metastāžu statusa limfmezglos (pozitīva vai negatīva atrade), audzēja izmēra (T1/T2 vai T3/T4) un izvēlētais karboplatīna lietošanas shēmas (ik pēc 3 nedēļām vai reizi nedēļā). Pacienti randomizēti tika iedalīti grupās (2:1) terapijai ar pembrolizumabu vai placebo, zāles ievadot intravenozas infūzijas veidā:

- četri neoadjuvantā terapijā lietota pembrolizumaba terapijas cikli - pembrolizumabs pa 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai placebo shēmas 1.-4. cikla 1. dienā kombinācijā ar
 - Karboplatīnu
 - AUC 5 mg/ml/min ik pēc 3 nedēļām 1.-4. cikla 1. dienā

- vai** AUC 1,5 mg/ml/min reizi nedēļā 1.-4. cikla 1., 8. un 15. dienā **un**
 - Paklitakselu pa 80 mg/m² reizi nedēļā 1.-4. cikla 1., 8. un 15. dienā
 - pēc tam tika veikti četri papildus neoadjuvantā terapijā lietota pembrolizumaba terapijas cikli - pembrolizumabs pa 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai placebo shēmas 5.-8. cikla 1. dienā kombinācijā ar:
 - Doksorubicīnu pa 60 mg/m² **vai** epirubicīnu pa 90 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 5.-8. cikla 1. dienā **un**
 - Ciklofosfamīdu pa 600 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 5.-8. cikla 1. dienā
 - pēc ķirurģiskas ārstēšanas pacienti saņēma deviņus adjuvantā terapijā lietota pembrolizumaba terapijas ciklus - pembrolizumabs pa 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai placebo.

Terapija ar pembrolizumabu vai placebo tika turpināta līdz terapijas beigām (17 cikli), slimības progresēšanai, kuras rezultātā tika izslēgta ārstējoša ķirurģiska operācija, slimības recidīvam terapijas adjuvantajā posmā vai nepieņemamai toksicitātei.

Grupās randomizēti tika iedalīti pavisam 1174 pacienti. Pētījuma populācijas raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 49 gadi (diapazons: no 22 līdz 80); 11% vecums no 65 gadiem; 99,9% sievietes; 64% baltādainie; 20% aziāti, 5% melnādainie un 2% Amerikas indiāņi vai Aļaskas pirmiedzīvotāji; vērtējums *ECOG* funkcionālā statusa skalā 0 (87%) vai 1 (13%); 56% dalībnieču bija pirms menopauzes iestāšanās un 44% - pēc menopauzes iestāšanās; 7% primārā audzēja izmēra novērtējums bija 1 (T1), 68% - T2, 19% T3 un 7% T4; 49% metastāžu statuss limfmezglos bija 0 (N0), 40% - N1, 11% - N2 un 0,2% - N3; 1,4% dalībnieču bija iekaisīgs krūts vēzis; 75% pacienšu bija II stadijas, bet 25% pacienšu - III stadijas vēzis.

Divkārsie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *pCR* rādītājs un *EFS*. *pCR* tika definēta kā invazīva vēža neesamība krūts dziedzerī un limfmezglos (ypT0/Tis ypN0), un maskētā veidā to noteica vietējais patologs ārstējošas ķirurģiskās operācijas laikā. *EFS* bija definēta kā laiks no grupu randomizācijas brīža līdz pirmajam no turpmāk nosauktajiem notikumiem: slimības progresēšana, kuras rezultātā tika izslēgta ārstējoša ķirurģiska operācija, lokāla vai attāla slimības progresēšana, otra primāra ļaundabīga slimība vai jebkāda cēloņa izraisīta nāve. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS.

Iepriekš ieplānotajā primārajā analizē (n=602) tika novērots statistiski nozīmīgs *pCR* rādītāja atšķirības uzlabojums - pembrolizumaba grupā *pCR* rādītājs bija 64,8% (95% TI: 59,9%; 69,5%), bet placebo grupā - 51,2% (95% TI: 44,1%; 58,3%), un atšķirība starp terapijas grupām bija 13,6% (95% TI: 5,4%; 21,8%; p vērtība = 0,00055). Pētījumā definētās starpposma analīzes laikā tika novērota arī statistiski nozīmīga *EFS* uzlabošanās (visu pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 37,8 mēneši (diapazons: 2,7–48,0 mēneši), RA = 0,63 (95% TI: 0,48–0,82; p vērtība < 0,00031)). Pēc visu pacientu novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 73,1 mēnesis (diapazons: 2,7–83,9 mēneši), pētījumā tika novērota arī statistiski nozīmīga OS uzlabošanās.

Rezultāti, kas ziņoti pēc definētās galīgās *pCR* analīzes (n = 1002), un galvenie efektivitātes mērķa kritēriji no definētās *EFS* un OS starpposma analīzes pēc visu pacientu novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 73,1 mēnesis (diapazons: 2,7–83,9 mēneši), ir apkopoti 44. tabulā. Pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās *EFS* un OS raksturojošās līknes ir parādītas 40. un 41. attēlā.

44. tabula. KEYNOTE-522 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs ar ķīmijterapiju/pembrolizumabs	Placebo ar ķīmijterapiju/placebo
<i>pCR</i> (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
To pacientu skaits, kam iestājusies <i>pCR</i>	428	182
<i>pCR</i> rādītājs (%) (95% TI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Atšķirība starp terapijas grupām (%) (95% TI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p vērtība [‡]	0,00221	
<i>EFS</i>	n=784	n=390
Pacientu skaits (%), kuriem bija novērots kritērijs	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Riska attiecība (95% TI) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
<i>OS</i>^p	n=784	n=390
To pacientu skaits (%), kam bija iestājies notikums	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Riska attiecība (95% TI) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
p vērtība [#]	0,00150	

* Pamatojoties uz iepriekš definēto *pCR* galīgo analīzi (salīdzinājums pie statistiskās nozīmības pakāpes 0,0028).

[†] Izmantojot *Miettinen* un *Nurminen* metodi, stratifikācija pēc metastāžu statusa limfmezglos, audzēja lieluma un izvēlētās karboplatīna lietošanas shēmas.

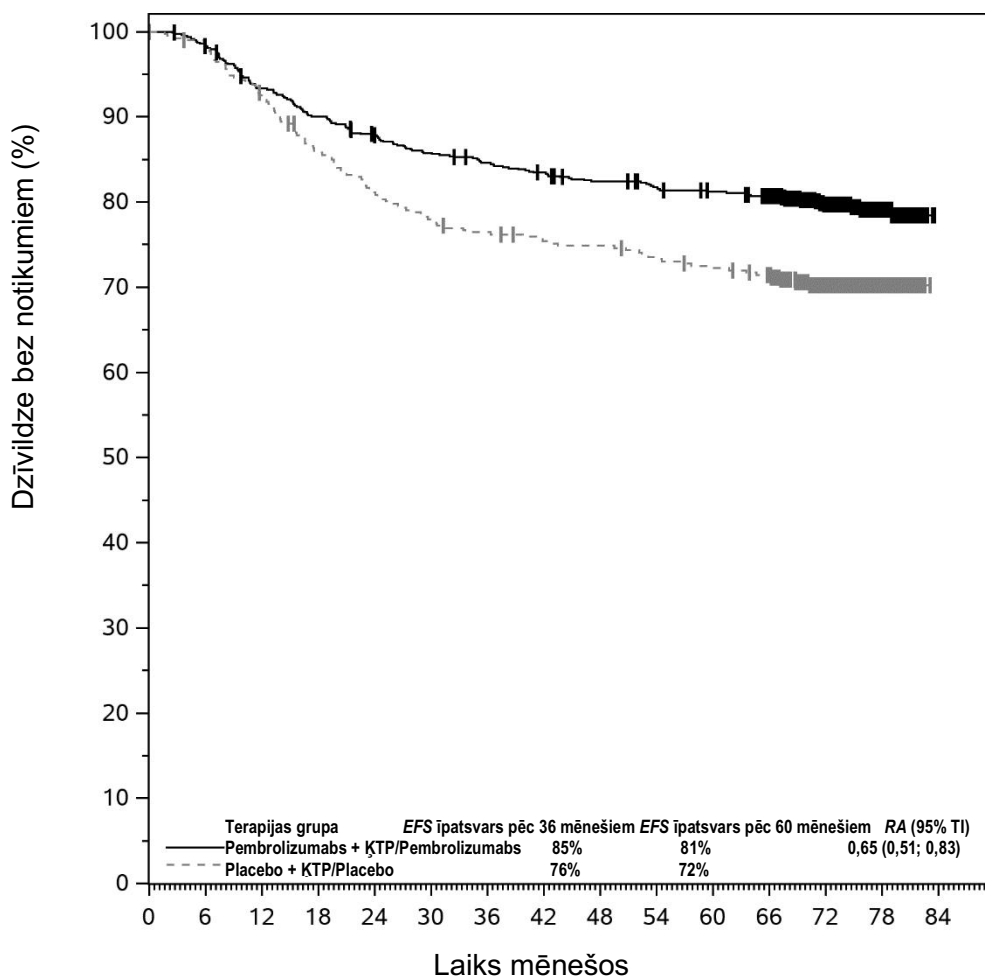
[‡] Vienpusējā p vērtība testēšanai. H0: atšķirība starp grupām % = 0 salīdzinājums ar H1: atšķirība starp grupām % > 0.

[¶] Pamatojoties uz Koksa (*Cox*) regresijas modeli ar Efrona metodi rīcībai ar neizšķirtu rezultātu, kurā terapija ir kovariāts un stratifikācija veikta pēc metastāžu statusa limfmezglos, audzēja lieluma un izvēlētās karboplatīna lietošanas shēmas.

^p Pamatojoties uz iepriekš definētās OS starpposma analīzes rezultātiem (salīdzinājums pie statistiskās nozīmības pakāpes 0,00503).

[#] Vienpusējā p vērtība, pamatojoties uz *log rank* testu, stratificējot pēc limfmezglu stāvokļa, audzēja lieluma un karboplatīna izvēles.

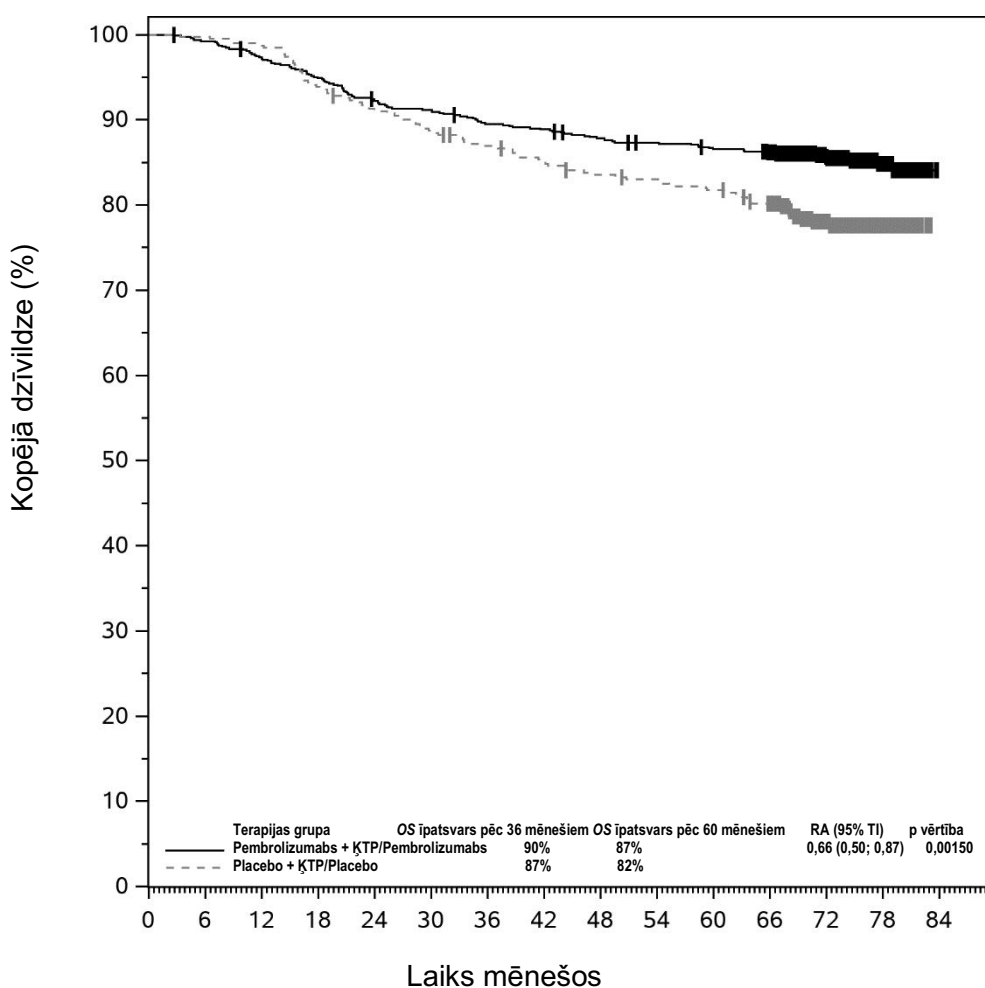
40. attēls. Dzīvildzes bez notikumiem Kaplana-Meijera liknes pētījuma KEYNOTE-522 terapijas grupās (ārstēt paredzētā populācija)



Riskam pakļautie pacienti

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

41. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera liknes pētījuma KEYNOTE-522 terapijas grupās (ārstēt paredzētā populācija)



Riskam pakļautie pacienti

Pembrolizumabs + ĶTP/Pembrolizumabs:	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + ĶTP/Placebo:	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums TNKV pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta metastātiska slimība

Pembrolizumaba kombinācijas ar paklitakselu, nab-paklitakselu vai gemcitabīnu un karboplatīnu efektivitāte tika pētīta KEYNOTE-355 - randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā. Galvenie kritēriji iekļaušanai pētījumā bija vietēji recidivējis, nerezecējams vai metastātisks TNKV, neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas, bez iepriekšējas ķīmijterapijas progresējošas slimības ārstēšanai. Pētījumam nebija piemēroti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai pēdējo 2 gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija, vai medicīnisko stāvokli, kura dēļ nepieciešama imūnsupresija. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši ķīmijterapijai (paklitaksels vai nab-paklitaksels, salīdzinot ar gemcitabīnu un karboplatīnu), audzēja PD-L1 ekspresijai (CPS ≥ 1 vai CPS < 1), un iepriekš veiktai ārstēšanai ar tās pašas ķīmijterapijas zāļu grupas zālēm neoadjuvantā terapijā (jā vai nē). Pacienti tika randomizēti (2:1), lai saņemtu vienu no šīm terapijām intravenozas infūzijas veidā:

- 200 mg pembrolizumaba katra 3 nedēļu cikla 1. dienā kombinācijā ar 100 mg/m² nab-paklitaksela katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā vai 90 mg/m² paklitaksela katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā vai 1000 mg/m² gemcitabīna un 2 mg/ml/min karboplatīna AUC katra 21. dienu cikla 1. un 8. dienā.
- Placebo katra 3 nedēļu cikla 1. dienā kombinācijā ar 100 mg/m² nab-paklitaksela katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā vai 90 mg/m² paklitaksela katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

15. dienā, vai 1000 mg/m² gemcitabīna un 2 mg/ml/min karboplatīna AUC katra 21. dienu cikla 1. un 8. dienā.

Ārstēšana ar pembrolizumabu vai placebo (gan vienu, gan otru kopā ar ķīmijterapiju) turpinājās līdz pētnieka noteiktajai RECIST 1.1 definētajai slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk par 24 mēnešiem. Ķīmijterapija varēja turpināties atbilstoši standarta aprūpei. Pembrolizumaba ievadīšanu varēja turpināt pēc RECIST definētās slimības progresēšanas, ja pacients bija klīniski stabils un, pēc pētnieka domām, tika nodrošināts klīniskais ieguvums. Audzēja statusu vērtēja 8., 16. un 24. nedēļā, tad ik pēc 9 nedēļām pirmajā gadā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam.

KEYNOTE-355 tika randomizēti 847 pacienti; 636 (75%) pacientiem bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1 un 323 (38%) bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 10, balstoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. 323 pacientu ar audzēja PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 10 sākotnējie rādītāji bija: vecuma mediāna 53 gadi (diapazons: 22 līdz 83); 20% 65 gadus veci vai vecāki; 100% sievietes; 69% bija baltādaini, 20% bija aziāti un 5% bija melnās rases pārstāvji; ECOG funkcionālais statuss bija 0 (61%) un 1 (39%); 67% bija pēcmenopauzes periodā; 3% anamnēzē bija smadzeņu metastāzes; un 20% no slimības brīvais periods bija < 12 mēneši.

Dubultie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS, kuru vērtēja BICR, izmantojot RECIST 1.1, un OS. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums, kuru vērtēja BICR, izmantojot RECIST 1.1. Pētījumā tika konstatēta statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās iepriekš definētajā starpposma analīzē (RA 0,65; 95% TI 0,49, 0,86; p-vērtība 0,0012), kā arī OS uzlabošanās galīgajā analīzē pacientiem ar audzēju PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 10, kuri bija randomizēti pembrolizumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju saņemšanai, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju. 45. tabulā ir apkopoti efektivitātes rādītāji, bet 42. un 43. attēlā ir redzamas pacientu ar PD-L1 ekspresiju audzējā CPS $\geq$ 10 Kaplan-Meiera PFS un OS līknes, kas izveidotas balstoties uz galīgo analīzi ar novērošanas ilguma mediānu 20,2 mēneši (diapazons: 0,3 līdz 53,1 mēnesis).

45. tabula. KEYNOTE-355 efektivitātes rezultāti pacientiem ar CPS ≥ 10

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs ar ķīmijterapiju* n=220	Placebo ar ķīmijterapiju* n=103
PFS[†]		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	144 (65%)	81 (79%)
Riska attiecība [‡] (95% TI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-vērtība [§]	0,0018	
Mediāna mēnešos (95% TI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	155 (70%)	84 (82%)
Riska attiecība [‡] (95% TI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-vērtība [¶]	0,0093	
Mediāna mēnešos (95% TI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs[†]		
ORR % (95% TI)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Pilnīga atbildes reakcija	17%	14%
Daļēja atbildes reakcija	35%	27%
Atbildes reakcijas ilgums[†]		
Mediāna mēnešos (diapazons)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% ar ilgumu ≥ 6 mēnešiem [#]	82%	60%
% ar ilgumu ≥ 12 mēnešiem [#]	56%	38%

* Ķīmijterapija: paklitaksels, nab-paklitaksels vai gemcitabīns un karboplatīns.

[†] BICR vērtējums, izmantojot RECIST 1,1.

[‡] Pamatojoties uz Cox regresijas modeli ar Efrona piesaišu izmantošanas (*Efron tie handling*) metodi ar terapiju kā kovarianti, stratificējot atbilstoši ķīmijterapijai pētījumā (taksāns, salīdzinot ar gemcitabīnu un karboplatīnu) un iepriekš veiktu ārstēšanu ar tās pašas ķīmijterapijas zāļu grupas zālēm neoadjuvantajā terapijā (jā vai nē).

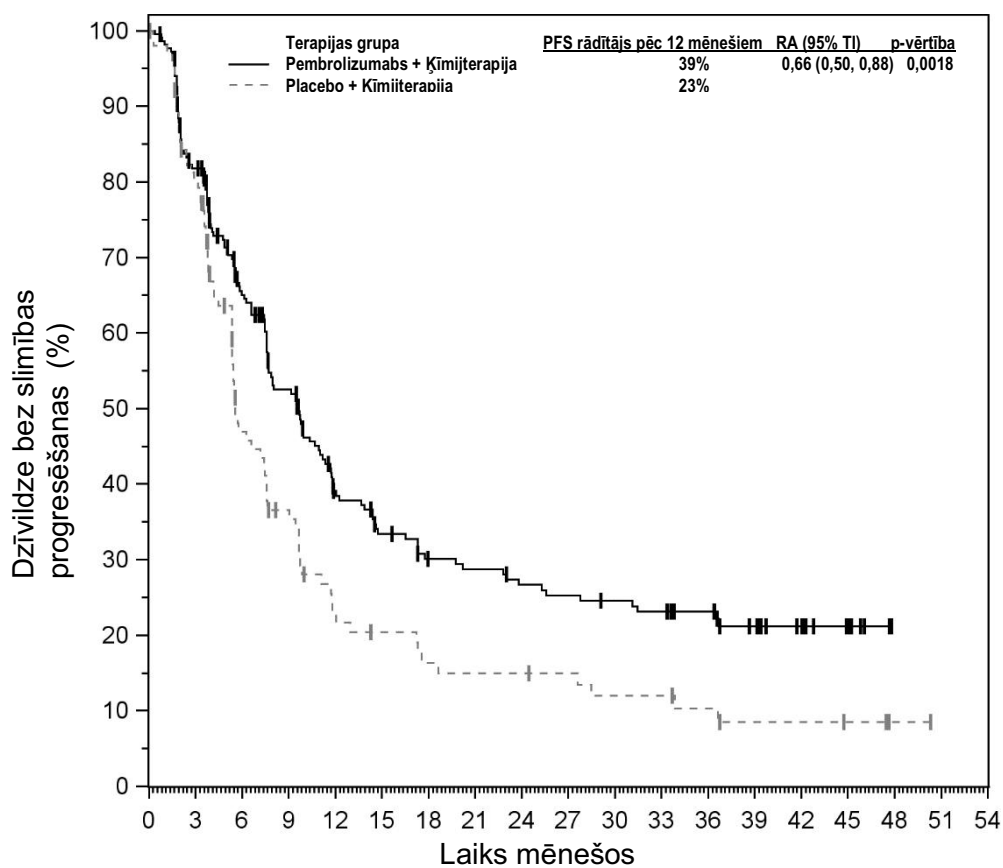
[§] Nominālā p-vērtība, balstīta uz *log-rank* testu, stratificētu atbilstoši ķīmijterapijai pētījumā (taksāns, salīdzinot ar gemcitabīnu un karboplatīnu) un iepriekš veiktu ārstēšanu ar tās pašas ķīmijterapijas zāļu grupas zālēm neoadjuvantajā terapijā (jā vai nē). Iepriekš definētajā PFS starpposma analīzē (novērošanas ilguma mediāna 19,2 mēneši), statistiski nozīmīgs PFS pārkums tika sasniegts. pembrolizumabu/ķīmijterapiju salīdzinot ar placebo/ķīmijterapiju, p vērtība = 0,0012.

[¶] Vienpusējā p-vērtība, balstīta uz *log-rank* testu, stratificētu atbilstoši pētījumā izmantotajai ķīmijterapijai (taksāns, salīdzinot ar gemcitabīnu un karboplatīnu) un iepriekš veiktu ārstēšanu ar tās pašas ķīmijterapijas zāļu grupas zālēm neoadjuvantajā terapijā (jā vai nē). OS rezultāti atbilda iepriekš noteiktajai statistiski nozīmīgas efektivitātes robežai 0,0113.

[#] Produkta robežu (Kapla-Meijera) metodes cenzētiem datiem.

+ Norāda, ka slimība nav progresējusi līdz pēdējam vērtējumam.

42. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-355 pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 10)



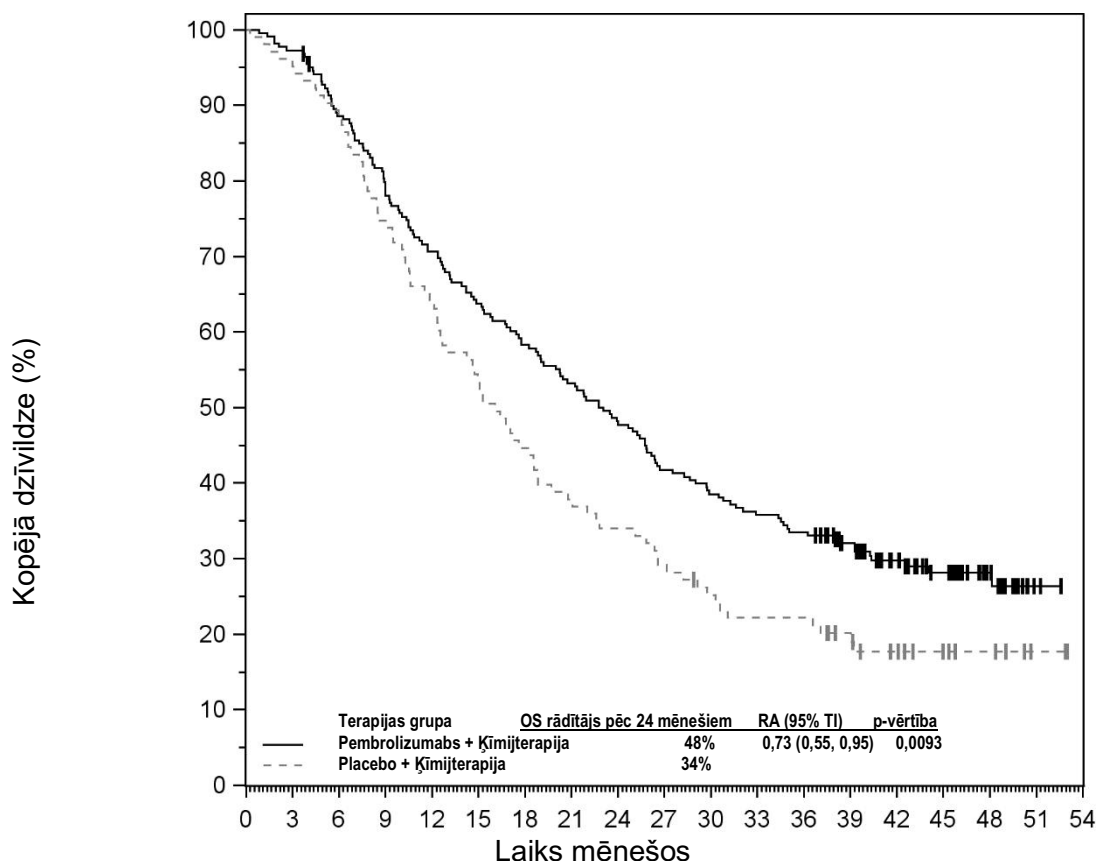
Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs + Ķīmijterapija

Placebo + Ķīmijterapija

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

43. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-355 pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 10)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Endometrija karcinoma

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): kombinētas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar primāru progresējošu vai recidivējošu EK

Pembrolizumaba, paklitaksela un karboplatīna kombinācijas efektivitāte 810 pacientiem ar progresējošu vai recidivējošu endometrija karcinomu, tai skaitā dMMR un pMMR audzējiem, ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-868 (NRG-GY018). Pacienti vai nu vēl nebija saņēmuši sistēmisku terapiju vai bija saņēmuši adjuvantu ķīmijterapiju. Adjuvanto ķīmijterapiju saņēmušie pacienti bija piemēroti, ja laikposms bez ķīmijterapijas bija vismaz 12 mēneši. Nebija piemēroti pacienti, kuriem bija endometrija sarkoma, tai skaitā karcinosarkoma, un pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai medicīnisku stāvokli, kura dēļ bija nepieciešama imūnsupresantu lietošana. Randomizēšana notika, stratificējot pēc MMR statusa, funkcionālā stāvokļa atkarībā no ECOG klasifikācijas grupas (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2) un tā, vai iepriekš bija saņemta adjuvanta ķīmijterapija. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti vienā no šādas terapijas grupām:

- pembrolizumabs pa 200 mg ik pēc trim nedēļām, paklitaksels pa 175 mg/m² un karboplatīns līdz AUC 5 mg/ml/min sešus ciklus, un pēc tam pembrolizumabs pa 400 mg ik pēc sešām nedēļām ne ilgāk kā 14 ciklus;
- placebo ik pēc trim nedēļām, paklitaksels pa 175 mg/m² un karboplatīns līdz AUC 5 mg/ml/min sešus ciklus, un pēc tam placebo ik pēc sešām nedēļām ne ilgāk kā 14 ciklus.

Visas pētījuma zāles tika intravenozas infūzijas veidā ievadītas katra ārstēšanas cikla 1. dienā. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 20 ciklus (ne ilgāk kā aptuveni 24 mēnešus). Pacientiem ar izmērāmu audzēju, kuriem pēc 6. cikla pabeigšanas bija stabila slimība pēc RECIST definīcijas vai novērota daļēja atbildes reakcija, bija atļauts atkarībā no pētnieka lēmuma ne ilgāk kā 10 ciklus turpināt saņemt paklitakselu un karboplatīnu kombinācijā ar pembrolizumabu vai placebo. Pirmajos deviņos mēnešos audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc deviņām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

No 810 randomizētajiem pacientiem 222 (27%) bija dMMR audzējs, un 588 (73%) bija pMMR audzējs.

dMMR populācijas raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 66 gadi (diapazons: 37–86), 55% pacientu bija vismaz 65 gadus veci vai vecāki, 79% bija baltās rases, 9% bija melnās rases, 3% bija aziātu, 5% bija Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes, 64% ECOG funkcionālais statuss bija 0, 33% ECOG funkcionālais statuss bija 1, un 3% ECOG funkcionālais statuss bija 2, 61% bija recidivējoša slimība, un 39% bija primāra vai nepārejoša slimība. 5% bija iepriekš saņēmuši adjuvantu ķīmijterapiju, un 43% bija iepriekš saņēmuši staru terapiju. Vēža histoloģiskie apakštipi bija endometrioīda karcinoma (24% 1. pakāpe, 43% 2. pakāpe un 14% 3. pakāpe), citādi neprecizēta (NOS) adenokarcinoma (11%) un citi (8%, tai skaitā dediferencēta/nediferencēta, seroza un jaukta tipa epitēlija karcinoma).

pMMR populācijas raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 66 gadi (diapazons: 29–94), 54% pacientu bija vismaz 65 gadus veci vai vecāki, 72% bija baltās rases, 16% bija melnās rases, 5% bija aziātu, 6% bija Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes, 67% ECOG funkcionālais statuss bija 0, 30% ECOG funkcionālais statuss bija 1, un 3% ECOG funkcionālais statuss bija 2, 56% bija recidivējoša slimība, un 44% bija primāra vai nepārejoša slimība. 26% bija saņēmuši adjuvantu ķīmijterapiju, un 41% bija saņēmuši staru terapiju. Histoloģiskie apakštipi bija endometrioīda karcinoma (17% 1. pakāpe, 19% 2. pakāpe un 16% 3. pakāpe), seroza adenokarcinoma (26%), NOS adenokarcinoma (10%), gaišo šūnu karcinoma (7%) un citi (5%, tai skaitā jaukta tipa epitēlija un dediferencēta/nediferencēta karcinoma).

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs – PFS, saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST 1.1 versijas dMMR un pMMR populācijās. Sekundārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija OS, ORR un atbildes reakcijas ilgums dMMR un pMMR populācijās. Pētījuma laikā tika novērots, ka salīdzinājumā ar placebo un ķīmijterapijas kombinācijas izmantošanu pembrolizumaba un ķīmijterapijas saņemšanai randomizētajiem gan dMMR, gan pMMR populācijas pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās PFS. Novērošanas ilguma mediāna bija 13,6 mēneši (diapazons: 0,6–39,4 mēneši) un 8,7 mēneši (diapazons: 0,1–37,2 mēneši) attiecīgi dMMR un pMMR populācijā. Mērķa kritērijs OS daudzskaitlības kontroles laikā netika formāli vērtēts. OS raksturojošie rezultāti nebija pilnībā apkopoti. Efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no MMR statusa ir apkopoti 46. tabulā. Pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās PFS raksturojošās līknes atkarībā no MMR statusa ir parādītas 44. un 45. attēlā.

46. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Mērķa kritērijs	dMMR populācija		pMMR populācija	
	Pembrolizumabs + ķīmijterapija* n = 110	Placebo + ķīmijterapija* n = 112	Pembrolizumabs + ķīmijterapija* n = 294	Placebo + ķīmijterapija* n = 294
PFS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediāna mēnešos (95 % TI)	NS (30,7; NS)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,34 (0,22, 0,53)		0,57 (0,44, 0,74)	
p vērtība [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	28,0 (21,4; NS)	27,4 (19,5; NS)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,55 (0,25, 1,19)		0,79 (0,53, 1,17)	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs				
Dalībnieku skaits, kuriem pētījuma sākumā bija kvantitatīvi raksturojama slimība	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235
ORR [¶] (95% TI)	78% (68, 86)	69% (59, 79)	61% (55, 68)	51% (45, 58)
Atbildes reakcijas ilgums				
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (0.0+, 33.0+)	4,4 (0.0+, 32.8+)	7,1 (0.0+, 32.8+)	6,4 (0.0+, 20.1+)

* Ķīmijterapija (paklitaksels un karboplatīns).

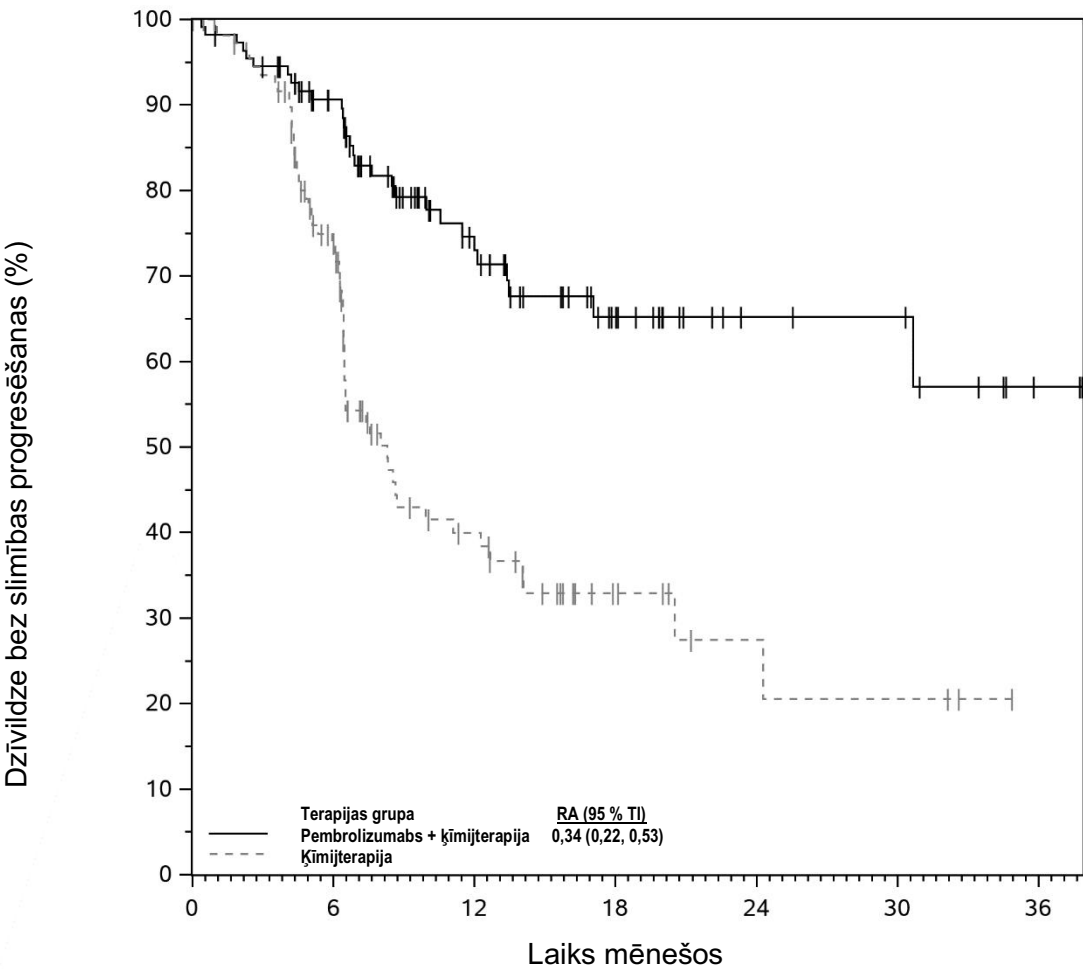
† Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

‡ Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem log-rank testa rezultātiem (salīdzinot ar alfa robežvērtību 0,00207 dMMR gadījumos un 0,00116 pMMR gadījumos).

¶ Atbildes reakcija: vislabākā objektīvā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

NS – nav sasniegts.

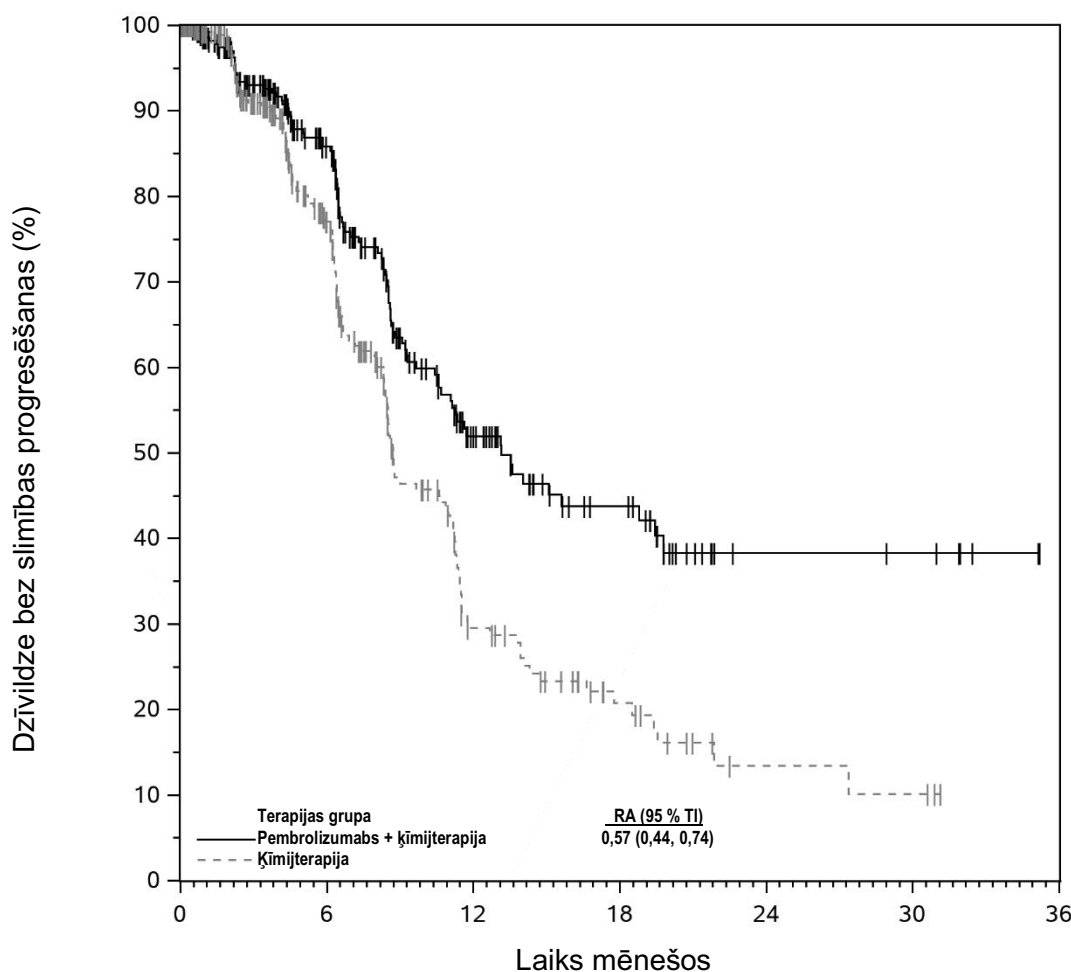
44. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pētījuma KEYNOTE-868 (NRG-GY018) dMMR populācijā



Riskam pakļauto pacienšu skaits

Pembrolizumabs + ķīmijterapija	110	85	45	24	10	9	2
Ķīmijterapija	112	69	25	9	4	3	0

45. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pētījuma KEYNOTE-868 (NRG-GY018) pMMR populācijā



Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs + ķīmijterapija	294	162	57	29	7	6	0
Ķīmijterapija	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar progresējošu EK, kuri iepriekš saņēmuši sistēmisku ķīmijterapiju

Pembrolizumaba un lenvatiniba kombinācijas efektivitāte pacientiem ar progresējošu EK, kuri jau ir ārstēti, jebkāda veidā (arī adjuvantas un neoadjuvantas terapijas veidā) izmantojot vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu, ir vērtēta nemaskētā randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-775. Tā dalībnieki drīkstēja būt saņēmuši kopumā ne vairāk kā divas platīnu saturošas terapijas shēmas, ja viena no tām ir tikusi izmantota neoadjuvantai vai adjuvantai terapijai. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar endometrija sarkomu, karcinosarkomu, jau esošām ≥ 3 . smaguma pakāpes fistulām, nekontrolētu AS ($> 150/90$ mm/Hg), būtiskiem kardiovaskulāras sistēmas darbības traucējumiem vai patoloģiju gadījumiem pēdējos 12 mēnešos un pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai medicīnisko stāvokli, kura dēļ nepieciešama imūnsupresija. Randomizācija tika iedalīta pēc MMR statusa (dMMR vai pMMR [neatbilstību labošanas esamības]), izmantojot validētu imūnhistoķīmisku (IHK) testēšanas metodi. pMMR grupa tika sīkāk iedalīta pēc vispārējā stāvokļa novērtējuma saskaņā ar ECOG klasifikāciju, ģeogrāfiskā reģiona un iegurņa apstarošanas anamnēzē. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti vienā no šādām terapijas grupām:

- pembrolizumabs 200 mg intravenozi ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar 20 mg lenvatiniba perorāli vienreiz dienā;
- pētniekam bija iespējams izvēlēties vai nu ievadīt 60 mg/m² doksorubicīna ik pēc trim nedēļām, vai trīs nedēļas pēc kārtas vienreiz nedēļā ievadīt 80 mg/m² paklitaksela un pēc tam izdarīt vienas nedēļas pārtraukumu.

Ārstēšana ar pembrolizumaba un lenvatiniba kombināciju tika turpināta līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST 1.1. versiju un apstiprināšanu pēc BICR novērtējuma vai nepieņemamai toksicitātei. Pembrolizumabs tika lietots ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pētāmo zāļu ievadīšana bija atļauta arī pēc tam, kad bija notikusi RECIST definētā slimības progresēšana, ja ārstējošais pētnieks uzskatīja, ka pacients saņem klīnisku ieguvumu un ka zāles ir panesamas. Kopumā 121 no 411 (29%) pacientiem, kas ārstēti ar pembrolizumabu un lenvatinibu, turpināja pētījuma terapiju pēc RECIST noteiktās slimības progresēšanas. Terapijas ilguma mediāna pēc progresēšanas bija 2,8 mēneši. Audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc astoņiem mēnešiem.

Pavisam tika iekļauti un randomizēti 827 pacienti, no kuriem 411 saņēma pembrolizumaba un lenvatiniba kombināciju vai pēc pētnieka izvēles doksorubicīnu ($n = 306$) vai paklitakselu ($n = 110$). Šo pacientu sākotnējās īpašības bija šādas: vecuma mediāna 65 gadi (diapazons 30–86), 50% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, 61% pacientu bija baltās rases, 21% - aziātu, un 4% - melnās rases, vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija 0 (59%) vai 1 (41%), 84% pacientu audzēja statuss bija pMMR, un 16% pacientu audzēja statuss bija dMMR. Histoloģiskie apakštipi bija endometrioīda karcinoma (60%), seroza karcinoma (26%), gaišo šūnu karcinoma (6%), jaukta tipa karcinoma (5%) un citas karcinomas formas (3%). Visi šie 827 pacienti bija saņēmuši sistēmisku terapiju EK ārstēšanai: 69% pacientu jau bija saņēmuši vienu, 28% pacientu bija saņēmuši divas, un 3% pacientu bija saņēmuši vismaz trīs terapijas shēmas. 37% iepriekš bija saņēmuši tikai neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju.

Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija OS un PFS saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1. Definētās starpposma analīzes laikā pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 11,4 mēneši (diapazons: 0,3 līdz 26,9 mēneši), pētījumā notikusi statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās. Definētā galīgā OS analīze pēc aptuveni 16 mēnešus ilgas papildu novērošanas no brīža, kad bija notikusi starpanalīze (kopējā novērošanas ilguma mediāna bija 14,7 mēneši (diapazons: 0,3 līdz 43,0 mēneši)), tika veikta, rezultātus nekoriģējot pēc daudzveidības. Kopumā pētījumā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti dažādās pēc MMR definētajās apakšgrupās bija līdzīgi. PFS, ORR un atbildes reakcijas ilguma starpposma analīzes laikā rezultāti un OS galīgās analīzes rezultāti ir apkopoti 47. tabulā. Kaplana-Meijera galīgo OS un PFS starpposma analīzi raksturojošās līknes ir parādītas attiecīgi 46. un 47. attēlā.

47. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-775

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām Lenvatinibs n = 411	Kīmijterapija* n = 416
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	276 (67%)	329 (79%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Riska attiecība† (95% TI)	0,65 (0,55, 0,77)	
p vērtība ^p	< 0,0001	
PFS^B		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	281 (68%)	286 (69%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Riska attiecība† (95% TI)	0,56 (0,47, 0,66)	
p vērtība [‡]	< 0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs^B		
ORR [§] % (95% TI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Pilnīga atbildes reakcija	7%	3%
Daļēja atbildes reakcija	25%	12%
p vērtība [¶]	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums^B		
Mediāna mēnešos [#] (diapazons)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicīns vai paklitakselis.

† Pamatojoties uz stratificēto Koksas regresijas modeli.

^p Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificēta *log-rank* testa rezultātiem. Definētās OS starpanalīzes laikā pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 11,4 mēneši (0,3–26,9 mēneši) salīdzinājumā ar pembrolizumaba, lenvatiniba un ķīmijterapijas kombinācijas izmantošanu bija sasniegts statistiski nozīmīgs OS pārkums (RA = 0,62 [95% TI: 0,51, 0,75], p vērtība < 0,0001).

^B Definētās starpanalīzes laikā.

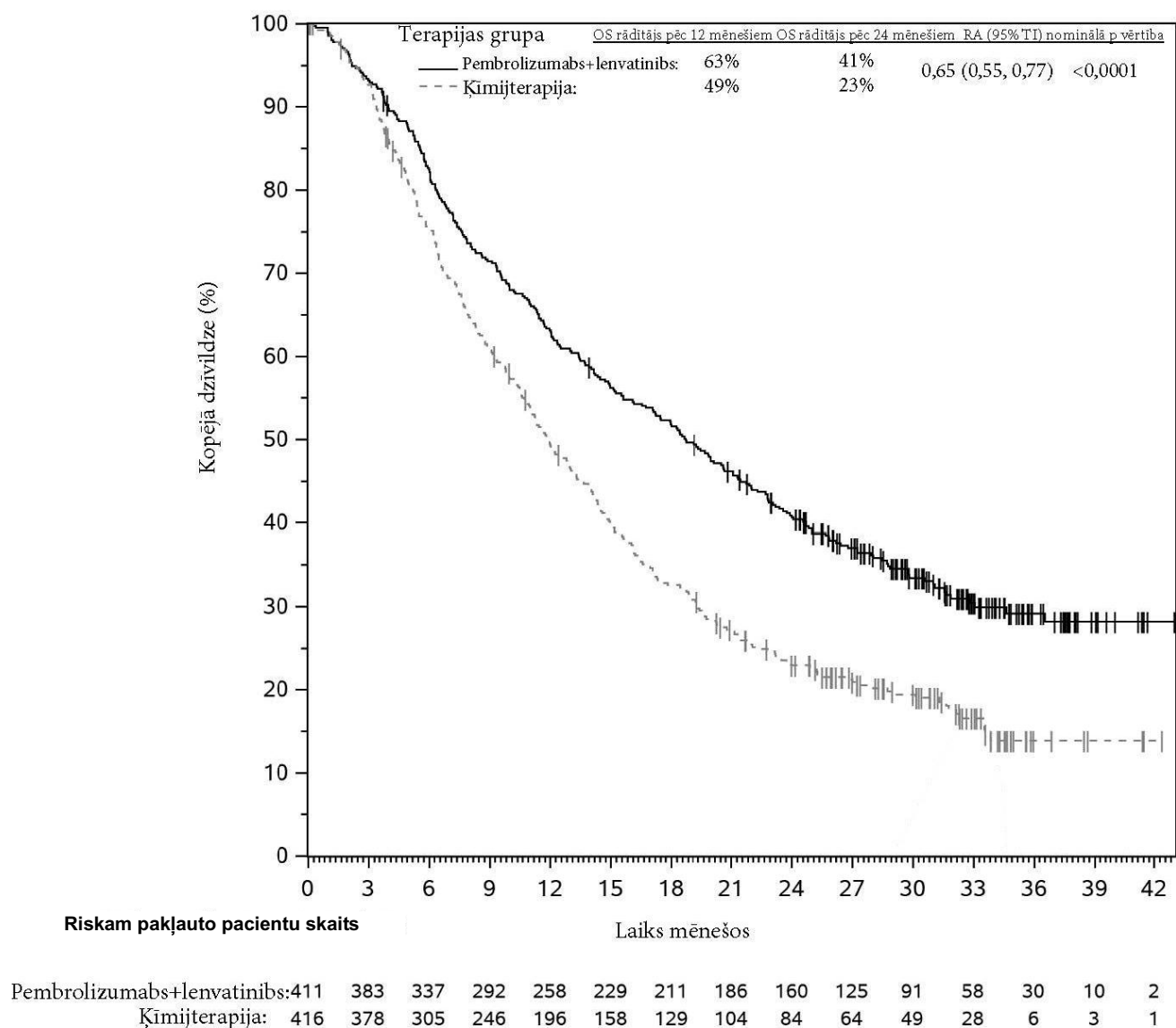
[‡] Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

[§] Atbildes reakcija: vislabākā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

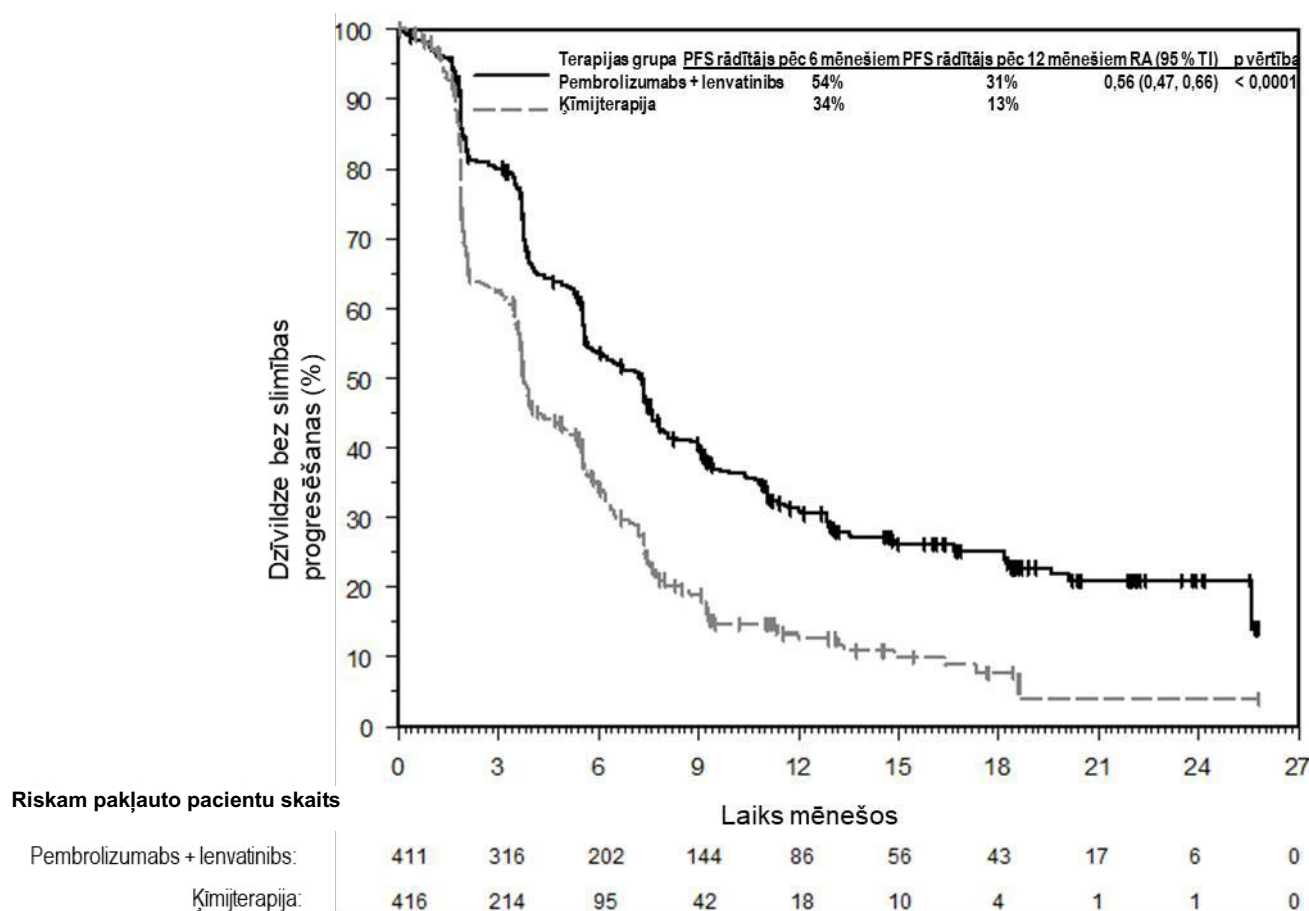
[¶] Pamatojoties uz Mītinena un Nurminena metodi, stratificējot pēc MMR statusa, vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG, ģeogrāfiskā reģiona un iegurņa apstārošanas anamnēzē.

[#] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

46. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-775 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



47. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne katrā terapijas grupā KEYNOTE-775 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Dzemes kakla vēzis

KEYNOTE-A18: kombinētas KST kontrolēts pētījums pacientiem ar lokāli progresējošu dzemes kakla vēzi

Pembrolizumaba, cisplatīna un ārējas apstarošanas (*external beam radiation therapy*; EBRT) kombinācijas, pēc tās izmantojot brahiterapiju (BT), efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-A18, kurā bija iekļauti 1060 pacienti ar lokāli progresējošu dzemes kakla vēzi, kura ārstēšanai iepriekš nebija veikta ārstējoša operācija, staru terapija vai sistēmiska terapija. 601 pacientam pēc FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* - starptautiskās akušieru un ginekologu federācijas) 2014. klasifikācijas bija diagnosticēta slimība III–IVA stadijā (audzējs izplatījies maksts lejasdaļā kopā ar izplatīšanos iegurņa sānu sienās vai bez tās vai hidronefrozi un (vai) nefunkcionējošu nieri vai audzējs izplatījies līdzās esošajos iegurņa orgānos) ar metastāzēm limfmezglos vai bez tām, un 459 pacientiem bija pēc FIGO 2014. diagnosticēta slimība IB2 – IIB stadijā (> 4 cm lieli audzēja izraisīti bojājumi vai klīniski redzami bojājumi, kas izplatījušies ārpus dzemes, bet nav izplatījušies uz iegurņa sienu vai maksts zemākajā trešdaļā) kopā ar metastāzēm limfmezglos. Nebija piemēroti pacienti ar autoimūnām slimībām, kuru ārstēšanai divu gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija, vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ bija jālieto imūnsupresanti. Randomizēšana notika, stratificējot pēc plānotā EBRT veida (pēc intensitātes modulētā staru terapija [*intensity-modulated radiation therapy*; IMRT] vai volumetriski modulēta loka terapija [*volumetric modulated arc therapy*; VMAT] salīdzinājumā ar neIMRT un neVMAT), slimības stadijas dzemes kakla vēža skrīninga laikā (IB2–IIB stadija salīdzinājumā ar III–IVA stadiju pēc FIGO 2014) un plānotās kopējās staru terapijas devas (EBRT + BT deva) < 70 Gy salīdzinājumā ar ≥ 70 Gy vai līdzvērtīgu devu jeb EQD2). Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām:

- pembrolizumabs 200 mg i.v. ik pēc trim nedēļām (5 cikli) vienlaicīgi ar cisplatīnu 40 mg/m² i.v. vienu reizi nedēļā (5 cikli, saskaņā ar vietējo praksi pēc izvēles var ievadīt

sesto infūziju) un staru terapiju (EBRT, pēc tam BT) un pēc tam pembrolizumabs 400 mg i.v. ik pēc sešām nedēļām (15 ciklu) vai

- placebo i.v. ik pēc trim nedēļām (5 cikli) vienlaicīgi ar cisplatīnu 40 mg/m² i.v. vienu reizi nedēļā (5 cikli, saskaņā ar vietējo praksi pēc izvēles var ievadīt sesto infūziju) un staru terapiju (EBRT, pēc tam BT) un pēc tam placebo i.v. ik pēc sešām nedēļām (15 ciklu).

Ārstēšana tika turpināta līdz pētnieka atklātai RECIST 1.1 versijā definētajai slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc 12 nedēļām pirmajos divos gados, ik pēc 24 nedēļām 3. gadā un vēlāk ik pēc gada.

Pētījumā KEYNOTE-A18 iekļauto 601 pacientu ar slimību III-IVA stadijā pēc FIGO 2014, sākotnējās īpašības bija šādas: vecuma mediāna 51 gads (22–87), 16% bija vismaz 65 gadus veci vai vecāki, 36% bija baltās rases, 1% bija melnās rases, 34% bija aziātu, 38% bija Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes, 68% ECOG funkcionālais statuss bija 0, 32% ECOG funkcionālais statuss bija 1, 93% CPS bija ≥ 1 , 71% slimība bija skārusi iegurni un (vai) paraaortālos limfmezglus, 29% slimība nebija skārusi ne iegurni, ne paraaortālos limfmezglus, 86% bija saņēmuši IMRT vai VMAT EBRT, un 90% EBRT deva bija ≥ 70 Gy (EQD2). 84% bija plakanšūnu karcinoma un 16% histoloģiskie rādītāji neliecināja par plakanšūnu karcinomu.

Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija PFS (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu saskaņā ar RECIST 1.1 versiju vai histopatoloģisku apstiprinājumu) un OS. Pētījumā kopējā to pacientu populācijā, kuri bija randomizēti ārstēšanai ar pembrolizumabu un ĶST, pirmajā definētajā starpposma analizē tika pierādīta statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās [0,70 (95% TI 0,55, 0,89; p vērtība 0,0020], bet otrajā definētajā starpposma analizē tika pierādīta statistiski nozīmīga OS uzlabošanās [0,67 (95% TI 0,50, 0,90; p vērtība 0,0040)] salīdzinājumā ar ĶST un placebo lietošanu. 48. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji no otrās definētās starpposma analīzes pacientiem ar slimību III - IVA stadijā atbilstoši FIGO 2014 pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 26,6 mēneši (diapazons: 0,9–41,7 mēneši). Pēc Kaplana-Meijera metodes aprēķinātās OS un PFS raksturojošās līknes pacientiem ar slimību III – IVA stadijā atbilstoši FIGO 2014, ko pamato šīs analīzes rezultāti, ir redzamas attiecīgi 48. un 49. attēlā.

48. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-A18 pacientiem ar dzemdes kakla vēzi III - IVA stadijā pēc FIGO 2014

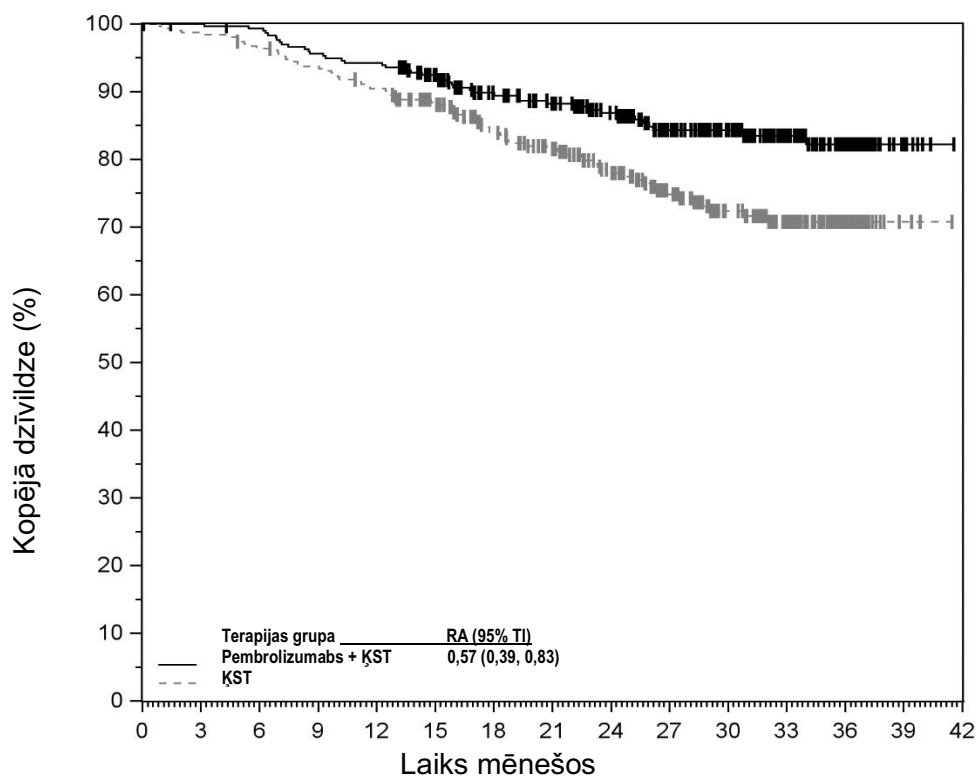
Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc trim nedēļām un 400 mg ik pēc sešām nedēļām kopā ar KST n = 296	Placebo kopā ar KST n = 305
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	43 (15%)	73 (24%)
Mediāna mēnešos (95 % TI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,57 (0,39, 0,83)	
PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	79 (27%)	125 (41%)
Mediāna mēnešos (95 % TI)	NS (NS, NS)	NS (26,3, NS)
Riska attiecība* (95% TI)	0,57 (0,43, 0,76)	

* Pamatojoties uz nestratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

ĶST – ķīmijterapija kombinācijā ar staru terapiju.

NS – nav sasniegts.

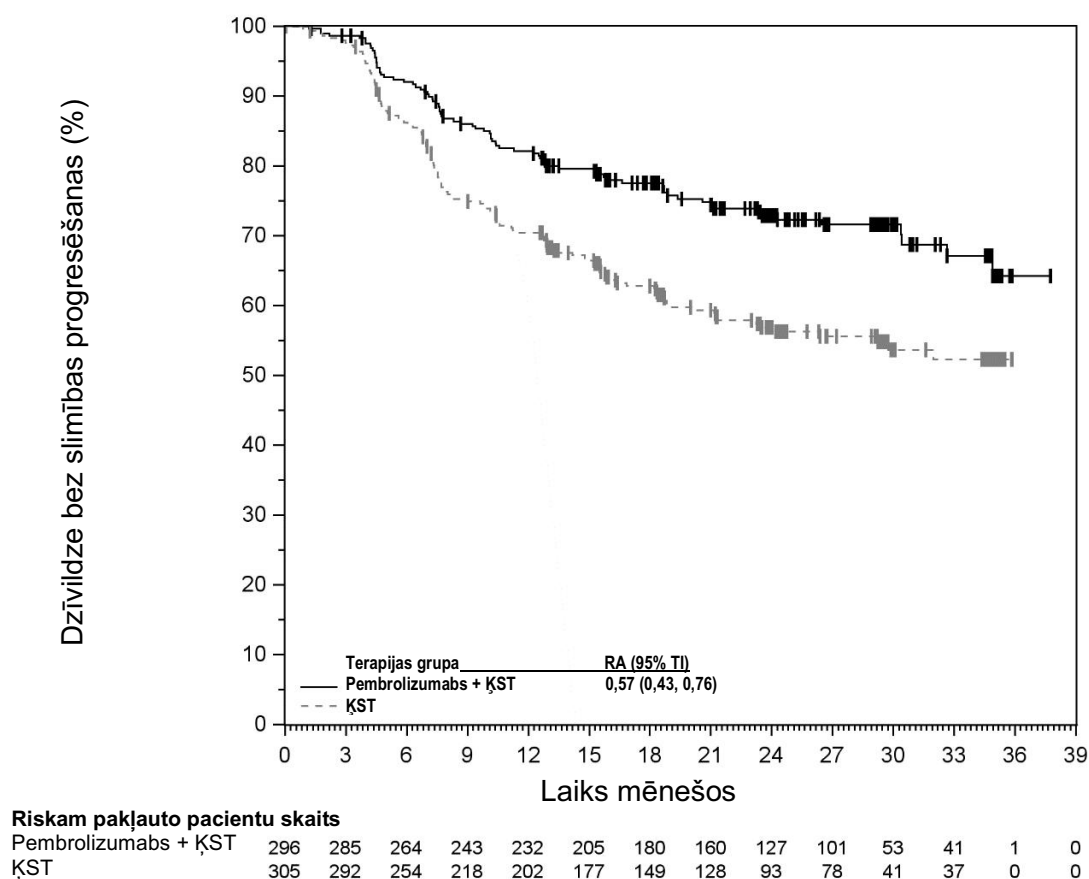
48. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pētījuma KEYNOTE-A18 terapijas grupās pacientiem ar dzemdes kakla vēzi III - IVA stadijā atbilstoši FIGO 2014



Riskam pakļauto pacientu skaits

Pembrolizumabs + ĶST	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0
ĶST	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0

49. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pētījuma KEYNOTE-A18 terapijas grupās pacientiem ar dzemdes kakla vēzi III-IVA stadijā atbilstoši FIGO 2014



KEYNOTE-826: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar refraktāru, recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi

Pembrolizumaba un paklitaksela kombinācijas un cisplatīna vai paklitaksela un karboplatīna kombinācijas kopā ar bevacizumabu vai bez tā efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru pētījumā KEYNOTE-826, kurā bija iekļauti 617 pacienti, kuriem bija refraktārs, recidivējošs vai metastātisks pirmās līnijas dzemdes kakla vēzis, kura ārstēšanai nav izmantota ķīmijterapija, izņemot gadījumus, kad tā ir izmantota vienlaicīgi sensibilizēšanai pret apstarošanu. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa. Nebija piemēroti pacienti ar autoimūnām slimībām, kuru ārstēšanai divus gadus ir izmantota sistēmiska terapija, vai patoloģijām, kuru dēļ jālieto imūnsupresanti. Randomizācija tika stratificēta pēc metastāžu statusa pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā, pētnieka lēmumam par bevacizumaba lietošanu un PD-L1 statusa (CPS < 1 pret CPS 1 līdz < 10 pret CPS ≥ 10). Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no divām terapijas grupām.

- 1. terapijas grupa: pembrolizumabs pa 200 mg kombinācijā ar ķīmijterapiju kopā ar bevacizumabu vai bez tā.
- 2. terapijas grupa: placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju kopā ar bevacizumabu vai bez tā.

Pirms randomizācijas pētnieks bija izvēlējies vienu no šādām četrām terapijas shēmām:

1. paklitaksels 175 mg/m² + cisplatīns 50 mg/m²;
2. paklitaksels 175 mg/m² + cisplatīns 50 mg/m² + bevacizumabs 15 mg/kg;
3. paklitaksels 175 mg/m² + karboplatīns, lai tā AUC būtu 5 mg/ml/min;

4. paklitaksels 175 mg/m² + karboplatīns, lai tā AUC būtu 5 mg/ml/min + bevacizumabs 15 mg/kg.

Visas pētāmās zāles tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā. Visas pētāmās zāles tika ievadītas katra triju nedēļu terapijas cikla 1. dienā. Cisplatīnu varēja ievadīt katra triju nedēļu terapijas cikla 2. dienā. Iespēja izmantot bevacizumabu bija pētnieka izvēle pirms randomizācijas. Ārstēšana ar pembrolizumabu tika turpināta līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST 1.1. versiju vai nepieņemamai toksicitātei, bet ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pembrolizumaba ievadīšanas turpināšana pēc slimības progresēšanas (saskaņā ar RECIST definīciju) bija atļauta, ja pacientu klīniskais stāvoklis bija stabils, un pētnieks uzskatīja, ka viņi joprojām saņems klīnisku ieguvumu. Audzēja stāvoklis tika vērtēts 9. nedēļā un pēc tam ik pēc deviņām nedēļām pirmajā gadā, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

No 617 pētījumā iekļautajiem pacientiem, 548 pacientiem (89%) bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju un CPS ≥ 1 , pamatojoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit izmantošanas rezultātiem. No šiem 548 iekļautajiem pacientiem, kam bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju, 273 pacienti tika randomizēti pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas saņemšanai ar bevacizumabu vai bez tā, un 275 pacienti tika randomizēti placebo un ķīmijterapijas kombinācijas saņemšanai ar bevacizumabu vai bez tā. Šo 548 pacientu sākotnējie rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 51 gads (diapazons 22 līdz 82 gadi), 16% vismaz 65 gadus veci; 59% baltādaini, 18% aziāti, 1% melnādaini, 37% Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes; attiecīgi 56% un 43% vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 un 1; 63% kā pētāmās zāles saņēma bevacizumabu; 21% bija adenokarcinomas un 5% bija histoloģiski apstiprināta adenoskvamoza karcinoma; no pacientiem, kuriem bija refraktāra vai recidivējoša slimība neatkarīgi no tā, vai viņiem bija distālas metastāzes, 39% jau bija saņēmuši tikai ķīmijterapijas un staru terapijas kombināciju, un 17% pacientu jau bija saņēmuši ķīmijterapijas un staru terapijas kombināciju un jau bija operēti.

Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija OS un PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST v 1.1. Sekundārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija ORR un atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST 1.1 versijas. Iepriekš ieplānotā starpposma analīzē iegūtie pētījuma rezultāti pierādīja, ka to pacientu populācijā, kuru audzējā tika novērota PD-L1 ekspresija ar CPS ≥ 1 , pembrolizumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā ar bevacizumaba lietošanu vai bez tās randomizētajiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi uzlabojusies OS (RA 0,64; 95% TI: 0,50, 0,81; p vērtība = 0,0001) un PFS (RA 0,62; 95% TI: 0,50, 0,77; p vērtība < 0,0001) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri randomizēti bija nonākuši placebo un ķīmijterapijas kombinācijas grupā ar bevacizumaba lietošanu vai bez tās. Pētījuma rezultāti pierādīja arī statistiski nozīmīgu OS un PFS uzlabojumu visā populācijā. Pētījuma KEYNOTE-826 rezultātu galīgajā analīzē pēc novērošanas ar ilguma mediānu 21,3 mēneši atklātie galvenie efektivitāti raksturojošie rādītāji pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju un CPS ≥ 1 ir apkopoti 49. tabulā. Pēc Kaplana-Meijera metodes galīgajā analīzē aprēķinātās OS un PFS un raksturojošās līknes ir parādītas 50. un 51. attēlā.

49. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā KEYNOTE-826 pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju un CPS ≥ 1

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju* ar bevacizumabu vai bez tā n = 273	Placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju* ar bevacizumabu vai bez tā n = 275
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novērots kritērijs	153 (56%)	201 (73%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p vērtība [‡]	< 0,0001	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novērots kritērijs	171 (63%)	220 (80%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	10,5 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p vērtība [‡]	< 0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR [¶] (95% TI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Pilnīgas atbildes reakcija	26%	15%
Daļējas atbildes reakcija	43%	36%
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši [#]	56	45
% ar ilgumu ≥ 24 mēneši [#]	48	30

* Ķīmijterapija (paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un karboplatīns).

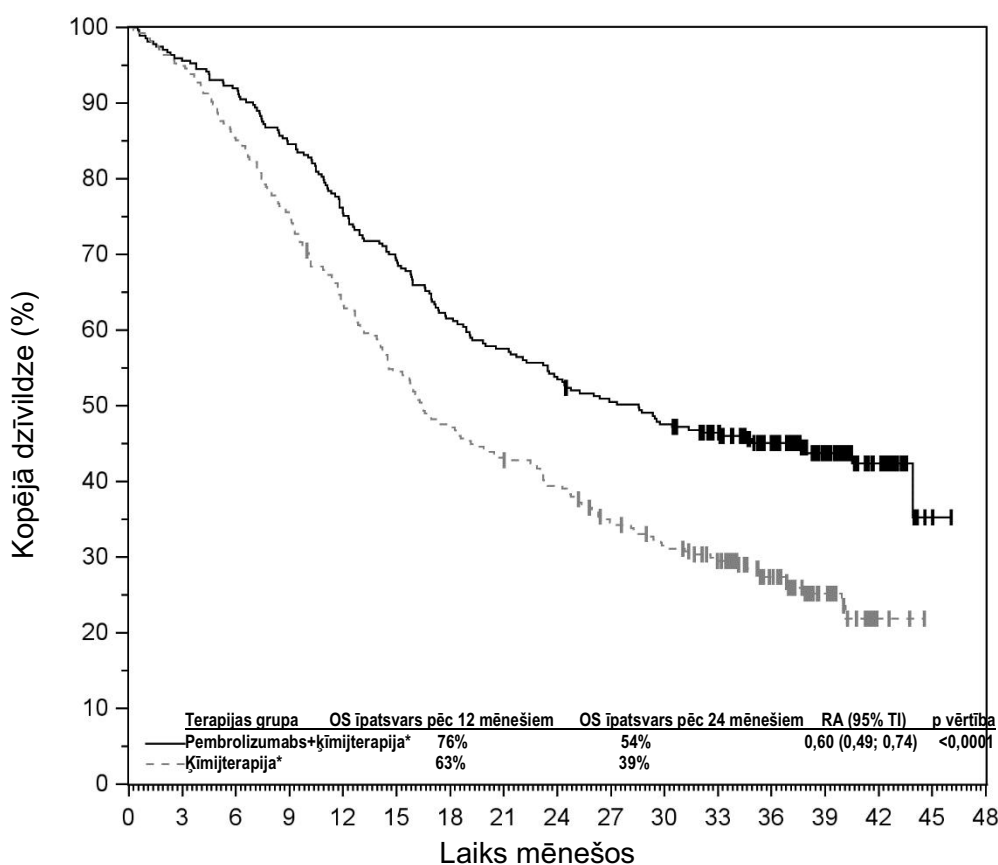
[†] Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

[‡] Nominālā p vērtība, pamatojoties uz stratificēto *Log-rank* testu.

[¶] Atbildes reakcija: vislabākā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

[#] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

50. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1) atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-826

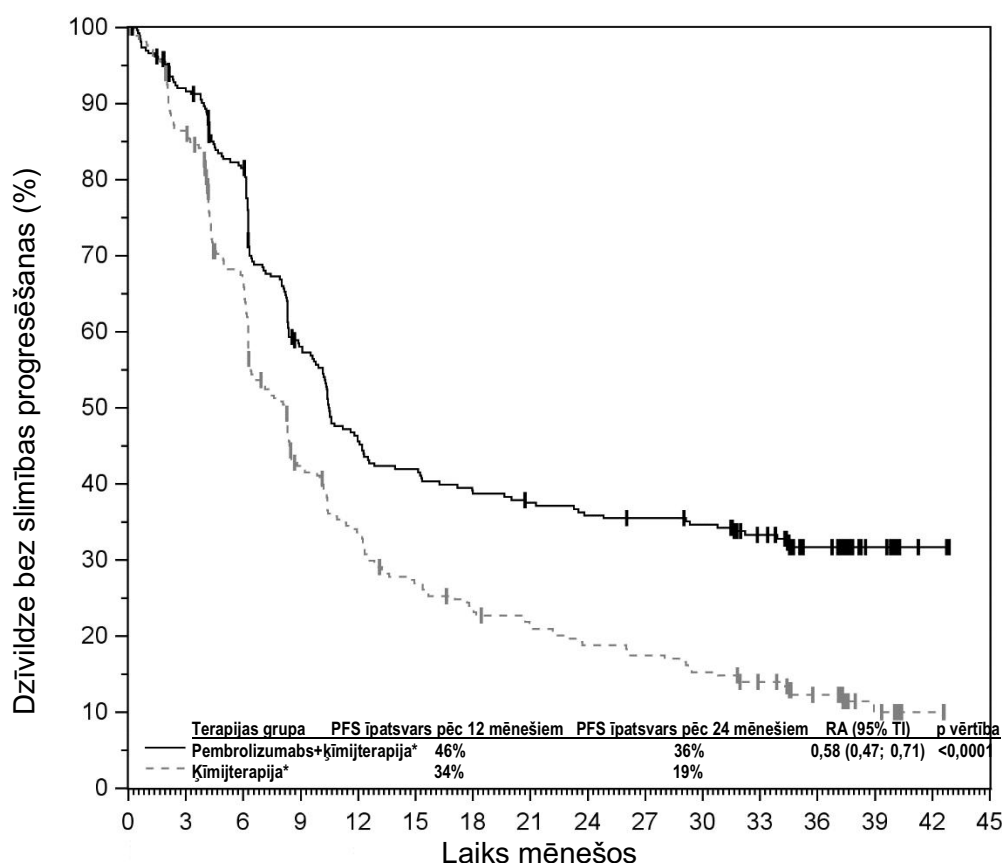


Riskam pakļauto pacientu skaits

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

* Ķīmijterapija (paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un karboplatīns) ar bevacizumabu vai bez tā

51. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1) atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-826



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

* Ķīmijterapija (paklitaksels un cisplatīns vai paklitaksels un karboplatīns) ar bevacizumabu vai bez tā

Kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma (gastro-oesophageal junction, GEJ) adenokarcinoma KEYNOTE-811: progresējošas nerezecējamās vai metastātiskās HER-2 pozitīvas kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma adenokarcinomas kombinētas terapijas kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem pacientiem

Pembrolizumaba efektivitāte kombinācijā ar trastuzumabu kopā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā KEYNOTE-811, kurā tika iekļauti 698 pacienti ar HER2 pozitīvu progresējošu kuņģa vai GEJ adenokarcinomu neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas statusa, kas iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskās slimības ārstēšanai. Pacienti ar autoimūnām slimībām, kuru ārstēšanai divus gadus ir izmantota sistēmiska terapija, vai patoloģijām, kuru dēļ jālieto imūnsupresanti, nebija piemēroti dalībai.

Randomizācija tika stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas (CPS ≥ 1 vai < 1), ķīmijterapijas shēmas (5-FU kombinācijā ar cisplatīnu (FP) vai kapecitabīns kombinācijā ar oksaliplatīnu (CAPOX)) un ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa/Izraēla/Ziemeļamerika/Austrālija, Āzija vai pārējā pasaule). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no tālākminētajām terapijas grupām. Visas pētījuma zāles, izņemot perorāli lietojamo kapecitabīnu, tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā katrā 3 nedēļu terapijas ciklā:

- 200 mg pembrolizumaba un 8 mg/kg trastuzumaba pirmajā infūzijā un 6 mg/kg nākamajos ciklos, kam sekoja pētnieka izvēlēta kombinēta ķīmijterapija – 80 mg/m² cisplatīna līdz pat 6 cikli un 5-FU 800 mg/m² dienā 5 dienas pēc kārtas (FP) vai oksaliplatīns 130 mg/m² līdz pat 6–8 cikli un kapecitabīns 1000 mg/m² divreiz dienā

14 dienas pēc kārtas (CAPOX). Pembrolizumabu ievadīja pirms trastuzumaba un ķīmijterapijas katra cikla 1. dienā;

- placebo un 8 mg/kg trastuzumaba pirmajā infūzijā un 6 mg/kg nākamajos ciklos, kam sekoja pētnieka izvēlēta kombinēta ķīmijterapija – 80 mg/m² cisplatīna līdz pat 6 cikli un 5-FU 800 mg/m² dienā 5 dienas pēc kārtas (FP) vai oksaliplatīns 130 mg/m² līdz pat 6–8 cikli un kapecitabīns 1000 mg/m² divreiz dienā 14 dienas pēc kārtas (CAPOX). Placebo ievadīja pirms trastuzumaba un ķīmijterapijas katra cikla 1. dienā.

Ārstēšana ar pembrolizumabu, trastuzumabu un ķīmijterapiju vai placebo, trastuzumabu un ķīmijterapiju turpināja līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST v1.1. kritērijiem, nosakot pēc BICR, vai nepieņemamai toksicitātei, vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Audzēja stāvoklis tika vērtēts ik pēc 6 nedēļām.

No 698 pētījumā KEYNOTE-811 randomizētajiem pacientiem 594 pacientiem (85%) bija audzēji ar PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1, pamatojoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit izmantošanas rezultātiem. 594 pacientu ar audzēja PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1, sākotnējā stāvokļa raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 63 gadi (diapazons no 19 līdz 85 gadiem), 43% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, 80% pacientu bija vīrieši, 63% pacientu bija baltādaini, 33% pacientu bija aziāti, 0,7% pacientu bija melnādaini. 42% un 58% pacientu ECOG FS novērtējums bija attiecīgi 0 un 1. 98% pacientu bija metastātiska slimība (4. stadija), un 2% pacientu bija lokāli progresējoša nerezecējama slimība. 95% pacientu (n = 562) audzēji nebija MSI H, 1% pacientu (n = 8) bija MSI H audzēji, un 4% pacientu (n = 24) audzēju statuss nebija zināms. 85% pacientu saņēma CAPOX shēmu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS, pamatojoties uz BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1, un OS. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR un DoR saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v 1.1.

Kopējās populācijas otrajā starpposma analīzē pētījumā pierādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos (RA = 0,72, 95% TI 0,60, 0,87, p-vērtība = 0,0002) pembrolizumaba grupā kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju randomizētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju randomizētajiem pacientiem. Šajā starpposma analīzē nebija statistiski nozīmīgas OS atšķirības. Novērošanas ilguma mediāna bija 15,4 mēneši (diapazons: 0,3–41,6 mēneši). Pirmajā starpposma analīzē, vērtējot pirmos 264 kopējās populācijas pacientus (133 pembrolizumaba grupas pacientus un 131 placebo grupas pacientu), novēroja statistiski nozīmīgu ORR uzlabošanos (74,4%, salīdzinot ar 51,9%, norādot uz ORR atšķirību par 22,7% [95% TI 11,2, 33,7]; p vērtība = 0,00006).

50. tabulā ir apkopoti galvenie otrās starpposma analīzes rezultāti iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās ar audzēju PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1, un 52. un 53. attēlā ir norādītas PFS un OS Kaplan-Meijera līknes.

50. tabula. KEYNOTE-811 pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS $\geq$ 1)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs, trastuzumabs un ķīmijterapija n = 298	Placebo, trastuzumabs un ķīmijterapija n = 296
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novērots kritērijs	199 (67%)	215 (73%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Riska attiecība* (95% TI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-vērtība†	0,0001	
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novērots kritērijs	167 (56%)	183 (62%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Riska attiecība* (95% TI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vērtība†	0,0143	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR‡% (95% TI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; -64,1)
Pilnīga atbildes reakcija	14%	10%
Daļēja atbildes reakcija	59%	49%
p-vērtība#	0,00008	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (diapazons)	11,3 (1,1+ ;40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% ar ilgumu $\geq$ 6 mēnešiem¶	75%	67%
% ar ilgumu $\geq$ 12 mēnešiem¶	49%	41%

* Pamatojoties uz nestratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

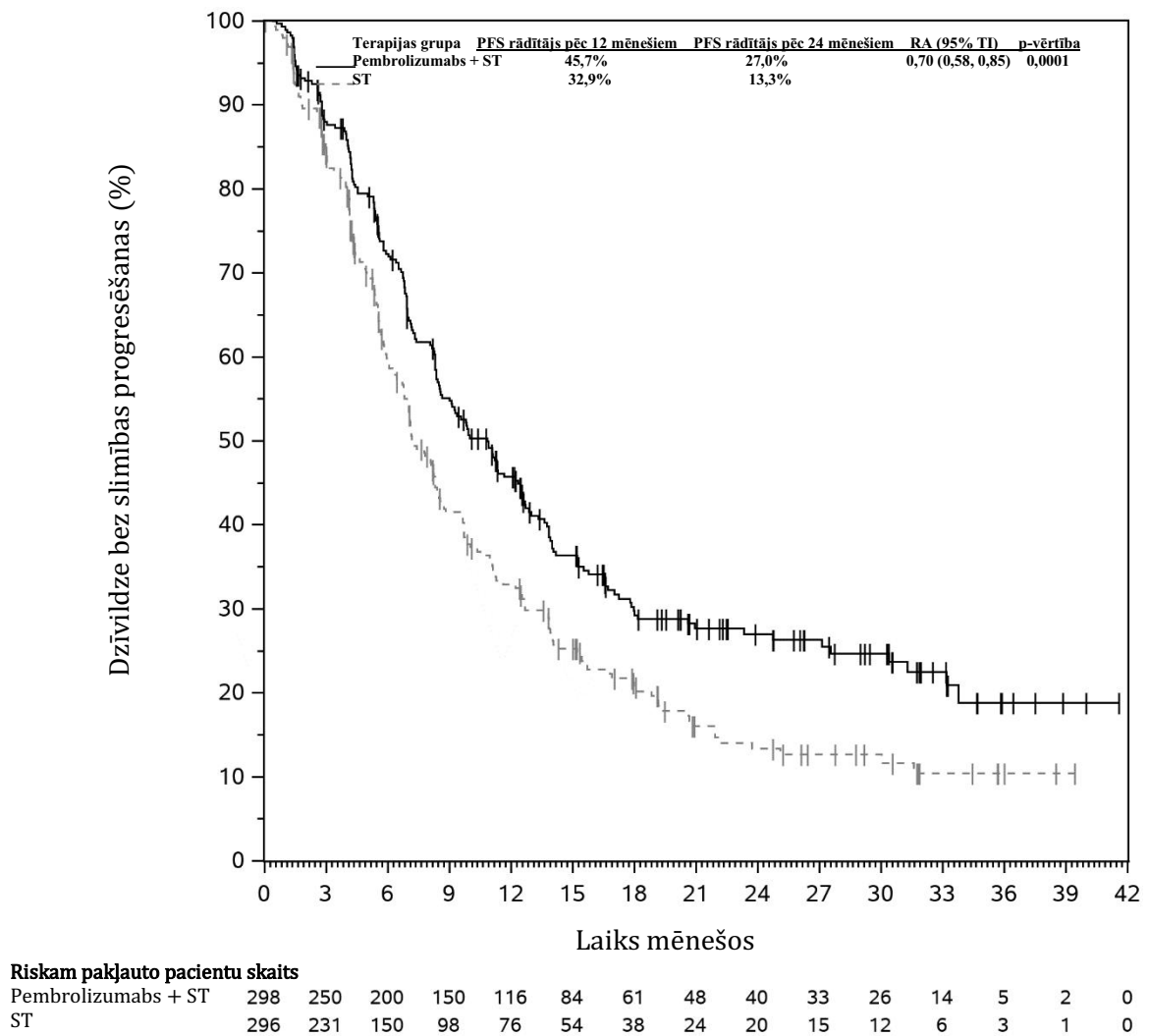
† Nominālo p vērtību pamato nestratificēta *log-rank* testa rezultāti. Pacienti ar PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1 formāli nav testēti.

‡ Atbildes reakcija: vislabākā atbildes reakcija kā apstiprināta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

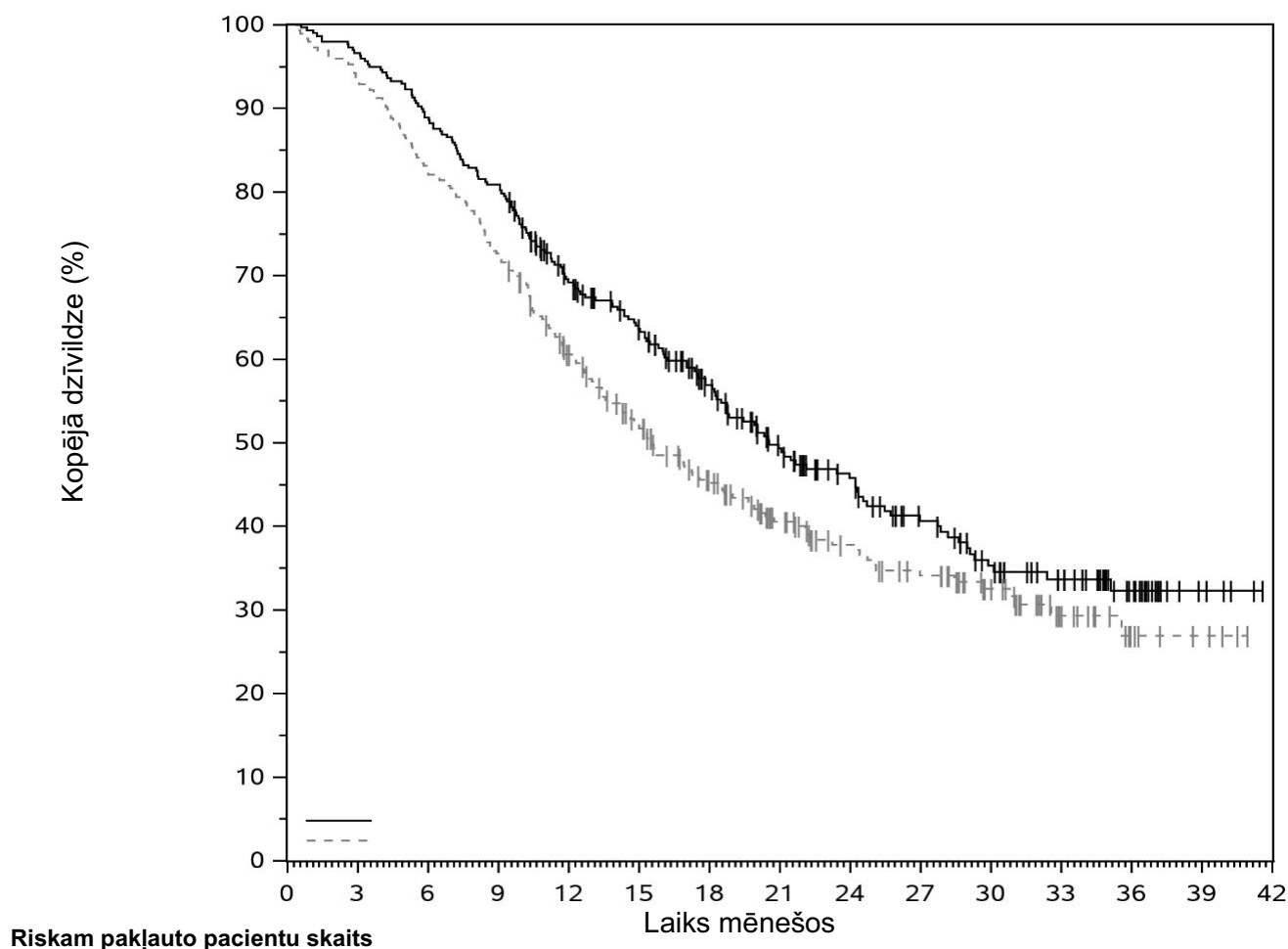
Nominālo p vērtību pamato nestratificēti pēc Mītinena un Nurminena metodes aprēķināti rezultāti. Pacienti ar PD-L1 ekspresiju CPS $\geq$ 1 formāli nav testēti.

¶ Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

52. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1) atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-811



53. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1) atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-811



KEYNOTE-859: – lokāli progresējošas nerezecējamas vai metastātiskas HER-2 negatīvas kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma adenokarcinomas kombinētas terapijas kontrolēts pētījums iepriekš neārstētiem pacientiem

Pembrolizumaba un fluorpirimidīnu, un platīna grupu līdzekļus saturošas ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā KEYNOTE-859, kurā tika iekļauti 1579 pacienti ar HER2-negatīvu, progresējošu kuņģa vai GEJ adenokarcinomu neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas statusa, kas iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti iepriekš varēja būt veikta neoadjuvantā un/vai adjuvantā terapija, ja tā bija pabeigta vismaz 6 mēnešus pirms randomizētās iedalīšanas grupās. Pacienti ar autoimūnām slimībām, kuru ārstēšanai pēdējo 2 gadu laikā ir izmantota sistēmiska terapija, medicīnisko stāvokli, kura dēļ jālieto imūnsupresija, kā arī pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši terapiju ar imūnā kontrolpunkta inhibitoriem, nebija piemēroti dalībai.

Randomizācija tika stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas (CPS ≥ 1 vai < 1), ķīmijterapijas shēmas (5-FU kombinācijā ar cisplatīnu [FP] vai kapecitabīns kombinācijā ar oksaliplatīnu [CAPOX]) un ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa/Izraēla/Ziemeļamerika/Austrālija, Āzija vai pārējā pasaule).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no tālākminētajām terapijas grupām; visas pētāmās zāles, izņemot iekšķīgi lietojamo kapecitabīnu, tika ievadītas ar intravenozu infūziju katrā 3 nedēļas ilgajā terapijas ciklā:

- pembrolizumabs 200 mg, pētnieka izvēlētā kombinētā ķīmijterapija – cisplatīns 80 mg/m² un 5-FU 800 mg/m² dienā 5 dienas (FP) vai oksaliplatīns 130 mg/m² un kapecitabīns 1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas (CAPOX) līdz 35 cikliem. Cisplatīna un oksaliplatīna terapijas ilgumu varēja ierobežot līdz 6 cikliem atbilstoši valsts vietējām vadlīnijām. Pembrolizumabu ievadīja pirms ķīmijterapijas katra cikla 1. dienā;
- placebo, pētnieka izvēlētā kombinētā ķīmijterapija - cisplatīns 80 mg/m² un 5-FU 800 mg/m² dienā 5 dienas (FP) vai oksaliplatīns 130 mg/m² un kapecitabīns 1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas (CAPOX) līdz 35 cikliem. Cisplatīna un oksaliplatīna terapijas ilgumu varēja ierobežot līdz 6 cikliem atbilstoši valsts vietējām vadlīnijām. Placebo ievadīja pirms ķīmijterapijas katra cikla 1. dienā.

Ārstēšana ar pembrolizumabu un ķīmijterapijas kombināciju vai placebo un ķīmijterapijas kombināciju tika turpināta līdz brīdim, kad atbilstoši *BICR* atzinumam slimība progresēja saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem, vai nepieņemamai toksicitātei, vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Audzēja stāvoklis tika izvērtēts ik pēc 6 nedēļām.

Pamatojoties uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit izmantošanas rezultātiem, starp 1579 pētījumā KEYNOTE-859 iesaistītajiem pacientiem audzējs ar PD-L1 ekspresiju CPS ≥ 1 bija 1235 (78 %) pētījuma dalībniekiem. To 1235 pacientu raksturojums pirms terapijas sākuma, kuriem bija audzējs ar PD-L1 ekspresiju CPS ≥ 1, bija šāds: vecuma mediāna 62 gadi (diapazons: 24 līdz 86), 40 % vecumā no 65 gadiem; 70,4 % vīrieši; 55,5 % baltādainie; 33,1 % aziāti; 36,5 % ar *ECOG* FS=0 un 63,5 % ar *ECOG* FS=1. Metastātiska slimība (IV stadijā) bija 96 %, bet lokāli progresējusi nerezecējama adenokarcinoma – 4 % pacientu. Pieciem procentiem (n=66) pacientu audzējs bija ar MSI-H. Astoņdesmit seši procenti pacientu saņēma CAPOX.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Papildus sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS, ORR un DOR atbilstoši *BICR* atzinumam saskaņā ar RECIST 1.1 kritērijiem.

Pētījumā tika konstatēts, ka visā pētījuma populācijā pembrolizumaba un ķīmijterapijas grupā salīdzinājumā ar placebo un ķīmijterapijas grupu statistiski nozīmīgi uzlabojās OS (*HR*=0,78; 95 % TI 0,70, 0,87; *p* vērtība < 0,0001), PFS (*HR*=0,76; 95 % TI 0,67, 0,85; *p* vērtība < 0,0001) un ORR (51 % [95 % TI: 47,7; 54,8] un 42 % [95 % TI: 38,5; 45,5]; *p* vērtība 0,00009). Novērošanas ilguma mediāna bija 12 mēneši (diapazons: 0,1 - 45,9 mēneši). 51. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rezultāti iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās, kuru audzējos ir PD-L1 ekspresija ar CPS ≥ 1, savukārt 54. un 55. attēlā ir redzamas OS un PFS Keiplena-Meijera līknes.

51. tabula. KEYNOTE-859 pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS $\geq$ 1)

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs, Fluorpirimidīns un platīnu saturīga ķīmijterapija n = 618	Placebo, Fluorpirimidīns un platīnu saturīga ķīmijterapija n = 617
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	464 (75%)	526 (85%)
Mediāna mēnešos* (95% TI)	13,0 (11,6, 14,2)	11,4 (10,5, 12,0)
Riska attiecība† (95% TI)	0,74 (0,65, 0,84)	
p vērtība‡	< 0,0001	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	443 (72%)	483 (78%)
Mediāna mēnešos* (95% TI)	6,9 (6,0, 7,2)	5,6 (5,4, 5,7)
Riska attiecība† (95% TI)	0,72 (0,63, 0,82)	
p vērtība‡	< 0,0001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR§ % (95% TI)	52% (48,1, 56,1)	43% (38,7, 46,6)
Pilnīga atbildes reakcija	10%	6%
Daļēja atbildes reakcija	42%	37%
p vērtība¶	0,00041	
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos* (diapazons)	8,3 (1,2+, 41,5+)	5,6 (1,3+, 34,2+)
% ar ilgumu $\geq$ 12 mēnešiem*	41%	26%

* Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes.

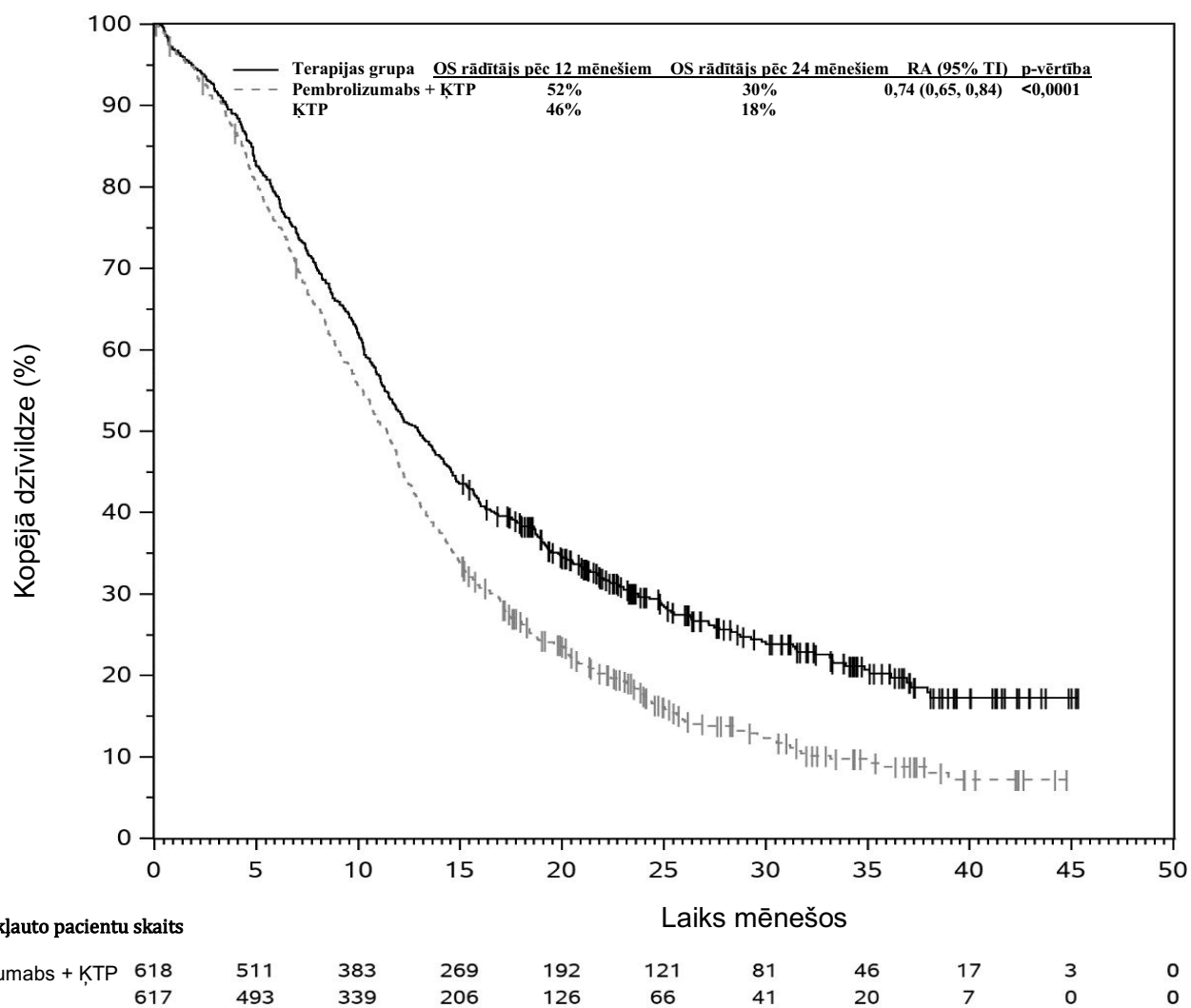
† Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku modeli.

‡ Vienpusēja p-vērtība, pamatojoties uz stratificētu log-rank testu.

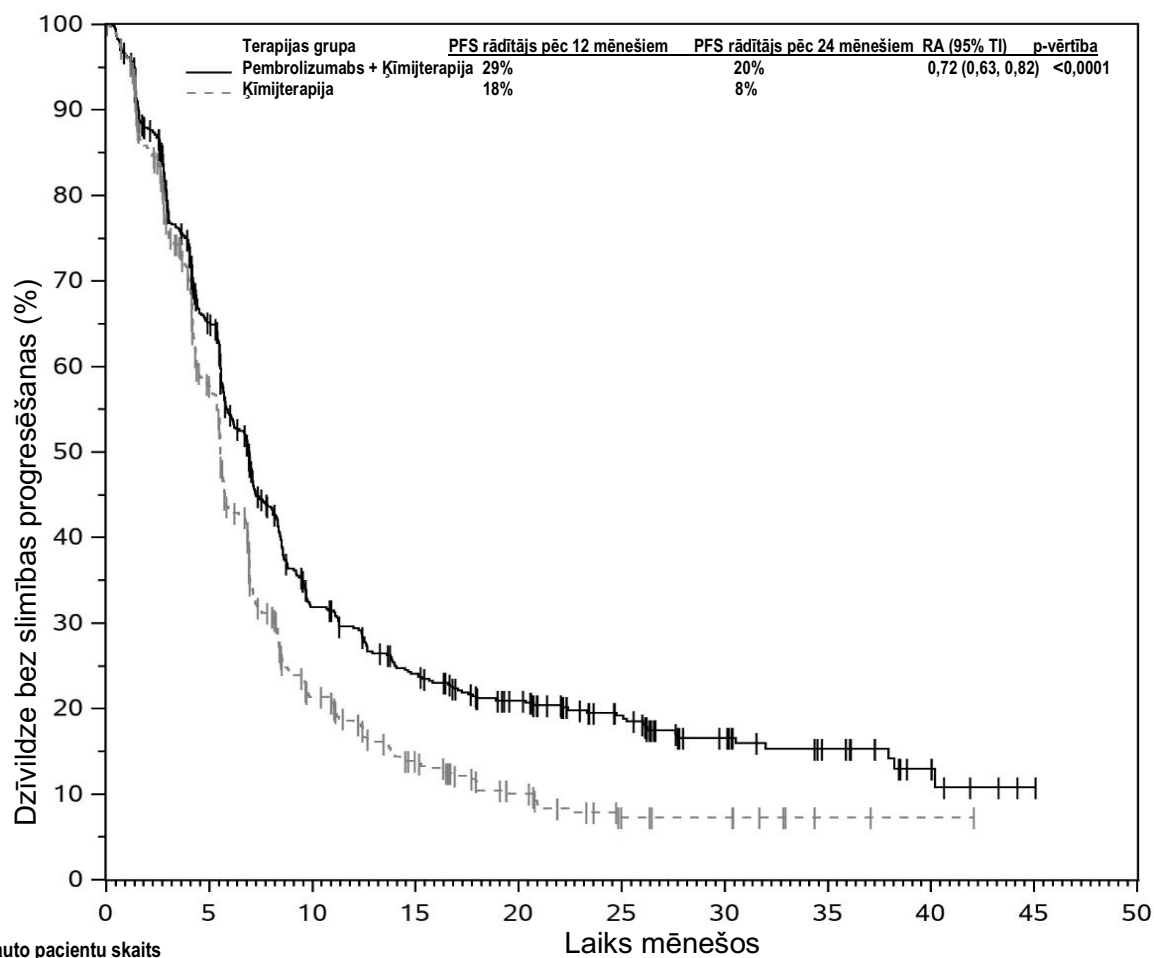
§ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas apstiprināta kā pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

¶ Vienpusēja p vērtība pamatojoties uz Mietinena un Nurminena metodi.

54. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1) atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-859



55. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-859 pacientiem ar PD-L1 ekspresiju (CPS ≥ 1)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Pētījumā KEYNOTE-859 tika veikta analīze pacientiem, kuru audzēji ekspresēja PD-L1 ar CPS ≥ 1 līdz < 10 vai CPS ≥ 10 abās grupās (skatīt 52. tabulu).

52. tabula. KEYNOTE-859 pētījuma efektivitātes rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai

<u>Mēķa kritērijs</u>	<u>Pembrolizumaba kombinēta terapija</u> <u>n=337</u>	<u>Kīmijterapija</u> <u>n=345</u>	<u>Pembrolizumaba kombinēta terapija</u> <u>n=279</u>	<u>Kīmijterapija</u> <u>n=272</u>
	CPS ≥ 1 līdz < 10		CPS ≥ 10	
<u>OS RA</u> <u>(95% TI)</u>	<u>0,83 (0,70, 0,98)*</u>		<u>0,65 (0,53, 0,79)†</u>	
<u>PFS RA</u> <u>(95% TI)</u>	<u>0,83 (0,70, 0,99)*</u>		<u>0,62 (0,51, 0,76)†</u>	
<u>ORR§</u> <u>(95% TI)</u>	<u>45% (39,7, 50,6)</u>	<u>42% (37,0, 47,7)</u>	<u>61% (54,6, 66,3)</u>	<u>43% (37,1, 49,1)</u>

* Riska attiecība (pembrolizumaba kombinētā terapija salīdzinājumā ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz nestratificētu Cox proporcionālo riska modeli.

† Riska attiecība (pembrolizumaba kombinētā terapija salīdzinājumā ar ķīmijterapiju), pamatojoties uz stratificētu Cox proporcionālo riska modeli.

§ Atbildes reakcija: labākā objektīvā atbildes reakcija, kas ir apstiprināta pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija.

Žultsceļu karcinoma

KEYNOTE-966: kombinētas terapijas kontrolēts pētījums pacientiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku ŽCK

Pembrolizumaba efektivitāte kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu vērtēta randomizētā dubultmaskētā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā KEYNOTE-966, un tajā bija iekļauti 1069 pacienti ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku ŽCK, kuri progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. Pacienti bija jābūt pieņemamam seruma bilirubīna līmenim ($\leq 1,5 \times \text{NAR}$ vai tiešā bilirubīna līmenim $\leq \text{NAR}$ dalībniekiem, kuriem kopējā bilirubīna līmenis bija $> 1,5 \times \text{NAR}$), un pirms randomizēšanas bija jābūt novērstam jebkādam klīniski nozīmīgam žultsceļu aizsprostojumam. Pacienti ar autoimūnām slimībām, kuru ārstēšanai divu gadu laikā izmantota sistēmiska terapija, vai patoloģijām, kuru dēļ jālieto imūnsupresanti, nebija piemēroti. Randomizēšana tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija salīdzinājumā ar pārējām pasaules daļām), lokāli progresējoša salīdzinājumā ar metastātisku karcinomu un pēc primārās lokalizācijas (žultspūšļa, intrahepatiska vai ekstrahepatiska holangiokarcinoma).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no divām terapijas grupām:

- pembrolizumabs 200 mg 1. dienā plus gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 25 mg/m² 1. un 8. dienā ik pēc trim nedēļām;
- placebo 1. dienā plus gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 25 mg/m² 1. un 8. dienā ik pēc trim nedēļām.

Visas pētāmās zāles tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā. Ārstēšanu turpināja līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Pembrolizumaba terapiju turpināja ne vairāk kā 35 ciklus vai aptuveni 24 mēnešus. Cisplatīna terapiju varēja turpināt ne vairāk kā astoņus ciklus, un gemcitabīna terapiju varēja turpināt vairāk kā 8. ciklus. Audzēja stāvoklis tika vērtēts pētījuma sākumā un pēc tam ik pēc sešām nedēļām līdz 54. nedēļas beigām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Pētījuma populācijas raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: 23–85), 47% bija vismaz 65 gadus veci, 52% bija vīrieši, 49% bija baltās rases, 46% bija aziāti, 46% ar ECOG FS bija= 0, 54% ar ECOG FS bija= 1, 31% pacientu anamnēzē bija B hepatīta infekcija, 3% pacientu anamnēzē bija C hepatīta infekcija.

Primārais efektivitātes rādītājs bija OS, un sekundārie efektivitātes rādītāji bija PFS, ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST 1.1. Pētījumā pierādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu galīgā analīzē pacientiem, kuri randomizēti pembrolizumaba kombinācijas ar ķīmijterapiju saņemšanai salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju. 53. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rādītāji, un 56. un 57. attēlā ir parādītas Kaplan-Meijera PFS un OS līknes, pamatojoties uz galīgās analīzes rezultātiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 11,6 mēneši (diapazons: 0,2–37,5 mēneši).

53. tabula. KEYNOTE-966 pētījuma efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Pembrolizumabs 200 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar gemcitabīnu/cisplatīnu n=533	Placebo kombinācijā ar gemcitabīnu/cisplatīnu n=536
OS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	414 (78%)	443 (83%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,7 (11,5, 13,6)	10,9 (9,9, 11,6)
Riska attiecība* (95% TI)	0,83 (0,72, 0,95)	
p vērtība†	0,0034	
PFS		
Pacientu skaits (%), kuriem novēroja kritēriju	428 (80%)	448 (84%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	6,5 (5,7, 6,9)	5,6 (4,9, 6,5)
Riska attiecība* (95% TI)	0,87 (0,76, 0,99)	
p vērtība‡	0,0171	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
ORR % (95% TI)	29,3% (25,4, 33,3)	28,4% (24,6, 32,4)
Pilnīga atbildes reakcija	2,6%	1,7%
Daļēja atbildes reakcija	26,6%	26,7%
p vērtība ^a	0,3610	
Atbildes reakcijas ilgums ^{§, ¶}		
Mediāna mēnešos (diapazons)	8,3 (1,2+, 33,0+)	6,8 (1,1+, 30,0+)
% ar ilgumu ≥ 6 mēneši [¶]	65%	55%
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši [¶]	38%	27%

* Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

† Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem log-rank testa rezultātiem. OS rezultāts atbilda definētajam vienpusējam nozīmības līmenim – 0,0200.

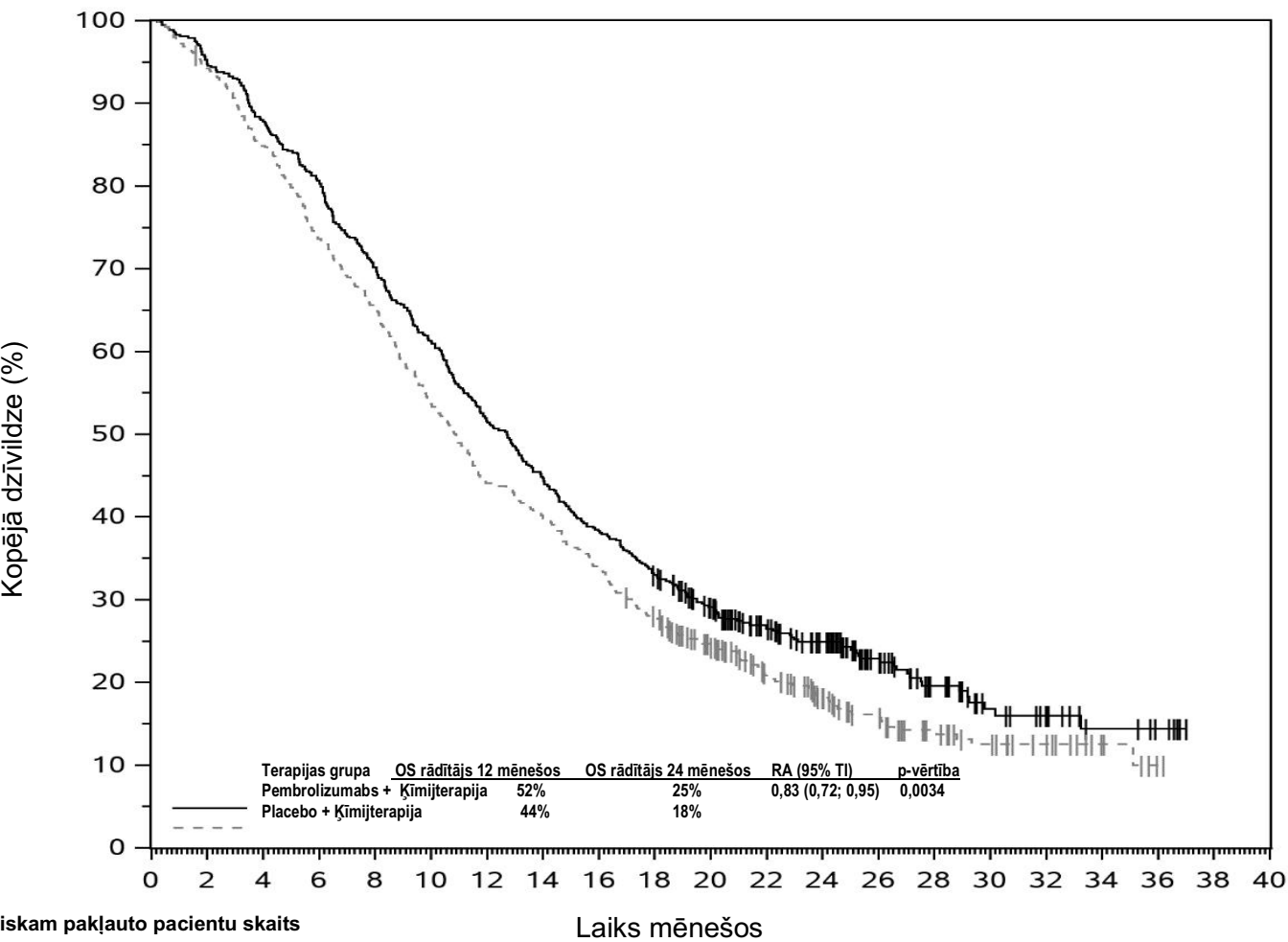
‡ Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem log-rank testa rezultātiem. PFS rezultāts neatbilda definētajam vienpusējam nozīmības līmenim – 0,0125.

^a Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētiem, pēc Mītinena-Nurminena metodes aprēķinātiem rezultātiem. ORR rezultāts neatbilda definētajam vienpusējam nozīmības līmenim – 0,0125.

[§] Pamatojoties uz pacientiem ar objektīvu atbildes reakciju, kas apstiprināta kā pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

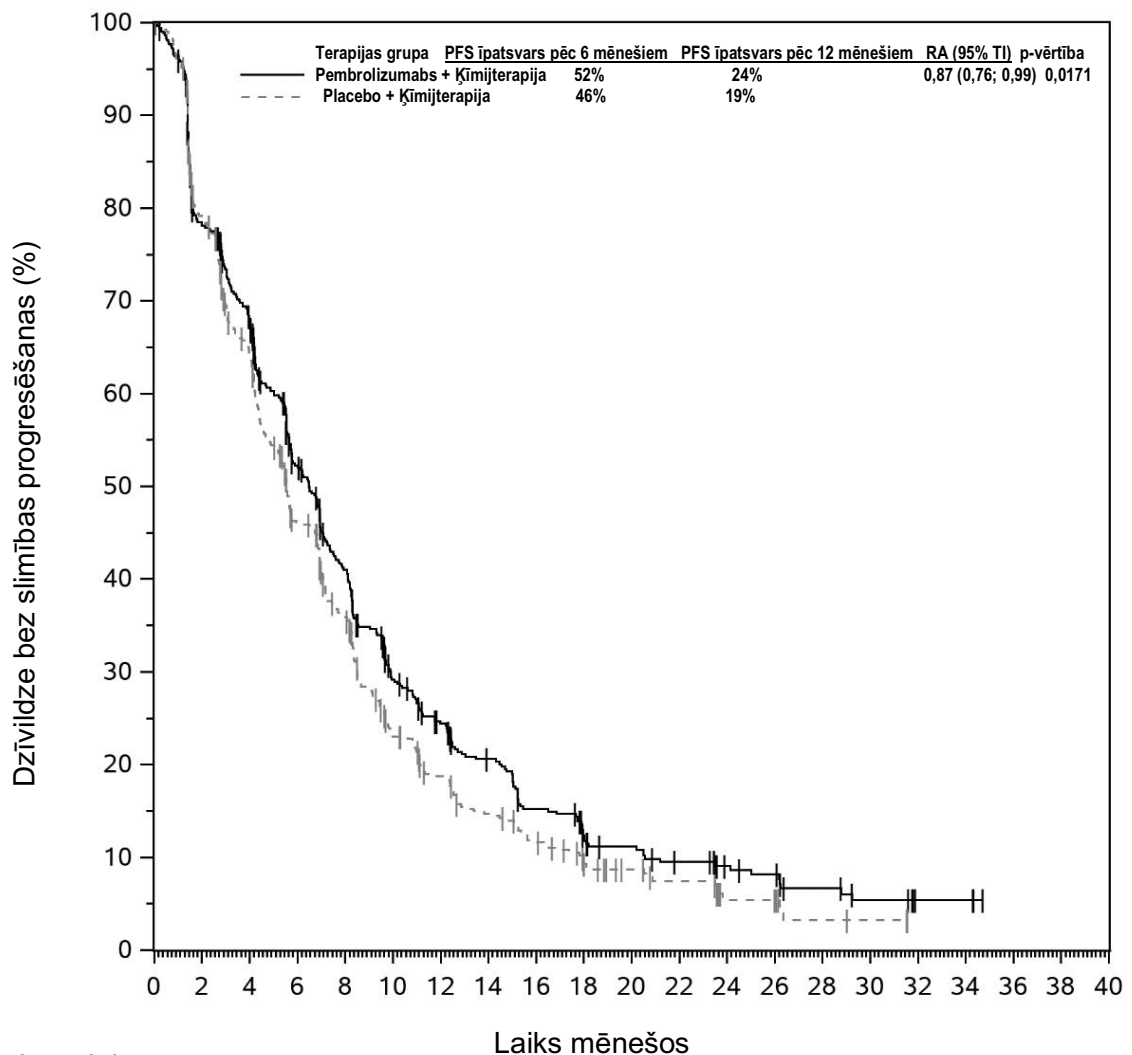
[¶] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

56. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera likne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-966 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



	Riskam pakļauto pacientu skaits																
	Laiks mēnešos																
Pembrolizumabs + Ķīmijterapija	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16
Placebo + Ķīmijterapija	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14

57. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne atkarībā no terapijas grupas pētījumā KEYNOTE-966 (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Gados vecāki pacienti

Salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem, kuri lietoja pembrolizumabu monoterapijā, ≥ 75 gadus veciem pacientiem zāļu drošuma atšķirības netika novērotas. Balstoties uz ierobežotiem datiem par drošumu ≥ 75 gadu veciem pacientiem, kombinācijā ar ķīmijterapiju lietotam pembrolizumabam bija mazāka panesamība, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem. Efektivitātes datus par ≥ 75 gadus veciem pacientiem skatīt attiecīgajā punktā par katru indikāciju.

Pediātriskā populācija

KEYNOTE-051 pētījumā 161 pediātrisks pacients (62 bērni vecumā no 9 mēnešiem līdz 12 gadiem un 99 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar progresējošu melanomu vai PD-L1 pozitīviem, progresējošiem, recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem vai limfomu lietoja pembrolizumabu 2 mg/kg ķ. m. reizi 3 nedēļās. Pacientu saņemto devu skaita mediāna bija 4 devas (diapazons: 1-35 devas), un 138 pacienti (85,7%) saņēma 2 vai vairāk pembrolizumaba devas. Tika iesaistīti dalībnieki ar kādu no 28 veidu audzējiem kā primāro diagnozi. Visbiežāk sastopamie audzēju veidi, saskaņā ar histoloģiju, bija Hodžkina limfoma (13,7%), *glioblastoma multiforme* (9,3%), neiroblastoma (6,2%), osteosarkoma (6,2%) un melanoma (5,6%). No šī 161 pacienta 137 bija norobežoti audzēji, 22 bija Hodžkina limfoma un 2 bija citas limfomas. Pacientiem ar norobežotiem audzējiem un citām limfomām ORR bija 5,8%, nevienam pacientam nebija pilnīgas atbildes reakcijas,

bet 8 pacientiem (5,8%) bija daļēja atbildes reakcija. Hodžkina limfomas pacientu populācijā ($n = 22$) 11 līdz 17 gadus veco pacientu sākotnējie rādītāji: vecuma mediāna – 15 gadu, 64% pacientu bija zēni, 68% bija baltādaini, 77% pacientu novērtējums pēc Lanska/Karnovska skalas bija 90-100 vērtējumpunktu, un 23% pacientu novērtējums bija 70–80 vērtējumpunktu. 86% pacientu bija saņēmuši vismaz divas terapijas izvēles, un 64% pacientu slimība bija vismaz 3. stadijā. Šiem pediatriiskajiem kHL pacientiem ORR saskaņā ar BICR novērtējumu pēc IWG 2007. gada kritērijiem bija 54,5%. Vienam pacientam (4,5%) tika novērota pilnīga atbildes reakcija, un 11 pacientiem (50,0%) tika novērota daļēja atbildes reakcija. Saskaņā ar novērtējumu pēc Lugāno 2014. gada kritērijiem ORR bija 63,6%. 4 pacientiem (18,2%) tika novērota pilnīga atbildes reakcija, un 10 pacientiem (45,5%) tika novērota daļēja atbildes reakcija. Dati no klīniskajiem pētījumiem ar pusaudžu vecuma melanomas pacientiem ir ļoti ierobežoti, un, lai noteiktu efektivitāti, ir izmantota pieaugušo datu ekstrapolācija. No 5 pusaudžiem ar progresējošu melanomu, kas tika ārstēti KEYNOTE-051 pētījumā, nevienam pacientam netika novērota pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, un 1 pacientam bija stabila slimība.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma rezultātus pembrolizumabam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās Hodžkina limfomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pembrolizumaba farmakokinētika tika pētīta 2993 pacientiem ar metastātisku vai nerezecējamu melanomu, NSŠPV vai karcinomu, kas saņēma devas robežās no 1 līdz 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 2 nedēļām, no 2 līdz 10 mg/kg ķ. m. ik pēc 3 nedēļām vai 200 mg ik pēc 3 nedēļām.

Uzsūkšanās

Pembrolizumabs tiek ievadīts intravenozi, tādēļ biopieejamība ir pilnīga un tūlītēja.

Izkliede

Saskaņā ar ierobežotu ekstravaskulāro izkliedi, pembrolizumaba izklijes tilpums stabilā stāvoklī ir mazs (6,0 l; CV: 20%). Kā varētu sagaidīt attiecībā uz antivielām, pembrolizumabs nesaistās ar plazmas olbaltumiem īpašā veidā.

Biotransformācija

Pembrolizumabs tiek katabolizēts caur nespecifiskiem ceļiem; metabolisms neietekmē tā klīrensu.

Eliminācija

Kad sasniegtas maksimālās izmaiņas līdzsvara stāvokļa koncentrācijā, pembrolizumaba klīrenss, salīdzinot ar pirmo devu (252 ml/dienā [CV%: 37%]), samazinās par 23% (vidējais ģeometriskais, 195 ml/dienā [CV%: 40%]); šis klīrensa samazinājums laika gaitā netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Terminālā eliminācijas pusperioda vidējā ģeometriskā vērtība (CV%) ir 22 dienas (32%).

Linearitāte/nelinearitāte

Pembrolizumaba iedarbība, kas izteikta ar maksimālo koncentrāciju ($C_{\max}$) vai laukumu zem plazmas koncentrācijas laika līknes (AUC), palielinājās proporcionāli devai efektīvas devas ietvaros. Pembrolizumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācijas tika sasniegtas 16 nedēļas, ievadot devas ik pēc 3 nedēļām, un sistēmiskā uzkrāšanās bija 2,1 reizes liela. Minimālās koncentrācijas ($C_{\min}$) mediāna līdzsvara apstākļos bija aptuveni 22 mcg/ml, ja ik pēc 3 nedēļām bija ievadīta 2 mg/kg ķ. m. deva, un 29 mcg/ml, ja ik pēc 3 nedēļām bija ievadīta 200 mg deva. Laukuma zem koncentrācijas un laika attiecības līknes mediāna līdzsvara koncentrācijas apstākļos 3 nedēļu garumā ($AUC_{0-3 \text{ ned.}}$) bija 794 mcg•d/ml, ja ik pēc trim nedēļām bija ievadīta 2 mg/kg ķ. m. deva, un 1053 mcg•d/ml, ja ik pēc 3 nedēļām bija ievadīta 200 mg deva.

Pēc tam, kad pacientiem ar kHL ik pēc 3 nedēļām bija ievadītas pembrolizumaba 200 mg devas, līdzsvara apstākļos novērotā $C_{\min}$ mediāna bija pat par 40% lielāka par to, kas novērota, ar tādām pašām devām ārstējot citas vēža formas, tomēr minimālās koncentrācijas diapazons bija līdzīgs. Ar kHL un citām audzēju formām saistītas nozīmīgas $C_{\max}$ mediānas atšķirības nav atklātas. Pamatojoties

uz pieejamajiem drošuma datiem, kas iegūti, ārstējot kHL vai citas audzēju formas, šīm atšķirībām nav klīniskas nozīmes.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika novērtēta dažādu kovarianču ietekme uz pembrolizumaba farmakokinētiku. Klīniski nozīmīgas ietekmes uz pembrolizumaba klīrensu nebija šādiem faktoriem: vecums (diapazons: 15-94 gadi), dzimums, rase, viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi un audzēja slodze. Sakarība starp ķermeņa masu un klīrensu pamato vai nu fiksētas devas lietošanu vai arī ar ķermeņa masu pamatotu devu noteikšanu, lai nodrošinātu atbilstīgu un līdzīgu iedarbības intensitātes kontroli. Pembrolizumaba iedarbības intensitāte, lietojot ar ķermeņa masu pamatotas devas 2 mg/kg ķ. m. reizi 3 nedēļās, pediatriem pacientiem (≥ 3 līdz 17 gadi) ir līdzīga kā pieaugušajiem, kuri lieto tādu pašu devu.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz pembrolizumaba klīrensu tika izvērtēta populācijas farmakokinētikas analīzēs pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Klīniski nozīmīgas pembrolizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību netika konstatētas. Pembrolizumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz pembrolizumaba klīrensu tika izvērtēta populācijas farmakokinētikas analīzēs pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kā definēts, izmantojot ASV Nacionālā vēža institūta kritērijus aknu darbības traucējumiem), salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Klīniski nozīmīgas pembrolizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību netika konstatētas. Pembrolizumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pembrolizumaba drošums tika novērtēts 1 mēnesi un 6 mēnešus ilgā atkārtotu devas toksicitātes pētījumā Makaku sugas pērtiķiem, lietojot intravenozi devas 6, 40 vai 200 mg/kg ķ. m. vienu reizi nedēļā 1 mēneša pētījumā un ik pēc divām nedēļām 6 mēnešu pētījumā, kam sekoja 4 mēnešu periods bez terapijas. Nozīmīgas toksikoloģiskas atradnes netika novērotas, un devas līmenis, kura gadījumā nenovēroja nevēlamu iedarbību (*no observed adverse effect level* – NOAEL) abos pētījumos bija ≥ 200 mg/kg ķ. m., kā rezultātā kopējā iedarbība 19 un 94 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkiem lietojot attiecīgi 10 un 2 mg/kg ķ. m. devas. NOAEL un cilvēkam lietotas 200 mg devas kopējā iedarbība atšķīrās 74 reizes.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar pembrolizumabu nav veikti. Uzskata, ka PD-1/PD-L1 ceļš piedalās tolerances saglabāšanās pret augli grūtniecības laikā. Peļu grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālceļu blokāde izjauc toleranci pret uz augli un palielina augļa bojāejas iespējamību. Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar pembrolizumabu nav veikti. Viena mēneša un 6 mēnešu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem nebija nozīmīgas ietekmes uz tēviņu un mātīšu reproduktīviem orgāniem; taču daudzi dzīvnieki šajos pētījumos nebija seksuāli nobrieduši.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons.

2 gadi.

Pēc infūzijas sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 42 dienām 2 °C – 8 °C vai 23 °C – 27 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un izlietošanas laikam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 7 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 12 stundām istabas temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pirms lietošanas flakoniem un/vai intravenoziem maisījumiem jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, ja tie tiek uzglabāti ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

4 ml koncentrāta 10 ml tilpuma 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā, kas noslēgts ar pārklātu pelēku hlorobutīla vai brombutīla aizbāzni un alumīnija aizdari ar tumši zilu noņemamu vāciņu. Flakonā ir 100 mg pembrolizumaba.

Iepakojuma lielums: viens vai divi flakoni katrā iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Infūzijas sagatavošana un ievadīšana

- Nekratiet flakonu.
- Flakonam jābūt istabas temperatūrā (25 °C vai zemākā temperatūrā).
- Pirms atšķaidīšanas šķidruma flakons var atrasties ārpus ledusskapja (25 °C vai zemākā temperatūrā) līdz 24 stundām ilgi.

- Parenterālās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums. Ja novērojat daļiņas, flakonu iznīciniet.
- No flakona ievelciet nepieciešamo koncentrāta tilpumu līdz 4 ml (100 mg) un pārlejiet infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1 līdz 10 mg/ml. Katrā flakonā ir virspildījums 0,25 ml (kopējais šķidruma daudzums flakonā ir 4,25 ml), lai iegūtu 4 ml koncentrāta. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu viegli apgriežot.
- Pirms lietošanas flakoniem un/vai intravenoziem maisiņiem jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, ja tie tiek uzglabāti ledusskapī. Atšķaidītajā šķīdumā var būt redzamas caurspīdīgas līdz baltas olbaltumvielu daļiņas. Ievadiet infūzijas šķīdumu intravenozi 30 minūšu laikā, lietojot sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2-5 mikronu pievienojamo vai sistēmā iestrādātu filtru.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūzijas sistēmu.
- KEYTRUDA ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Iznīciniet neizlietoto zāļu daļu, kas atlikusi flakonā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 24. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Nīderlande

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms KEYTRUDA ieviešanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, arī par saziņas vidi, izplatīšanas nosacījumiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošā programma ir izstrādāta, lai vairotu pacientu un/vai viņu aprūpētāju informētību par pazīmēm un simptomiem, kas ļauj agrīni atklāt iespējamās imūnās sistēmas mediētās nevēlams blakusparādības.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur KEYTRUDA ir pieejamas tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem vai aprūpētājiem, kas varētu parakstīt vai lietot KEYTRUDA, būtu pieejams vai nodrošināts šāds pacientus izglītojošais komplekts.

Pacientam paredzētajā izglītojošajā materiālā jābūt ietvertai:

- Pacienta kartītei.

Pacienta kartītē jābūt ietvertiem šādiem būtiskākajiem elementiem:

- Imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību svarīgāko pazīmju vai simptomu apraksts un informācija par to, cik svarīgi ir nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja parādās simptomi;
- informācija par to, cik svarīgi ir nemēģināt patstāvīgi ārstēt jebkādas simptomus, vispirms nekonsultējoties ar veselības aprūpes speciālistu;
- informācija par to, cik svarīgi ir vienmēr turēt pie sevis pacienta kartīti un uzrādīt to ikreiz, kad medicīniskā nolūkā tiek apmeklēts cits veselības aprūpes speciālists, nevis ārsts, kurš parakstījis šīs zāles (piem., neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālisti).

Kartītē pacientiem ir atgādināti nozīmīgākie simptomi, par kuriem nekavējoties jāziņo ārstam vai medmāsai. Tajā ietverts arī pamudinājums ierakstīt ārsta kontaktinformāciju un brīdināt citus ārstus, ka pacients lieto KEYTRUDA.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
1. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): RAĪ jāiesniedz pētījuma P204 galīgais ziņojums: randomizēts, III fāzes nemaskēts klīniskais pētījums, lai salīdzinātu pembrolizumaba un brentuksimaba vedotīna lietošanu pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru klasisko Hodžkina limfomu – Pētījuma galīgais ziņojums.	2025. gada 4. ceturksnis
2. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): RAĪ ir jāiesniedz pētījuma RFS/DMFS gala ziņojums un OS dati pētījumam KN054: III fāzes pembrolizumaba klīniskais pētījums (MK-3475) pacientiem ar pilnīgu 3. stadijas augstā riska melanomas rezekciju – Pētījuma gala ziņojums	2027. gada 4. ceturksnis
3. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai sīkāk raksturotu Keytruda efektivitāti pacientiem ar MSI-H/dMMR kuņģa, žultsceļu un tievās zarnas vēzi, RAĪ ir jāiesniedz rezultāti, tajā skaitā pētījuma KEYNOTE-158 K un L kohortas ORR dati, 2. fāzes pembrolizumaba (MK-3475) pētījums iepriekš ārstētiem pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem.	2025. gada 1. ceturksnis
4. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai sīkāk raksturotu pembrolizumaba efektivitāti adjuvantai terapijai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar IIB, IIC vai III stadijas melanomu, RAĪ jāiesniedz protokolā iepriekš definēto OS starpposma analīžu rezultāti no pētījuma KN716: 3. fāzes klīniskais pētījums par pembrolizumaba (MK 3475) lietošanu pētāmajām personām, kurām ir pilnībā rezecēta ar lielu risku saistīta melanoma 2. stadijā – ziņojums par klīnisko pētījumu.	2028. gada 4. ceturksnis
5. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai labāk raksturotu Keytruda efektivitāti nesīkšūnu plaušu vēža adjuvantajā terapijā pieaugušajiem ar augstu slimības recidīva risku, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma KEYNOTE-091 galīgās OS analīzes rezultāti. RAĪ jāiesniedz aktualizēti dati par terapiju pēc slimības progresēšanas, īpaši dati par anti-PD(L)1 līdzekļa nonākšanu audos un aktivitāti starp pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši adjuvanto terapiju ar pembrolizumabu - galīgais pētījuma ziņojums	2026. gada 3. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – IEPAKOJUMS AR VIENU FLAKONU

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – IEPAKOJUMS AR DIVIEM FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)

Viens 4 ml flakons satur 100 mg pembrolizumaba. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg pembrolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Atšķaidītu šķīdumu drīkst uzglabāt līdz 7 dienām ledusskapī (2 °C – 8 °C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1024/002 (1 flakons)

EU/1/15/1024/003 (2 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pembrolizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Svarīgi, lai ārstēšanas laikā Jūs saglabātu kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir KEYTRUDA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KEYTRUDA lietošanas
3. Kā lietot KEYTRUDA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KEYTRUDA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KEYTRUDA un kādam nolūkam to lieto

KEYTRUDA satur aktīvo vielu pembrolizumabu, kas ir monoklonālā antivielā. KEYTRUDA darbojas, palīdzot jūsu imūnsistēmai cīnīties ar vēzi.

KEYTRUDA lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu;
- plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi;
- vēža veidu, ko sauc par ļaundabīgu pleiras mezoteliomu (LPM), kas skar plaušu apvalku un krūškurvja sienu;
- vēža veidu, ko sauc par klasisko Hodžkina limfomu;
- urīnpūšļa vēža veidu (urīnizvades sistēmas pārejas šūnu karcinoma);
- vienu no galvas un kakla vēža veidiem, ko sauc par galvas un kakla plakanšūnu vēzi;
- nieru vēža formu, kas tiek saukta par nieru šūnu karcinomu;
- vēža veidu, kas ir atzīts par vēzi ar augstu mikrosatelītu nestabilitāti (MSI-H) vai neatbilstības labošanas deficītu (dMMR), kas attīstījies resnajā vai taisnajā zarnā (tiek saukts par kolorektālo vēzi), dzemdē (tiek saukts par endometrija vēzi), kuņģī (tiek saukts par kuņģa vēzi), tievajā zarnā (tiek saukts par tievās zarnas vēzi), vai žultsceļos vai žultspūslī (tiek saukts par žultsceļu vēzi);
- vēža veidu, ko sauc par barības vada karcinomu;
- vēža veidu, ko sauc par trīskārši negatīvo krūts vēzi;
- dzemdes vēža veidu, ko sauc par endometrija karcinomu;
- vēža veidu, ko sauc par dzemdes kakla vēzi;
- kuņģa vēža veidu, ko sauc par kuņģa vai barības vada un kuņģa savienojuma adenokarcinomu;
- žultsceļu vai žultspūšļa vēža veidu, ko sauc par žultsceļu karcinomu.

KEYTRUDA lieto bērniem un pusaudžiem:

- no 3 gadu vecuma, lai ārstētu vēža formu, ko sauc par klasisko Hodžkina limfomu;
- no 12 gadu vecuma, lai ārstētu vēža formu, ko sauc par melanomu.

Cilvēki saņem KEYTRUDA, kad viņu vēzis ir izplatījies vai to nevar izoperēt.

Cilvēki saņem KEYTRUDA pēc tam, kad viņiem izoperēta melanoma, nesīkšūnu plaušu vēzis vai nieru šūnu karcinoma, lai novērstu vēža atgriešanos (adjuvantā terapija).

Cilvēki saņem KEYTRUDA nesīkšūnu plaušu vēža vai trīskārši negatīva krūts vēža ārstēšanai pirms ķirurģiskas ārstēšanas (neoadjuvantā terapija) un turpina saņemt KEYTRUDA pēc ķirurģiskas ārstēšanas (adjuvantā terapija), lai novērstu vēža atgriešanos.

KEYTRUDA var ievadīt kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ar vai bez starpterapijas. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautāiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms KEYTRUDA lietošanas

Nelietojiet KEYTRUDA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pembrolizumabu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms KEYTRUDA lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms KEYTRUDA lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums:

- ir autoimūna slimība (traucējums, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām);
- ir pneimonija vai iekaisums plaušās (sauc par pneimonītu);
- esat iepriekš saņēmis ipilimumabu, citas zāles melanomas ārstēšanai un no šīm zālēm Jums bijušas smagas nevēlamas blakusparādības;
- bijusi alerģiska reakcija pret citu terapiju ar monoklonālām antivielām;
- ir vai ir bijusi hroniska aknu vīrusinfekcija, tai skaitā B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);
- ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūtais imūndeficīta sindroms (AIDS);
- ir aknu bojājums;
- ir nieru bojājums;
- ir veikta norobežota orgāna transplantācija vai kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantācija, kurā izmantotas donora (alogēnas) cilmes šūnas.

Lietojot KEYTRUDA, Jums var rasties dažas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Dažreiz šīs blakusparādības var būt dzīvībai bīstamas un var izraisīt nāvi. Šīs blakusparādības var izpausties jebkurā ārstēšanas brīdī vai pat pēc Jūsu ārstēšanas beigām. Viena laicīgi var rasties vairāk nekā viena blakusparādība.

Ja Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem, nekavējoties sazinieties vai dodieties pie sava ārsta. Ārsts var Jums iedot citas zāles, lai novērstu vēl smagākus sarežģījumus un mazinātu simptomus. Ārsts var atlikt nākamās KEYTRUDA devas ievadīšanu vai pārtraukt ārstēšanu ar KEYTRUDA:

- plaušu iekaisums, kas var ietvert elpas trūkumu, sāpes krūtīs vai klepu;
- iekaisums zarnās, kas var ietvert caureju vai pastiprinātu zarnu peristaltiku, melnus, darvai līdzīgus, lipīgus izkārnījumus vai izkārnījumus ar asinīm vai gļotām, vai stipras vēdera sāpes vai jutīgumu, sliktu dūšu, vemšanu;
- aknu iekaisums, kas var ietvert sliktu dūšu vai vemšanu, samazinātu izsalkuma sajūtu, sāpes labajā vēdera pusē, dzeltenu ādu vai acu ābolus, tumšu urīnu, un asiņošanas vai vieglāku zilumu rašanos nekā parasti;
- nieru iekaisums, kas var ietvert izmaiņas urīna daudzumā vai krāsā;
- iekšējās sekrēcijas dziedzeru iekaisums (īpaši vairogdziedzerā, hipofīzes un virsnieru dziedzeru), kas var ietvert ātru sirdsdarbību, ķermeņa masas samazināšanos, pastiprinātu svīšanu, ķermeņa masas palielināšanos, matu izkrišanu, aukstuma sajūtu, aizcietējumus, dziļāku balss tembru, muskuļu sāpes, reiboni vai ģīboni, galvassāpes, kas nepāriet vai neparastas galvassāpes;
- 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skābe asinīs, kas rodas cukura diabēta ietekmē); tā simptomi var būt pastiprināts izsalkums vai slāpes, biežāka urinēšana vai novājēšana, noguruma sajūta vai slikta dūša, vēdersāpes, ātra un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība, salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai izmaiņas urīna un sviedru smaržā;

- acu iekaisums, kas var ietvert redzes izmaiņas;
- muskuļu iekaisums, kas var ietvert muskuļu sāpes vai vājumu;
- sirds muskuļa iekaisums, kas var ietvert elpas trūkumu, neregulāru sirdsdarbību, nogurumu vai sāpes krūškurvī (miokardīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var ietvert vēdera sāpes, sliktu dūšu un vemšanu;
- ādas iekaisums, kas var ietvert izsitumus, niezi, ādas pūslīšu veidošanos, lobīšanos vai jēlumu un/vai mutes dobuma, deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādas čūlas;
- imūnsistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu, acis un/vai limfmezglus (sarkoidoze);
- smadzeņu iekaisums, kas var ietvert apjukumu, drudzi, atmiņas traucējumus vai krampjus (encefalīts);
- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai roku vai kāju vājums; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tai skaitā nepieciešamība biežāk urinēt, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts);
- žultsvadu iekaisums un sarētošanās, kas var izpausties kā sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē, aknu vai liesas pietūkums, nogurums, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte (sklerozējošs holangīts);
- kuņģa iekaisums (gastrīts);
- pavājināta epitēlijuķermenīšu darbība, kas var izpausties kā muskuļu krampji vai spazmas, nogurums un vājums (hipoparatioreoze);
- sirds apvalka iekaisums, kas var ietvert sāpes krūškurvī, elpas trūkumu vai nogurumu (perikardīts);
- ar infūziju saistītas reakcijas, kas var ietvert elpas trūkumu, niezi vai izsitumus, reiboni vai drudzi.

Komplikācijas, ieskaitot “transplantāta reakcijas pret saimnieku” slimību (TPR), cilvēkiem ar kaulu smadzeņu (cilmes šūnu) transplantātu, kurā ir izmantotas donora (alogēnas) cilmes šūnas. Šādas komplikācijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Tās var rasties, ja Jūs jau iepriekš esat saņēmis šādu transplantātu vai Jūs to saņemsit nākotnē. Jūsu ārsts novēros Jūs attiecībā uz pazīmēm un simptomiem, kas var ietvert izsitumus uz ādas, aknu iekaisumu, sāpes vēderā un caureju.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet KEYTRUDA 18 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem, izņemot bērnus:

- no 3 gadu vecuma, kuriem ir klasiskā Hodžkina limfoma;
- no 12 gadu vecuma, kuriem ir melanoma.

Citas zāles un KEYTRUDA

Pastāstiet ārstam:

- ja Jūs lietojat citas zāles, kas vājina Jūsu imūnsistēmu. Tie var būt kortikosteroīdi, piemēram, prednizons. Šīs zāles var ietekmēt KEYTRUDA iedarbību. Tomēr, kad tiek ārstēts ar KEYTRUDA, ārsts var nozīmēt Jums kortikosteroīdus, lai mazinātu KEYTRUDA lietošanas gadījumā iespējamās blakusparādības. Kortikosteroīdus Jums var dot arī pirms Jūs saņemsit KEYTRUDA kombinācijā ar ķīmijterapiju, lai novērstu un/vai ārstētu slikto dūšu, vemšanu un citas nevēlamas blakusparādības, ko izraisa ķīmijterapija;
- par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

- KEYTRUDA grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien ārsts nav speciāli ieteicis to darīt.
- Ja esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pastāstiet par to savam ārstam.
- KEYTRUDA var kaitēt nedzimušam bērnam vai izraisīt nedzimušā bērna bojāeju.
- Ja jūs esat sieviete, kurai var būt grūtniecība, KEYTRUDA terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

- Ja jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.
- Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat KEYTRUDA.
- Nav zināms, vai KEYTRUDA nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

KEYTRUDA ir neliela ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Reibonis, noguruma sajūta vai vājums ir KEYTRUDA iespējamās lietošanas blakusparādības. Pēc KEYTRUDA lietošanas, ja neesat pārliecināts, ka jūtaties labi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojat mehānismus.

3. Kā lietot KEYTRUDA

KEYTRUDA Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

- KEYTRUDA ieteicamā deva pieaugušajiem ir vai nu 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai 400 mg ik pēc 6 nedēļām.
- KEYTRUDA ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem no 3 gadu vecuma, kuriem ir klasiskā Hodžkina limfoma un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem ir melanoma, ir 2 mg/kg ķermeņa masas (ne vairāk kā 200 mg) ik pēc 3 nedēļām.
- Ārsts ievadīs Jums KEYTRUDA vēnā infūzijas veidā (intravenozi) apmēram 30 minūšu laikā.
- Jūsu ārsts izlems, cik ilga ārstēšana Jums ir nepieciešama.

Ja esat izlaidis vizīti, kurā Jums vajadzētu ievadīt KEYTRUDA

- Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai pārplānotu vizīti.
- Ir ļoti svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja pārtraucat saņemt KEYTRUDA

Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar KEYTRUDA, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu, jautājiēt savam ārstam.

Šo informāciju atradīsiet arī pacienta kartītē, ko Jums iedos ārsts. Svarīgi ir glabāt šo kartīti un parādīt to savam partnerim vai aprūpētājam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot KEYTRUDA, Jums var rasties dažas nopietnas blakusparādības. Skatīt 2. punktu.

Lietojot tikai pembrolizumabu, ir ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās;
- samazināta vairogdziedzera darbība;
- samazināta izsalkuma sajūta;
- galvassāpes;
- elpas trūkums, klepus;
- caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums;
- nieze, ādas izsitumi;
- sāpes muskuļos un kaulos, sāpes locītavās;
- nogurums; neparasts nogurums vai vājums; pietūkums, drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums;
- trombocītu skaita samazināšanās (vieglāk rodas zilumi vai sākas asiņošana); balto asins šūnu samazināšanās (neitrofilie leukocīti, limfocīti);
- ar zāļu infūziju saistītas reakcijas;

- pastiprināta vairogdziedzera darbība; karstuma viļņi;
- samazināts nātrijs, kālija vai kalcija līmenis asinīs;
- miega traucējumi;
- reibonis; nervu iekaisums, kas izraisa roku un kāju nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes; enerģijas trūkums; izmainīta garšas sajūta;
- sausa acs;
- sirds ritma patoloģijas;
- augsts asinsspiediens;
- plaušu iekaisums;
- zarnu iekaisums; sausa mute;
- aknu iekaisums;
- sarkani, piepacelti ādas izsitumi, dažreiz ar čūlām; ādas iekaisums; plankumi uz ādas, kas ir zaudējuši krāsu; sausa, niezoša āda; matu izkrišana; pinnēm līdzīgi ādas bojājumi;
- muskuļu sāpes, smeldze vai jutīgums; sāpes rokās vai kājās; locītavu sāpes ar pietūkumu;
- gripai līdzīga slimība; drebuļi;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs; paaugstināts kalcija līmenis asinīs; patoloģiski izmainīti nieru darbības rādītāji.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu (leikocītu) skaita samazināšanās; iekaisīga reakcija pret trombocītiem; palielināts balto asins šūnu (eozinofilo leikocītu) skaits asinīs;
- imunoloģiska slimība, kas var skart plaušas, ādu, acis un/vai limfmezglus (sarkoidoze);
- vājāka virsnieru hormonu sekrēcija, hipofīzes, kas atrodas pie smadzeņu pamatnes, iekaisums, vairogdziedzera iekaisums;
- 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze;
- stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst, krampji;
- acu iekaisums; acu sāpes, kairinājums, nieze vai apsārtums; diskomforta sajūta attiecībā uz gaismu; plankumi acu priekšā;
- sirds muskuļa iekaisums, kas var izpausties kā elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, nogurums vai sāpes krūškurvī (miokardīts); sirds apvalka iekaisums ar tādiem simptomiem kā sāpes krūtīs, elpas trūkums vai noguruma sajūta (perikardīts); šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums; kuņģa iekaisums; čūla, kas attīstās kuņģa vai tievās zarnas augšējās daļas gļotādā;
- sabiezējuši, dažreiz zvīņaini ādas veidojumi; sīki ādas izciļņi, sabiezējumi vai čūlas; matu krāsas izmaiņas;
- cīpslu apvalku iekaisums;
- nieru iekaisums;
- paaugstināts amilāzes, enzīma, kas noārda cieti, līmenis.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- iekaisuma atbilde pret sarkanajām asins šūnām; stāvoklis, ko sauc par hemofagocītisku limfohistiocitozi, kad imūnsistēma veido pārāk daudz pret infekciju darbojošos šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem, kas var izraisīt dažādus simptomus; vājuma sajūta, galvas reibonis, elpas trūkums vai ja Jūsu āda ir bāla (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīmes, ko, iespējams, var izraisīt anēmija, kuru sauc par izolēto eritrocītu aplāziju);
- pavājināta epitēlijķermenīšu darbība, kas var izpausties kā muskuļu krampji vai spazmas, nogurums un vājums;
- īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un paralīzi ekstremitātēs (Gijēna-Barē sindroms); smadzeņu iekaisums, kas var izpausties kā apjukums, drudzis, atmiņas traucējumi vai krampji (encefalīts); sāpes, nejutīgums, tirpšana vai roku vai kāju vājums; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tai skaitā nepieciešamība biežāk urinēt, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts); redzes nerva tūska, kas var izraisīt vienas vai abu acu redzes zudumu, sāpes acu kustību laikā un/vai krāsu redzes zudumu (redzes nerva iekaisums); muguras smadzeņu un galvas smadzeņu apvalka iekaisums, kas var izpausties kā stīvs kakls, galvassāpes, drudzis, acu jutīgums pret gaismu, slikta dūša vai vemšana (meningīts);
- asinsvadu iekaisums;

- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja); tievo zarnu perforācija; celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā);
- žultsvadu iekaisums;
- nieze, ādas pūslīšu veidošanās, lobīšanās vai jēlums un/vai mutes dobuma, deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādas čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze); jutīgi sarkani izciļņi zem ādas;
- slimība, kuras gadījumā imūnsistēma uzbrūk šķidrumus, piemēram, asaras un siekalas, sekretējošiem dziedzeriem (Šēgrena sindroms);
- urīnpūšļa iekaisums, kas var izpausties ar biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinīm urīnā, sāpēm vai spiedienu vēdera lejasdaļā.

Klīniskajos pētījumos par pembrolizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai par ķīmijterapiju un staru terapiju ir ziņots par šādām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās; balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanās; trombocītu skaita samazināšanās (vieglāk sākas asiņošana vai rodas zilumi);
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte;
- pazemināts kālija līmenis asinīs; samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās; galvassāpes; reibonis;
- elpas trūkums; klepus;
- caureja; slikta dūša; vemšana; sāpes vēderā; aizcietējums;
- ādas izsitumi; matu izkrišana; nieze;
- sāpes muskuļos un kaulos; locītavu sāpes;
- noguruma sajūta; neparasts nogurums vai vājums; drudzis; pietūkums;
- paaugstināts aknu enzīma alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs; paaugstināts aknu enzīma aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija;
- balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanās ar drudzi; samazināts balto asins šūnu (leukocītu, limfocītu) skaits asinīs;
- ar zāļu infūziju saistīta reakcija;
- vājāka virsnieru hormonu sekrēcija; pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris; vairogdziedzera iekaisums;
- pazemināts nātrijs vai kalcija līmenis asinīs;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sausa acs;
- sirds ritma patoloģijas;
- augsts asinsspiediens;
- plaušu iekaisums;
- zarnu iekaisums; kuņģa iekaisums; sausa mute
- aknu iekaisums;
- sarkani, piepacelti ādas izsitumi, dažreiz ar čūlām; ādas iekaisums; pinnēm līdzīgi ādas bojājumi; sausa, niezoša āda;
- muskuļu sāpes, smeldze vai jutīgums; sāpes rokās vai kājās; locītavu sāpes ar pietūkumu;
- pēkšņi nieru bojājumi;
- gripai līdzīga slimība; drebuļi;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs; paaugstināts aknu enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs; patoloģiski nieru darbības analīžu rezultāti; paaugstināts kalcija līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- iekaisuma atbilde pret sarkanajām asinīm šūnām; palielināts balto asinīm šūnu (eozinofilo leukocītu) skaits asinīs;
- hipofīzes, kas atrodas pie smadzeņu pamatnes, iekaisums;
- 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze;
- smadzeņu iekaisums, kam var būt tādi simptomi kā apjukums, drudzis, atmiņas traucējumi vai krampji (encefalīts); krampji; enerģijas trūkums;
- acu iekaisums, acu sāpes, kairinājums, nieze vai apsārtums, diskomforta sajūta attiecībā uz gaismu; plankumi acu priekšā;
- sirds muskuļa iekaisums ar tādiem simptomiem kā elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, noguruma sajūta vai sāpes krūtīs (miokardīts); sirds apvalka iekaisums ar tādiem simptomiem kā sāpes krūtīs, elpas trūkums vai noguruma sajūta (perikardīts); šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- asinsvadu iekaisums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums; čūla, kas attīstās kuņģa vai tievās zarnas augšējās daļas gļotādā;
- sabiezējuši, dažreiz zvīņaini ādas veidojumi; krāsu zaudējuši ādas laukumi; nelieli ādas izciļņi, sabiezējumi vai čūlas;
- cīpslu apvalku iekaisums;
- nieru iekaisums; urīnpūšļa iekaisums, kura iespējamās izpausmes ir bieža un /vai sāpīga urinēšana, nepieciešamība urinēt, asiņu klātbūtne urīnā, sāpes vai spiediena sajūta vēdera lejasdaļā;
- paaugstināts amilāzes, enzīma, kas noārda cieti, līmenis.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- iekaisīga reakcija uz trombocītiem;
- imūnsistēmas darbības traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu, acis un /vai limfmezglus (sarkoidoze);
- pavājināta epitēliju kermenīšu darbība, kas var izpausties kā muskuļu krampji vai spazmas, nogurums un vājums;
- stāvoklis, kura gadījumā muskuļi kļūst vājāki un ātrāk nogurst; īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un ekstremitāšu paralīzi (Gijēna-Barē sindroms); sāpes, nejutīgums, roku vai kāju tirpšana vai vājums; urīnpūšļa vai zarnu trakta darbības traucējumi, tajā skaitā biežāka urinēšanas nepieciešamība, urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi un aizcietējums (mielīts); redzes nerva tūska, kas var izraisīt vienas vai abu acu redzes zudumu, sāpes acu kustību laikā un/vai krāsu redzes zudums (redzes nerva iekaisums); muguras un galvas smadzeņu apvalku iekaisums, kas var izpausties kā kakla stīvums, galvassāpes, drudzis, acu jutīgums pret gaismu, slikta dūša vai vemšana (meningīts);
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja); tievo zarnu perforācija; celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā);
- žultsvadu iekaisums;
- nieze, ādas pūslīšu veidošanās, lobīšanās vai iekaisums un /vai mutes dobuma, deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādas čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms); jutīgi, sarkani izciļņi zem ādas; matu krāsas pārmaiņas;
- slimība, kuras gadījumā imūnsistēma uzbrūk šķidrumus, piemēram, asaras un siekalas, sekretējošiem dziedzeriem (Šēgrena sindroms).

Pembrolizumaba un aksitiniba vai lenvatiniba kombinācijas klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcijas (biežāka urinēšana un sāpes urinēšanas laikā);
- eritrocītu skaita samazināšanās;
- mazāka vairogdziedzera aktivitāte;
- samazināta izsalkuma sajūta;
- galvassāpes; garšas sajūtas pārmaiņas;
- augsts asinsspiediens;

- elpas trūkums; klepus;
- caureja; sāpes vēderā; slikta dūša; vemšana; aizcietējums;
- ādas izsitumi; nieze;
- locītavu sāpes; muskuļu un kaulu sāpes; muskuļu sāpes, sāpes vai jutīgums; roku vai kāju sāpes;
- noguruma sajūta; neparasts nogurums vai vājums; tūska; drudzis;
- paaugstināts lipāzes (enzīma, kas noārda taukvielas) līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs; nieru darbības analīžu rezultātu novirzes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija;
- mazāks balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu, limfocītu, leukocītu) skaits; mazāks trombocītu skaits (var palielināties zilumu rašanās vai asiņošanas iespējamība);
- zāļu infūzijas izraisītas reakcijas;
- vājāka virsnieru dziedzeru hormonu sekrēcija; palielināta vairogdziedzeru aktivitāte; vairogdziedzeru iekaisums;
- pazemināts nātrijs, kālijs vai kalcija līmenis asinīs;
- miega traucējumi;
- reibonis; nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās; enerģijas trūkums;
- sausa acs;
- sirds ritma novirzes;
- plaušu iekaisums;
- zarnu iekaisums; aizkuņģa dziedzeru iekaisums; kuņģa iekaisums; sausa mute;
- aknu iekaisums;
- sarkani reljefi izsitumi, dažkārt kopā ar pūslīšiem uz ādas; ādas iekaisums; ādas sausums; aknei līdzīgi ādas bojājumi; matu izkrišana;
- locītavu sāpes kopā ar tūsku;
- nieru iekaisums;
- gripai līdzīga slimība; drebuļi;
- paaugstināts amilāzes (enzīma, kas noārda cieti) līmenis; paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs; paaugstināts aknu enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs; paaugstināts kalcija līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- palielināts leukocītu (eozinofilo) skaits asinīs;
- hipofīzes (dziedzeris smadzeņu pamatnē) iekaisums;
- 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze;
- stāvoklis, kam raksturīgs muskuļu vājums un nogurdināmība; smadzeņu iekaisums, kas var izpausties kā apjukums, drudzis, atmiņas traucējumi vai krampji (encefalīts);
- acu iekaisums, acu sāpes, kairinājums, nieze vai apsārtums, diskomforta sajūta attiecībā uz gaismu; plankumi acu priekšā;
- sirds muskuļa iekaisums ar tādiem simptomiem kā elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, noguruma sajūta vai sāpes krūškurvī (miokardīts); šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- asinsvadu iekaisums;
- kuņģa vai tievo zarnu augšdaļas gļotādas čūlas;
- ādas sausums un nieze; ādas sabiezēšana, dažkārt kopā ar zvīņošanu, ādas augšana; ādas laukumi bez pigmentācijas; sīki ādas izciļņi, sabiezējumi vai čūlas; matu krāsas pārmaiņas;
- locītavu cīpslu apvalku iekaisums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pavājināta epitēliju kermenīšu darbība, kas var izpausties kā muskuļu krampji vai spazmas, nogurums un vājums;
- redzes nerva tūska, kas var izraisīt vienas vai abu acu redzes zudumu, sāpes acu kustību laikā un/vai krāsu redzes zudumu (redzes nerva iekaisums);
- tievo zarnu perforācija;

- nieze, ādas pūslīšu veidošanās, lobīšanās vai iekaisums un (vai) mutes dobuma, deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādas čūlas (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms);
- slimība, kuras gadījumā imūnsistēma uzbrūk šķidrumus, piemēram, asaras un siekalas, sekretējošiem dziedzeriem (Šēgrena sindroms);
- urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, neatliekamai nepieciešamībai urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā.

Citas ziņotās blakusparādības, kuru biežums nav zināms (nav iespējams noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja); celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Kad KEYTRUDA lieto kombinācijā ar enfortumaba vedotīnu, izsitumi rodas biežāk nekā tad, kad lieto tikai KEYTRUDA.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KEYTRUDA

Neatvērts flakons

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc infūzijas sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 42 dienām 2 °C – 8 °C vai 23 °C – 27 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un izlietošanas laikam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 7 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 12 stundām istabas temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pirms lietošanas flakoniem un/vai intravenoziem maisījumiem jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, ja tie tiek uzglabāti ledusskapī.

Neglabājiet neizlietoto infūzijas šķīdumu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur KEYTRUDA

Aktīvā viela ir pembrolizumabs.

Viens 4 ml flakons satur 100 mg pembrolizumaba.

Katrs ml koncentrāta satur 25 mg pembrolizumaba.

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

KEYTRUDA ārējais izskats un iepakojums

KEYTRUDA ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, pH 5,2 – 5,8.

Tas ir pieejams iepakojumā, kas satur vienu vai divus stikla flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Ražotājs

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Beļģija

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 27802 47

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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)
cyprus_info@merck.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@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Infūzijas sagatavošana un ievadīšana

- Nekratiet flakonu.
- Ļaujiet flakonom sasilt līdz istabas temperatūrai (25 °C vai zemākai temperatūrai).
- Pirms atšķaidīšanas šķidruma flakons var atrasties ārpus ledusskapja (25 °C vai zemākā temperatūrā) līdz 24 stundām ilgi.
- Parenterālās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums. Ja novērojat daļiņas, flakonu iznīciniet.
- No flakona ievelciet nepieciešamo koncentrāta tilpumu līdz 4 ml (100 mg) un pārlejiet infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1 līdz 10 mg/ml. Katrā flakonā ir virspildījums 0,25 ml (kopējais šķidruma daudzums flakonā ir 4,25 ml), lai iegūtu 4 ml koncentrāta. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu viegli apgriežot.
- Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 42 dienām 2 °C – 8 °C vai 23 °C – 27 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un izlietošanas laikam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 7 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 12 stundām istabas temperatūrā, ja vien atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pirms lietošanas flakoniem un/vai intravenoziem maisiņiem jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, ja tie tiek uzglabāti ledusskapī. Atšķaidītajā šķīdumā var būt redzamas caurspīdīgas līdz baltas olbaltumvielu daļiņas. Ievadiet infūzijas šķīdumu intravenozi 30 minūšu laikā, lietojot sterilu, aseptisku, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 – 5 mikronu pievienojamo vai sistēmā iestrādātu filtru.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūzijas sistēmu.
- KEYTRUDA ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Iznīciniet neizlietoto zāļu daļu, kas atlikusi flakonā.

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.