

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed ta' 4 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.

Pembrolizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat kontra mewt iprogrammat taċ-ċellula-1 (PD-1-*programmed cell death-1*) (isotip IgG4/kappa b' modifikazzjoni fis-sekwenza biex tistabilizza fiż-żona Fc) magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' konċentrat.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara sa ftit tkangi, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2 – 5.8.

4. TAGħRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma avvanzata (li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew li hija metastatika).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC jew III u li saritilhom operazzjoni bi tneħħija sħiħa tat-tumur (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC - non-small cell lung carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu bħala trattament addizzjonali mogħti qabel, u li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali, huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li tista' titneħħa b'operazzjoni f'adulti li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza wara tneħħija kompluta b'operazzjoni u kimoterapija abbażi tal-platinum (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat bħala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'puntegġ ta' proporzjon tat-tumur (TPS - *tumour proportion score*) ta' $\geq 50\%$ mingħajr tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum, huwa indikat b'hala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar mhux skwamuża metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom ma jkunux pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew nab-paclitaxel, huwa indikat b'hala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar skwamuża metastatika fl-adulti.

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar avvanzata lokali jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta' $\geq 1\%$ u li jkunu rċiew mill-inqas skeda waħda ta' kimoterapija qabel. Pazjenti b'tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK għandhom ukoll ikunu rċiew terapija mmirata qabel ma jirċievu KEYTRUDA.

Mesoteljoma plewrali malinna (MPM - *malignant pleural mesothelioma*)

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum, huwa indikat b'hala t-trattament preferut ta' adulti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojde li ma tistax titneħħa b'operazzjoni.

Linfoma klassika ta' Hodgkin (cHL - *classical Hodgkin lymphoma*)

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età ta' 3 snin u aktar b'linfoma klassika ta' Hodgkin li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament, li ma hadimx fuqhom trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT - *autologous stem cell transplant*) jew wara mill-anqas żewġ terapiji preċedenti meta ASCT ma tkunx għażla ta' trattament.

Karċinoma uroteljali

KEYTRUDA, flimkien ma' enfortumab vedotin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni fl-adulti.

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li jkunu rċiew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li mhumieq eligibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'puntegġ pożittiv ikkombinat (CPS - *combined positive score*) ≥ 10 (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq (HNSCC - *head and neck squamous cell carcinoma*)

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni b'hala trattament addizzjonali mogħti qabel, li jitkompla b'hala trattament addizzjonali flimkien ma' terapija bir-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru u mbagħad b'hala monoterapija f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA b'hala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija bi platinum u 5-fluorouracil (5-FU), huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq metastatika jew rikurrenti li ma tistax titneħħa b'operazzjoni f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA b'hala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq rikurrenti jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta' $\geq 50\%$ u li tiprogressa waqt jew wara kimoterapija li jkun fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC - Renal Cell Carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien ma' axitinib, huwa indikat bħala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat bħala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali b'żieda fir-riskju ta' rikorrenza wara tnehhija ta' kilwa jew parti minn kilwa b'operazzjoni, jew wara tnehhija b'operazzjoni ta' kilwa jew parti minn kilwa u tnehhija ta' leżjonijiet metastatiċi (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

Kanċers b'instabilità mikrosatellita metastatika (MSI-H metastatic microsatellite instability) jew b'nuqqas ta' tiswiġja tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient)

Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum (CRC, colorectal cancer)

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għal adulti b'kanċer MSI-H jew dMMR tal-musrana l-kbira jew tar-rektum fl-ambjenti li ġejjin:

- bħala trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer metastatiku tal-musrana l-kbira u r-rektum;
- għat-trattament ta' kanċer tal-musrana l-kbira u tar-rektum li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku wara terapija ta' kombinazzjoni abbażi ta' fluoropyrimidine;

Kanċers li mhumix tal-musrana l-kbira u r-rektum

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tat-tumuri MSI-H jew dMMR li ġejjin f'adulti li jkollhom:

- karċinoma avvanzata jew rikorrenti tal-endometriju, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent li mhumix kandidati għal operazzjoni jew radjazzjoni li tikkura;
- kanċer tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija wahda preċedenti.

Karċinoma tal-esofagu

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija abbażi ta' platinum u fluoropyrimidine, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-esofagu fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tas-sider negattiv tripplu (TNBC, Triple-negative breast cancer)

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija bħala trattament addizzjonali mogħti qabel, li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni, huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'kanċer tas-sider avvanzat lokali, jew negattiv tripplu fi stat bikri b'risku kbir ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija, huwa indikat għat-trattament ta' kanċer tas-sider negattiv tripplu rikorrenti lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 u li ma jkunx irċivew kimoterapija preċedenti għal mard metastatiku (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-endometriju (EC)

KEYTRUDA, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat b'hala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-endometriju primarja avvanzata jew rikorrenti f'adulti li huma kandidati għal terapija sistemika.

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-endometriju avvanzata jew rikorrenti f'adulti li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent u li ma jkunux kandidati għal operazzjoni li tikkura jew radjazzjoni.

Kanċer tal-ghonq tal-utru

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoradjuterapija (terapija bir-radjazzjoni b'raġġi esterni segwita minn brakiterapija), huwa indikat għat-trattament tal-kanċer tal-ghonq tal-utru avvanzat lokali ta' Stadju III-IVA skont il-klassifikazzjoni ta' FIGO 2014 f'adulti li ma jkunux irċevew terapija definitiva minn qabel.

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapjoja b'bevacizumab jew mingħajru, huwa indikat għat-trattament ta' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

Adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ, gastro-oesophageal junction)

KEYTRUDA, flimkien ma' trastuzumab, fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adenokarċinoma avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pożittiva għal HER2 fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adenokarċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika negattiva għal HER2 tal-istonku jew tal-*gastro-oesophageal junction* fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-passaġġ tal-bila (BTC)

KEYTRUDA, flimkien ma' gemcitabine u cisplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-passaġġ tal-bila fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pazjenti li jirċievu pembrolizumab taħt il-ġilda jistgħu jeqilbu għal pembrolizumab fil-vini bid-doża skedata li jmiss tagħhom. Pazjenti li jirċievu pembrolizumab fil-vini jistgħu jeqilbu għal pembrolizumab taħt il-ġilda bid-doża skedata li jmiss tagħhom.

Ittestjar għal PD-L1

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, 4.8 u 5.1).

Ittestjar għal MSI-H/dMMR

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-istat MSI-H/dMMR tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' KEYTRUDA fl-adulti hija 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Id-doża rakkomandata ta' KEYTRUDA bħala monoterapija f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin u aktar b'cHL jew pazjenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma hija 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem (bw, bodyweight) (sa massimu ta' 200 mg), kull 3 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Għal użu flimkien ma' mediċini oħra, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - Summary of Product Characteristics) tat-terapiji konkomitanti.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (u sat-tul ta' żmien massimu tat-terapija jekk dan ikun speċifikat għal indikazzjoni). Ġew osservati risponsi atipici (i.e., żieda temporanja fil-bidu fid-daqs tat-tumur jew leżjonijiet żgħar ġodda fl-ewwel ftit xhur segwiti minn tumur li jiċkien). Huwa rrakkomandat li għall-pazjenti li huma stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda, tkompli t-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda tiġi kkonfermata.

Għat-trattament addizzjonali ta' melanoma, NSCLC, jew RCC, KEYTRUDA għandu jingħata sakemm il-marda terġa' titfaċċa mill-ġdid, ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal tul ta' żmien sa sena.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 4 dożi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 2 dożi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bħala monoterapija għal 13-il doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 7 dożi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jesperjenzaw progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel bħala monoterapija għal 2 dożi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew doża waħda ta' 400 mg jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA flimkien mar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru għal 3 dożi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 2 dożi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat segwit minn KEYTRUDA bħala monoterapija għal 12-il doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 6 dożi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jesperjenzaw progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel bħala monoterapija m'għandhomx jingħataw KEYTRUDA flimkien mar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru bħala trattament addizzjonali.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' TNBC, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 8 dożi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 4 dożi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-

marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bħala monoterapija għal 9 doži ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 5 doži ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jkollhom progressjoni li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

Għal kanċer tal-ġhonq tal-utru avvanzat lokali, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA flimkien ma' kimoradjuterapija, segwiti minn KEYTRUDA bħala monoterapija. KEYTRUDA jista' jingħataw jew bħala 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar.

Dewmien fl-ġhoti jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA. KEYTRUDA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew għalkollox biex jiġu mmanigġjati reazzjonijiet avversi kif deskritt fit-Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fit-trattament rakkomandati għall-KEYTRUDA

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni	Severità	Modifika fit-trattament
Pulmonite	Grad 2	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Gradi 3 jew 4, jew Grad 2 rikurrenti	Waqqfu għalkollox
Kolite	Gradi 2 jew 3	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqfu għalkollox
Nefrite	Grad 2 bi kreatinina > 1.5 sa ≤ 3 darbjet iktar mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - <i>upper limit of normal</i>)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad ≥ 3 bi kreatinina > 3 darbjet iktar mill-ULN	Waqqfu għalkollox
Endokrinopatiji	Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite ta' Grad 2	Tagħtix it-trattament sakemm jiġu kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni
	Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Gradi 3 jew 4 Dijabete tat-tip 1 assoċjata ma' ipergliċemija ta' Grad ≥ 3 (glukosju > 250 mg/dL jew > 13.9 mmol/L) jew assoċjata ma' ketoacidoži Ipertirojdzmu ta' Grad ≥ 3	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1* Għall-pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li jitjiebu għal Grad 2 jew inqas u huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab wara t-tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn tal-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni	Severità	Modifika fit-trattament
	Ipotirojdiżmu	L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmanigġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament.
Epatite NOTA: għall-pazjenti b'RCC ittrattati b' pembrolizumab flimkien ma' axitinib li jkollhom żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, ara l-linji gwida dwar l-għoti tad-doża wara din it-tabella.	Grad 2 b'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3 sa 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 1.5 sa 3 darbiet oġhla mill-ULN	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad ≥ 3 b'AST jew ALT > 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 3 darbiet oġhla mill-ULN	Waqqu għalkollox
	F'każ ta' metastasi fil-fwied b'livell għoli ta' AST jew ALT ta' Grad 2 mil-linja bażi, epatite b'żidiet ≥ 50% fl-AST jew l-ALT u li ddum ≥ 1 ġimgħa	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet fil-gilda	Grad 3 jew suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - <i>Stevens-Johnson syndrome</i>) jew nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew konferma ta' SJS jew TEN	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni	Abbażi tas-severità u t-tip ta' reazzjoni (Grad 2 jew Grad 3)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Mijokardite ta' Gradi 3 jew 4 Enċefalite ta' Gradi 3 jew 4 Sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4	Waqqu għalkollox
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni	Gradi 3 jew 4	Waqqu għalkollox

Nota: il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Jekk tossiċità marbuta mat-trattament ma tirkuprawx għal Gradi 0-1 fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA, jew jekk id-doża tal-kortikosterojd ma tistax titnaqqas għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum fi żmien 12-il ġimgħa, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf għalkollox.

Is-sigurtà li tinbeda terapija b'pembrolizumab mill-ġdid f'pazjenti li kellhom mijokardite preċedenti medjata mis-sistema immuni mhijiex magħrufa.

KEYTRUDA, bħala monoterapija jew bħala terapija kombinata, għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni ta' Grad 4 jew ta' Grad 3 rikurrenti, sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor f'Tabella 1.

Għal tossiċità ematoloġika ta' Grad 4, fil-pazjenti biss li għandhom cHL, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.

KEYTRUDA flimkien ma' axitinib f'RCC

Għal pazjenti b'RCC ittrattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib, ara l-SmPC dwar l-għoti tad-doża ta' axitinib. Meta jintuża flimkien ma' pembrolizumab, tista' titqies żieda fid-doża ta' axitinib aktar mid-doża tal-bidu ta' 5 mg f'intervalli ta' sitt ġimgħat jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

Għal židiet fl-enzimi tal-fwied, f'pazjenti b'RCC li jkunu qed jiġu trattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib:

- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu ≥ 3 drabi aktar mill-ULN iżda < 10 drabi mill-ULN mingħajr bilirubin totali ≥ 2 drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1. Tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi. Tista' titqies l-introduzzjoni mill-ġdid ta' mediċina waħda jew introduzzjoni sekwenzjali mill-ġdid taż-żewġ mediċini wara l-irkupru. Jekk tkun qed tintroduċi axitinib mill-ġdid, jista' jitqies tnaqqis fid-doża skont l-SmPC ta' axitinib.
- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu ≥ 10 drabi aktar mill-ULN jew > 3 drabi aktar mill-ULN b'bilirubin totali ≥ 2 drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti u tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi.

KEYTRUDA flimkien ma' lenvatinib

Meta jintuża flimkien ma' lenvatinib, waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma għandhom jitwaqqfu skont kif ikun xieraq. Lenvatinib għandu jitwaqqaf b'mod temporanju, titnaqqas id-doża, jew jitwaqqaf għalkollox skont l-istruzzjonijiet fl-SmPC ta' lenvatinib għall-kombinazzjoni ma' pembrolizumab. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA.

Pazjenti trattati b'KEYTRUDA għandhom jingħataw il-kard għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' KEYTRUDA (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti ta' ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. KEYTRUDA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. KEYTRUDA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA fit-tfal b'età taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati hlief f'pazjenti pedjatriki b'melanoma jew cHL. Data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketta tal-kunjett biex taċċerta ruhek li tkun qed tithejja u tingħata l-formulazzjoni t-tajba (għol-vini jew taħt il-ġilda) lill-pazjent kif preskritt, biex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni.

KEYTRUDA konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa għal użu għal għol-vini biss.

KEYTRUDA konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni mhuwiex mahsub għal għoti taħt il-ġilda. KEYTRUDA konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jingħata permezz ta' infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta. KEYTRUDA formulazzjoni fil-vini m'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta jew injezzjoni f'daqqa.

KEYTRUDA konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jintuża minflok pembrolizumab għal użu taħt il-ġilda jew jiġi sostitwit bih minhabba li għandhom dożaġġi rakkomandati differenti u rotot differenti mnejn jingħataw.

Meta KEYTRUDA jingħata bħala parti minn kombinazzjoni ma' kimoterapija fil-vini, KEYTRUDA għandu jingħata l-ewwel.

Meta KEYTRUDA jingħata bħala parti minn kombinazzjoni ma' enfortumab vedotin, KEYTRUDA għandu jingħata wara enfortumab vedotin meta jingħata fl-istess jum.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandu jitniżżel b'mod ċar.

Stima tal-istat ta' PD-L1

Meta wieħed jistma l-istat ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tingħażel metodoloġija validata tajjeb u robusta biex jitnaqqsu d-determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni, inklużi każijiet severi u fatali, seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li seħħew waqt it-trattament b'pembrolizumab kienu reversibbli u mmanigġjati b'interruzzjonijiet ta' pembrolizumab, għoti ta' kortikosteroidi u/jew kura ta' sostenn. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni seħħew ukoll wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem jistgħu jseħħu fl-istess hin.

Għal reazzjonijiet avversi susspettati li huma medjati mis-sistema immuni, għandu jiġi aċċertat li jkun hemm valutazzjoni suffiċjenti biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi. Malli titjeb għal $\text{Grad} \leq 1$, għandu jinbeda t-tnaqqis bil-ftit il-ftit tal-kortikosteroidi li jkompli u jspiċċa għal xejn fuq perjodu ta' mill-inqas xahar. Abbażi ta' *data* limitata minn studji kliniċi f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mis-sistema immuni ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu tal-kortikosteroidi, jista' jitqies l-għoti ta' immunosoppressanti sistemici oħra.

Pembrolizumab jista' jinbeda mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\text{Grad} \leq 1$ u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal ≤ 10 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' $\text{Grad} 3$ li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe tossiċità ta' $\text{Grad} 4$ minn reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni, hlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti b'mard awtoimmuni diġà eżistenti (AID, *pre-existing autoimmune disease*), *data* minn studji ta' osservazzjoni tissuġġerixxi li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni wara terapija bl-inibitur checkpoint għall-kontroll tas-sistema immuni jista' jidded meta mqabbel mar-riskju f'pazjenti mingħajr AID diġà eżistenti. Barra minn hekk, sintomi tal-AID sottostanti kienu frekwenti, iżda l-maġġoranza kienu hfief u setgħu jiġu mmanigġjati.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata pulmonite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Pulmonite ssuspettata, għandha tiġi kkonfermata bi xbihat radjografici u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad ≥ 2 (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħataw f'pulmonite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'pulmonite ta' Grad 3, Grad 4 jew pulmonite ta' Grad 2 rikurrenti (ara sezzjoni 4.2).

Kolite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata kolite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad ≥ 2 (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħataw f'kolite ta' Grad 2 jew Grad 3, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'kolite ta' Grad 4 jew kolite rikurrenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.2). Għandu jitqies r-riskju possibbli ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata epatite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied (fil-bidu tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u kif ikun indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sintomi ta' epatite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (doża tal-bidu ta' 0.5-1 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad 2) u 1-2 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad ≥ 3) prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn) u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-enzimi tal-fwied, pembrolizumab m'għandux jingħataw jew għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata nefrite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi, u kawżi oħra ta' funzjoni hażina tal-kliwi għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għal każijiet ta' Grad ≥ 2 jew aktar (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn), u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-kreatinina, pembrolizumab m'għandux jingħataw f'nefrite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'nefrite ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

Endokrinopatiji severi, inkluż insuffiċjenza tal-glandoli adrenali, ipofisite, dijabete mellitus tat-tip 1, ketoacidożi tad-dijabete, ipotiroidiżmu, u ipertiroidiżmu ġew osservati bi trattament b'pembrolizumab.

Tista' tkun meħtieġa terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni.

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (primarja u sekondarja) ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Ġiet irrappurtata wkoll ipofisite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite (inkluż ipopitwitarizmu) u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw biex tiġi ttrattata l-insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u sostituzzjoni tal-ormoni oħra għandha tingħata kif indikat b'mod kliniku. Pembrolizumab m'għandux jingħataw għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite ta' Grad 2 sakemm l-avveniment jiġi kkontrollat b'sostituzzjoni tal-ormoni. Pembrolizumab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew għalkollox għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Gradi 3 jew 4. It-tkomplija ta' pembrolizumab tista' titqies wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun meħtieġ. (ara sezzjoni 4.2). Il-funzjoni tal-glandola pitwitarja u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Ġiet irrappurtata dijabete mellitus tat-Tip 1, inkluż ketoaċidożi tad-dijabete, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal ipergliċemija jew sinjali u sintomi oħra tad-dijabete. L-insulina għandha tingħata għal dijabete tat-tip 1, u pembrolizumab m'għandux jingħata f'każijiet ta' dijabete tat-tip 1 assoċjati ma' ipergliċemija ta' $\text{Grad} > 3$ jew ketoaċidożi sakemm jinkiseb kontroll metaboliku (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojde, inkluż ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab li jistgħu jseħħu fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament. Ipotirojdiżmu jiġi rrappurtat aktar frekwenti f'pazjenti b'HNSCC b'terapija preċedenti bir-rad jazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojde (fil-bidu tat-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament u kif indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sinjali u sintomi kliniċi ta' disturbi tat-tirojde. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmaniġġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi mmaniġġjat abbażi tas-sintomi. Pembrolizumab m'għandux jingħata f'ipertirojdiżmu ta' $\text{Grad} \geq 3$ sakemm ikun hemm irkupru għal $\text{Grad} \leq 1$. Il-funzjoni tat-tirojde u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Għal pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li tjiebu għal Grad 2 jew inqas u li huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab, wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun meħtieġ. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet severi fil-ġilda ssuspettati u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Abbażi tal-qawwa tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal reazzjonijiet ta' Grad 3 fil-ġilda sakemm ikun hemm irkupru għal $\text{Grad} \leq 1$ jew għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet fil-ġilda ta' Grad 4, u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS – *Stevens-Johnson syndrome*) u nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - *toxic epidermal necrolysis*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Meta jkun hemm suspett ta' SJS jew TEN, pembrolizumab m'għandux jingħata u l-pazjent għandu jiġi riferut f'qasam speċjalizzat għal evalwazzjoni u trattament. Jekk tiġi kkonfermata SJS jew TEN, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Għandha tintuża kawtela meta jitqies l-użu ta' pembrolizumab f'pazjent li jkun diġà ġarrab reazzjoni avversa severa jew ta' theddida għall-ħajja fil-ġilda bi trattament qabel b'sustanzi immunostimolatorji oħra kontra l-kanċer.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali medjati mis-sistema immuni, sinifikanti b'mod kliniku, li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi jew mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq: uveite, artrite, mijosite, mijokardite, pankreatite, sindrome ta' Guillain-Barré, sindromu mijasteniku, anemija emolitika, sarkojdożi, enċefalite, mijelite, vaskulite, kolangite li tisklerotizza, gastrite, ċistite mhux infettiva u ipoparatiroidiżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Abbażi tas-severità u t-tip tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal avvenimenti ta' Grad 2 jew Grad 3 u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi.

Pembrolizumab jista' jinbeda mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\text{Grad} \leq 1$ u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal ≤ 10 mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 3 li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 4.

Għal mijokardite, enċefalite jew is-sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet avversari mabuta ma' trapjant

Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu

F'sitwazzjonijiet wara t-tqeghid fis-suq ġie rrapportat rifjut ta' trapjant ta' organu solidu f'pazjenti li kienu ngħataw trattament b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'pembrolizumab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jkunu rċewew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab kontra r-riskju tal-possibiltà ta' rifjut ta' organu.

Komplikazzjonijiet ta' Trapjant Ematopoetiku ta' Ċelluli Stem (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant) alloġenejku

HSCT alloġenejku wara t-trattament b'pembrolizumab
Każijiet ta' marda tal-graft kontra l-persuna li tirċiviha (GVHD - *graft-versus-host-disease*) u marda okklussiva tal-vini (VOD - *veno-occlusive disease*) epatiċi ġew osservati f'pazjenti b'cHL li kien qed isir ilhom HSCT alloġenejku wara esponiment preċedenti għal pembrolizumab. Sakemm issir disponibbli aktar *data*, il-benefiċċji possibbli ta' HSCT u ż-żieda li jista' jkun hemm fir-riskju ta' komplikazzjonijiet marbuta mat-trapjant għandhom jitqiesu b'attenzjoni skont il-każ (ara sezzjoni 4.8).

HSCT alloġenejku qabel it-trattament b'pembrolizumab

F'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku, ġew irrappurtati GVHD akuta, inkluż GVHD fatali, wara trattament b'pembrolizumab. Pazjenti li kellhom GVHD wara l-proċedura tat-trapjant tagħhom jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' GVHD wara trattament b'pembrolizumab. Qis il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab versus ir-riskju tal-possibiltà ta' GVHD f'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet severi marbuta mal-infużjoni, inklużi sensittività eċċessiva u anafilassi, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Għal reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 3 jew 4, l-infużjoni għandha titwaqqaf u pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti b'reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 1 jew 2 jistgħu jkomplu jirċievu pembrolizumab b'monitoraġġ mill-qrib; tista' titqies premedikazzjoni b'medicina kontra d-deni u b'antiistamina.

L-użu ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija

Pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti ≥ 75 sena wara li titqies b'attenzjoni l-possibiltà tal-benefiċċju u r-riskju fuq bażi individwali (ara sezzjoni 5.1).

Prekawzzjonijiet speċifiċi għall-marda

L-użu ta' pembrolizumab f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li jkunu rċievew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum

It-tobba għandhom iqisu l-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel ma jibdew it-trattament f'pazjenti b'fatturi pronjostiċi inferjuri u/jew mard aggressiv. Fil-karċinoma uroteljali, ġie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien xahrejn b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Il-fatturi assoċjati ma' mwiet bikrija kienu marda progressiva mghaġġla waqt terapija preċedenti bil-platinum u metastasi fil-fwied.

L-użu ta' pembrolizumab f'pazjenti b'karċinoma uroteljali għall-pazjenti li huma meqjusa li mhumix eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10

Il-karatteristiċi fil-linja bażi u pronjostiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju ta' KEYNOTE-052 kienu jinkludu proporzjon ta' pazjenti eliġibbli għal kombinazzjoni abbażi ta' carboplatin, li għalihom

il-benefiċċju għe stmat fi studju komparattiv (KEYNOTE-361). F'KEYNOTE-361, għe osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 6 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b' monoterapija b' pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku jew fatturi speċifiċi assoċjati ma' mwiet bikrija. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li jkunu meqjusa eligibbli għal kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. KEYNOTE-052 inkluda wkoll pazjenti eligibbli għal monokimoterapija, li għalihom l-ebda *data* dwar l-għażla arbitrarja ma kienet disponibbli. Barra minn hekk, mhux disponibbli *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti aktar dgħajfa (eż., stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 3) meqjusa li mhumiex eligibbli għall-kimoterapija. Fin-nuqqas ta' din id-*data*, pembrolizumab għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni wara li jitqiesu b'attenzjoni r-riskji u l-benefiċċji li jista' jkun hemm fuq bażi individwali.

L-użu ta' pembrolizumab bħala t-trattament preferut għall-pazjenti b'NSCLC

B'mod ġenerali, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għal terapija kombinata ma' pembrolizumab hija osservata li hija oghla milli għal monoterapija b' pembrolizumab jew kimoterapija waħedha, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' kimoterapija ma' monoterapija b' pembrolizumab mhuwiex disponibbli.

It-tobba għandhom iqisu il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f'pazjenti li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel li jkollhom NSCLC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1.

F'KEYNOTE-042, għe osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 4 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b' monoterapija b' pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament tal-ewwel għażla għall-pazjenti b'HNSCC

B'mod ġenerali, il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal terapija ta' kombinazzjoni b' pembrolizumab hija osservata li tkun aktar milli għal monoterapija b' pembrolizumab jew kimoterapija waħedhom, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba għandhom iqisu l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'HNSCC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament ta' pazjenti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avanzata jew rikorrenti tal-endometriju

Mhuwiex disponibbli tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' lenvatinib ma' monoterapija b' pembrolizumab. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet disponibbli ta' trattament (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib) qabel jinbeda t-trattament f'pazjenti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avanzata jew rikorrenti tal-endometriju.

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma

Ġiet osservata tendenza ġenerali ta' zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi u serji f'pazjenti ≥ 75 sena. *Data* dwar sigurtà ta' pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali ta' melanoma f'pazjenti ≥ 75 sena hija limitata.

L-użu ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC

Meta pembrolizumab jingħata ma' axitinib, ġew irrappurtati frekwenzi oghla aktar milli mistenni ta' zieda fil-livelli tal-ALT u l-AST ta' Gradi 3 u 4 f'pazjenti b'RCC avanzata (ara sezzjoni 4.8). L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-trattament u kull tant żmien matul it-trattament kollu. Jista' jitqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-enzimi tal-fwied meta mqabbel ma' meta

l-mediċini jintużaw f' monoterapija. Għandhom jiġu segwiti linji gwida għall-immaniġġjar mediku għaž-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC ta' axitinib).

L-użu ta' pembrolizumab bħala trattament tal-ewwel għažla f'pazjenti b' CRC MSI-H/dMMR

F'KEYNOTE-177, ir-rati ta' periklu għal avvenimenti ta' sopravivenza globali kienu akbar għal pembrolizumab meta mqabbel ma' kimoterapija għall-ewwel 4 xhur ta' trattament, segwiti minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul għal pembrolizumab (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab bħala trattament tal-ewwel għažla f'pazjenti b' BTC

Il-kolanġite u l-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila mhumx rari f'pazjenti b' BTC. Avvenimenti tal-kolanġite ġew irrappurtati f'KEYNOTE-966 fiż-żewġ gruppi ta' trattament (11.2% [n=59] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u 10.3% [n=55] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija). F'KEYNOTE-966, pazjenti bi stents u tubi għall-ħruġ tal-likwidu tal-bila (n=74) kellhom riskju akbar ta' kolanġite u infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila (39.4% [n=13] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija vs. 29.3% [n=12] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija). Pazjenti b' BTC (speċjalment dawk bi stents tal-bila) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp tal-kolanġite jew ta' infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila qabel il-bidu tat-trattament u, b'mod regolari, wara dan.

Pazjenti li ġew esklużi mill-istudji kliniċi

Il-pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-studji kliniċi: metastasi attiva fis-CNS; ECOG PS ≥ 2 (hlief għal karċinoma uroteljali u RCC); pazjenti b' infezzjoni tal-HIV, tal-epatite B jew tal-epatite C (hlief BTC); mard awtoimmuni sistemiku attiv; mard tal-interstizju tal-pulmun; pulmonite preċedenti li tkun tehtieg terapija sistemika b' kortikosteroidi; bi storja ta' sensittività eċċessiva severa għal antikorp monoklonali ieħor; li kienu qed jirċievu terapija immunosoppressiva u bi storja ta' reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni minn trattament b' ipilimumab, ddefiniti bħala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun tehtieg trattament bil-kortikosteroidi (> 10 mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgħa. Pazjenti b' infezzjonijiet attivi ġew esklużi mill-istudji kliniċi u kienu jehtieġu li l-infezzjoni tagħhom tiġi ttrattata qabel ma jirċievu pembrolizumab. Il-pazjenti li kellhom infezzjonijiet attivi li seħħew waqt it-trattament b' pembrolizumab ġew immaniġġjati b' terapija medika xierqa. Pazjenti b' anormalitajiet tal-kliewi (kreatinina $> 1.5 \times$ ULN) jew tal-fwied (bilirubin $> 1.5 \times$ ULN, ALT, AST $> 2.5 \times$ ULN meta ma jkunx hemm metastasi fil-fwied) sinifikanti b' mod kliniku fil-linja bażi ġew esklużi mill-istudji kliniċi, għalhekk l-informazzjoni hija limitata f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi u b' indeboliment minn moderat sa sever tal-fwied.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA f' pazjenti b' melanoma fl-għajnejn (ara sezzjoni 5.1).

Wara li titqies b' attenzjoni l-possibbiltà ta' żieda fir-riskju, pembrolizumab jista' jintuża b' immaniġġjar mediku xieraq f' dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f' kull mL ta' konċentrat. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Kard għall-pazjent

It-tobba kollha li jordnaw KEYTRUDA b' riċetta għandhom ikunu jafu sewwa l-Linji Gwida ta' Informazzjoni u Ġestjoni għat-Tabib. It-tabib li jordnaw b' riċetta għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija b' KEYTRUDA mal-pazjent. Il-pazjent se jingħata l-kard għall-pazjent ma' kull riċetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali dwar interazzjonijiet tal-mediċina b' pembrolizumab. Minhabba li pembrolizumab jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu, ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet metabolici bejn il-mediċina u mediċini oħra.

Għandu jiġi evitat l-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel wiehed jibda pembrolizumab minhabba t-tfixkil li huma jistgħu jgħallqu fl-attività farmakodinamika u fl-effikaċja ta' pembrolizumab. Madankollu, wara li wiehed jibda pembrolizumab kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jiġu ttrattati reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premedikazzjoni, meta pembrolizumab jintuża flimkien mal-kimoterapija, bħala profilassi kontra r-rimettar u/jew biex itaffu reazzjonijiet avversi marbuta mal-kimoterapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'pembrolizumab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' pembrolizumab f'nisa tqal. Ma sarux studji ta' riproduzzjoni fl-animali b'pembrolizumab; madankollu, f'mudelli ta' tqala fil-ġrieden jew f'animali bħalhom l-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal-żieda fit-telf tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju possibbli, abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' pembrolizumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż żieda fir-rati ta' abort jew trabi li jitwiellu mejta. Immunoglobulini G4 tal-bniedem (IgG4 - *immunoglobulins G4*) huma magħrufa li jgħaddu minn ġol-plaċenta; għalhekk, minhabba li huwa IgG4, pembrolizumab għandu l-possibbiltà li jgħaddi mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Pembrolizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament b'pembrolizumab.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk pembrolizumab jintrehiex fil-ħalib tal-bniedem. Minhabba li huwa magħruf li l-antikorpi jistgħu jintrehew fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk wiehed iwaqqafx it-treddigh jew iwaqqafx pembrolizumab, meta tqis il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' terapija b'pembrolizumab għall-mara.

Fertilità

Mhemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti li jista' jkollu pembrolizumab fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi riproduttivi tax-xadini nisa u rġiel abbażi ta' studji ta' xahar u 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biexx issuq u thaddem magni

Pembrolizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex ssuq u thaddem magni. F'xi pazjenti ġew irrappurtati sturdament u gheja kbira wara l-għoti ta' pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Pembrolizumab huwa assoċjat b'mod l-aktar komuni ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. L-biċċa l-kbira ta' dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa jew twaqqif ta' pembrolizumab (ara "Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht). Il-frekwenzi inklużi taht u f'Tabella 2 huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati għall-medicina, irrispettivament mill-kawża li ddetermina l-investigatur.

Pembrolizumab f'monoterapija (ara sezzjoni 4.2)

Is-sigurtà ta' pembrolizumab bħala monoterapija ġiet ivvalutata f'7 631 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri u f'kull waħda minn erba' doži (2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 200 mg kull 3 ġimgħat, jew 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat) fi studji klinici. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 8.5 xhur (firxa: jum 1 sa 39 xahar) u l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti b'pembrolizumab kienu gheja (31%), dijarea (22%), u nawsja (20%). Il-maġġoranza

tar-reazzjonijiet avversi rapportati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni u reazzjonijiet avversi severi marbuta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4). L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni kienu 37% għall-Gradi kollha u 9% għall-Gradi 3-5 għall-monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali u 25% għall-Gradi kollha u 6% għall-Gradi 3-5 fl-ambjent metastatiku. Ma ġew identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi godda medjati mis-sistema immuni fl-ambjent ta' trattament addizzjonali.

Pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjażzjoni (RT, radiation therapy) jew kimoradjuterapija (CRT, chemoradiotherapy) (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' medicina oħra, qabel il-bidu tat-trattament irreferi għall-SmPC tal-komponenti rispettivi tat-terapija ta' kombinazzjoni.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, RT jew CRT ġiet evalwata f'6 695 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri li rċivew 200 mg, 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw pembrolizumab kull 3 ġimgħat, fi studji kliniċi. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu nawsjia (51%), anemija (50%), dijarea (35%), għeja (35%), stitikezza (32%), rimettar (27%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (26%), u tnaqqis fl-aptit (26%). Inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f'pazjenti b'NSCLC kienu 69% għal terapija ta' kombinazzjoni ma' pembrolizumab u 61% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'HNSCC kienu 80% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija jew RT b'kimoterapija jew mingħajrha), u 79% għal kimoterapija flimkien ma' cetuximab jew RT b'kimoterapija jew mingħajrha, f'pazjenti b'karċinoma tal-esofagu kienu 86% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 83% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'TNBC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u 77% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru kienu 77% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru jew flimkien ma' CRT) u 71% għal kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru, jew CRT waħidha, f'pazjenti b'kanċer tal-istonku kienu 74% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab) u 68% għal kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab, f'pazjenti b'karċinoma tal-passaġġ tal-bila kienu 85% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 84% għal kimoterapija waħidha, f'pazjenti b'EC kienu 59% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 46% għal kimoterapija waħidha u f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna kienu 44% għal terapija ta' kombinazzjoni ta' pembrolizumab u 30% għal kimoterapija waħidha.

Pembrolizumab flimkien ma' inibitur ta' tyrosine kinase (TKI - tyrosine kinase inhibitor) (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, irreferi għall-SmPC ta' axitinib jew lenvatinib qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' lenvatinib marbuta ma' RCC avanzata ara l-SmPC ta' Kisplyx u għal EC avanzata ara l-SmPC ta' Lenvima. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' axitinib għal livelli għolja ta' enzimi tal-fwied ara wkoll sezzjoni 4.4.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib f'RCC avanzata, u flimkien ma' lenvatinib f'EC avanzata ġiet evalwata f'total ta' 1 456 pazjent b'RCC avanzata jew EC avanzata li kienu qed jirċievu 200 mg pembrolizumab kull 3 ġimgħat ma' axitinib 5 mg darbtejn kuljum jew lenvatinib 20 mg darba kuljum fi studji kliniċi, skont kif kien xieraq. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu dijarea (58%), pressjoni għolja (54%), ipotirojdiżmu (46%), għeja (41%), tnaqqis fl-aptit (40%), nawsjia (40%), artralgja (30%), rimettar (28%), tnaqqis fil-piż (28%), disfonja (28%), uġiġh fl-addome (28%), proteinurja (27%), sindrom ta' eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qieġh tas-sieq (26%), raxx (26%), stomatite (25%), stitikezza (25%), uġiġh muskoluskelettriku (23%), uġiġh ta' ras (23%) u sogħla (21%). Reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f'pazjenti b'RCC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib u 71% għal sunitinib waħdu. F'pazjenti b'EC, reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 kienu 89% għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib u 73% għall-kimoterapija waħedha.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi ta' pembrolizumab bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija, RT jew CRT jew mediċini oħra kontra t-tumuri jew irrappurati minn użu ta' pembrolizumab wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-iktar serji mniżżlin l-ewwel. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b'pembrolizumab jew bil-komponenti ta' terapija ta' kombinazzjoni mogħtija wahedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti mediċinali mogħtija flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi bit-terapija ta' kombinazzjoni. Għal informazzjoni addizzjonali dwar sigurtà meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' mediċini oħra, irreferi għall-SmPC tal-komponenti tat-terapija rispettiva mogħtija flimkien miegħu.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab[†]

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni ħafna			infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Komuni	pulmonite	pulmonite	pulmonite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	anemija	anemija, newtopenija, tromboċitopenija	anemija
Komuni	tromboċitopenija, newtopenija, limfopenija	newtopenija bid-deni, lewkopenija, limfopenija	newtopenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija
Mhux komuni	lewkopenija, tromboċitopenija immuni, eosinofilja	anemija emolitika*, eosinofilja	eosinofilja
Rari	anemija emolitika*, limfoistjoċitozi emofagoċitika, aplażja pura taċ-ċelluli ħomor	tromboċitopenija immuni	
Disturbi fis-sistema immuni			
Komuni	reazzjoni relatata mal-infuzjoni*	reazzjoni relatata mal-infuzjoni*	reazzjoni relatata mal-infuzjoni*
Mhux komuni	sarkojdozi*		
Rari		sarkojdozi	
Mhux magħrufa	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu		
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Komuni ħafna	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu
Komuni	ipertiroidiżmu	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipertiroidiżmu*, tirojdite*	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipertiroidiżmu, tirojdite*
Mhux komuni	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipofisite*, tirojdite*	ipofisite*	ipofisite*

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-rad jazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Rari	ipoparatirojdiżmu	ipoparatirojdiżmu	ipoparatirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit	ipokalimja, tnaqqis fl-aptit	tnaqqis fl-aptit
Komuni	iponatremija, ipokalimja, ipokalcimja	iponatrimea, ipokalcimja	iponatremija, ipokalimja, ipokalcimja
Mhux komuni	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*
Disturbi psikjatriċi			
Komuni ħafna		insomnja	
Komuni	insomnja		insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni ħafna	uġiħ ta' ras	newropatija periferali, uġiħ ta' ras	uġiħ ta' ras, disgewżja
Komuni	sturdament, newropatija periferali, letargija, disgewżja	sturdament, disgewżja	sturdament, newropatija periferali letargija
Mhux komuni	sindrome mijasteniku*, epilessija	enċefalite*, epilessija, letargija	sindrome mijasteniku*, enċefalite*
Rari	sindrome ta' Guillain-Barré*, enċefalite*, newrite ottika, mijelite*, meningite (asettika)*	sindrome mijasteniku*, sindrome ta' Guillain-Barré*, mijelite, newrite ottika, meningite (asettika)	newrite ottika
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni	ghajnejn xotti	ghajnejn xotti	ghajnejn xotti
Mhux komuni	uveite*	uveite*	uveite*
Rari	sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada		sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada
Disturbi fil-qalb			
Komuni	arritmija tal-qalb [‡] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb [‡] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb [‡] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)
Mhux komuni	mijokardite, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite*, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite, effużjoni fil-perikardju
Disturbi vaskulari			
Komuni ħafna			pressjoni għolja
Komuni	pressjoni għolja	pressjoni għolja	
Mhux komuni		vaskulite*	vaskulite*
Rari	vaskulite*		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Komuni ħafna	qtuġħ ta' nifs, sogħla	qtuġħ ta' nifs, sogħla	qtuġħ ta' nifs, sogħla
Komuni	pulmonite*	pulmonite*	pulmonite*
Disturbi gastrointestinali			
Komuni ħafna	dijarea, uġiħ fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza	dijarea, nawsja, rimettar, uġiħ fl-addome*, stitikezza	dijarea, uġiħ fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza
Komuni	kolite*, ħalq xott	kolite*, gastrite*, ħalq xott	kolite*, pankreatite*, gastrite*, ħalq xott

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-rad jazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Mhux komuni	pankreatite*, gastrite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	pankreatite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	ulċerazzjoni gastrointestinali*
Rari	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira, marda tas-coeliac	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira, marda tas-coeliac	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira
Mhux magħrufa			insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni	epatite*	epatite*	epatite*
Rari	kolanġite li tisklerotizza	kolanġite li tisklerotizza*	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Komuni ħafna	ħakk*, raxx*	raxx*, alopeċja, ħakk*	raxx*, ħakk*
Komuni	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, eritema, dermatite, ġilda xotta, vitiligo*, ekżema, alopeċja, dermatite tixbah lill-akne	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, eritema, dermatite, ġilda xotta, dermatite tixbah lill-akne, ekżema	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, dermatite, ġilda xotta, eritema, dermatitis tixbah lill-akne, alopeċja
Mhux komuni	psoriasis, keratozi likenuża*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar	psorijażi, keratozi likenuża*, vitiligo*, ponot	ekżema, keratozi likenuża*, psorijażi, vitiligo*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar
Rari	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema nodosum, nekrolisi tossika tal-epidermide	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema nodosum, bidliet fil-kulur tax-xagħar	nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni ħafna	uġiġħ muskoluskelettriku*, artralġja	uġiġħ muskoluskelettriku*, artralġja	artralġja, uġiġħ muskoluskelettriku*, mijosite*, uġiġħ fl-estremittajiet
Komuni	mijosite*, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, artrite*	mijosite*, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, artrite*	artrite*
Mhux komuni	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*
Rari	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Komuni		ħsara akuta fil-kliewi	nefrite*
Mhux komuni	nefrite*	nefrite*, ċistite mhux infettiva	
Rari	ċistite mhux infettiva		ċistite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	għeja, astenja, edima*, deni	għeja, astenja, deni, edima*	għeja, astenja, edima*, deni
Komuni	mard jixbah lill-influenza, tkexkix ta' bard	mard jixbah lill-influenza, tkexkix ta' bard	mard jixbah lill-influenza, tkexkix ta' bard

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna		żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase	żieda fil-lipase, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-kreatinina fid-demmm
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, iperkalċimja, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid-demmm	żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid-demmm, iperkalċimja	żieda fl-amylase, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, iperkalċimja
Mhux komuni	żieda fl-amylase	żieda fl-amylase	

*Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati f'Tabella 2 jistgħu ma jkunux attribwiti kompletament għal pembrolizumab wahdu iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet minn mard diġà eżistenti jew minn prodotti mediċinali oħra użati flimkien miegħu.

‡Abbażi ta' mistoqsija standard li tinkludi bradijarritmiji u takijarritmiji.

*It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kondizzjoni medika aktar milli avveniment wahdu:

- anemija emolitika (anemija emolitika awtoimmuni u anemija emolitika negattiva għal Coombs)
- reazzjoni marbuta mal-infużjoni (sensittività eċċessiva għall-mediċina, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilattojdi, sensittività eċċessiva, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva marbuta mal-infużjoni, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokin u marda tas-serum)
- sarkojdożi (sarkojdożi kutanja u sarkojdożi pulmonari)
- ipotiroidiżmu (miksoedima, ipotiroidiżmu medjat mis-sistema immuni u ipotiroidiżmu awtoimmuni)
- insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (marda ta' Addison, insuffiċjenza adrenokortikali akuta, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja u insuffiċjenza adrenali primarja)
- tirojdite (tirojdite awtoimmuni, tirojdite siekta, disturb tat-tirojde, tirojdite akuta u tirojdite medjata mill-immunità)
- ipertiroidiżmu (marda ta' Graves)
- ipofisite (ipopitwitarizmu u ipofisite limfoċitika)
- dijabete mellitus tat-tip 1 (ketoaċidożi tad-dijabete)
- sindrome mijasteniku (myasthenia gravis, inkluż taħrix)
- enċefalite (enċefalite awtoimmuni u enċefalite mhux infettiva)
- sindrome ta' Guillain-Barré (newropatija aksonali u polinewropatija li tiddemajelinizza)
- mijelite (inkluż mijelite transversa)
- meningite asettika (meningite u meningite mhux infettiva)
- uveite (korjoretinite, irite u iridoċiklite)
- mijokardite (mijokardite awtoimmuni)
- vaskulite (vaskulite tas-sistema nervuża ċentrali, aortite u arterite b'ċellula ġiganteska)
- pulmonite (marda tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite sistematizzanti, pulmonite medjata mis-sistema immuni, mard tal-pulmun medjat mis-sistema immuni u mard tal-pulmun awtoimmuni)
- uġiġh fl-addome (skumdità fl-addome, uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome u uġiġh fin-naha t'isfel tal-addome)
- kolite (kolite mikroskopika, enterokolite, enterokolite emorraġika, kolite awtoimmuni u enterokolite medjata mis-sistema immuni)
- gastrite (gastrite erożiva, gastrite emorraġika u gastrite medjata mis-sistema immunitarja)
- pankreatite (pankreatite awtoimmuni, pankreatite akuta u pankatite medjata mis-sistema immuni)
- ulċerazzjoni gastrointestinali (ulċera gastrika u ulċera duodenali)
- epatite (epatite awtoimmuni, epatite medjata mis-sistema immuni, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina u epatite akuta)
- kolangite li tisklerotizza (kolangite medjata mis-sistema immuni)
- ħakk (urtikarja, urtikarja papulari u ħakk ġenitali)
- raxx (raxx b'eritema, raxx follikulari, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk, raxx bl-infafet u raxx ġenitali)

- reazzjonijiet severi fil-ġilda (raxx bil-qxur, pemfigus, u dawn li ġejjin ta' Grad ≥ 3 : vaskulite fil-ġilda, dermatite bulluża, dermatite bil-qxur, dermatite bil-qxur mifruxa, eritema multiforme, liken planus, liken planus fil-halq, pemfigojd, hakk, hakk fil-ġenitali, raxx, raxx eritematuż, raxx mifruux, raxx makulopapulari, raxx bil-hakk, raxx bl-infafet, nekrozi fl-ġilda u raxx tossiku li jidher f'daqqa fil-ġilda)
- vitiligo (telf tal-kulur tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda u ipopigmentazzjoni ta' tebqet l-ghajn)
- keratozi likenuża (lichen planus u lichen sclerosus)
- uġiġ muskuloskelettriku (skonfort muskuloskelettriku, uġiġ fid-dahar, ebusija muskuloskelettrika, uġiġ muskuloskelettriku fis-sider u tortikollis)
- mijosite (mijalġja, mijopatija, mijosite li tinnekrotizza, polimijalġja reumatika u rabdomijolisi)
- artrite (nefha fil-ġogi, poliartrite, effużjoni mill-ġogi, artrite awtoimmuni u artrite medjata mill-immunità)
- sinovite tal-għerq (infjammazzjoni tal-għerq, sinovite u uġiġ fl-għerq)
- nefrite (nefrite awtoimmuni, nefrite medjata mis-sistema immuni, nefrite tubulointerstizjali u insuffiċjenza tal-kliwi, insuffiċjenza akuta tal-kliwi, jew hsara akuta fil-kliwi b'evidenza ta' nefrite, sindrome nefrotiku, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranuża u glomerulonefrite akuta)
- edima (edima periferali, edima mifruxa, ammont eċċessiv ta' fluwidu, żamma ta' fluwidu, edima f'tebqet l-ghajn u edima fix-xoffa, edima fil-wiċċ, edima lokalizzata u edima madwar l-ghajnejn)

Pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' enfortumab vedotin, irreferi għall-SmPC ta' enfortumab vedotin qabel il-bidu tat-trattament.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin giet evalwata f'564 pazjent b'karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni li rċewew 200 mg pembrolizumab f'Jum 1 u enfortumab vedotin 1.25 mg/kg f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. B'mod ġenerali, għe osservat li l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi għal pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin kienet oġhla milli għall-monoterapija b'pembrolizumab, li tirrifletti l-kontribuzzjonij ta' enfortumab vedotin u l-perjodu itwal tat-trattament tat-terapija ta' kombinazzjoni. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'pazjenti li rċewew pembrolizumab jew enfortumab vedotin b'ħala monoterapija. L-inċidenza tar-raxx makulopapulari kienet ta' 36% għall-Gradi kollha (10% għall-Gradi 3-4), li hija oġhla minn dik li giet osservata fil-monoterapija b'pembrolizumab.

B'mod ġenerali, il-frekwenzi tal-avvenimenti avversi kienu oġhla f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' dawk b'età ta' < 65 sena, b'mod partikolari għal avvenimenti avversi serji (56.3% u 35.3%, rispettivament) u avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 (80.3% u 64.2%, rispettivament), simili għal osservazzjonijiet li saru bil-komparatur tal-kimoterapija.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċewew pembrolizumab b'erba' dozi (2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 10 mg/kg bw kull ġimgħat jew 3 ġimgħat, jew 200 mg kull 3 ġimgħat) fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-linji gwida għall-immaniġġjar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4)

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Il-pulmonite seħhet fi 324 (4.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'143 (1.9%) pazjent, 81 (1.1%) pazjent, 19 (0.2%) il-pazjent u 9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' pulmonite kien 3.9 xhur (firxa: minn jumejn sa 27.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien li damet kien ta' 2.0 xhur (firxa: minn jum wieħed sa 51.0+ xhur). Il-pulmonite seħhet aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti (8.1%) milli f'pazjenti li ma rċewux radjazzjoni toraċika preċedenti (3.9%). Il-pulmonite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'131 (1.7%) pazjent. Il-pulmonite għaddiet f'196 pazjent, 6 minnhom b'konsegwenzi.

F'pazjenti b'NSCLC, pulmonite seħhet f'230 (6.1%), inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'103 (2.7%), 63 (1.7%), 17 (0.4%) u 10 (0.3%), rispettivament. F'pazjenti b'NSCLC avvanzata lokali jew metastatika, pulmonite seħhet f'8.9% bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti. F'pazjenti b'cHL, l-inċidenza ta' pulmonite (il-Gradi kollha) kellha firxa minn 5.2% sa 10.8% għall-pazjenti b'cHL f'KEYNOTE-087 (n=210) u KEYNOTE-204 (n=148), rispettivament.

Kolite medjata mis-sistema immuni

Kolite sehhiet f'158 (2.1%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'49 (0.6%) pazjent, fi 82 (1.1%) pazjent u f'6 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' kolite kien 4.3 xhur (firxa: minn jumejn sa 24.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 1.1 xhur (firxa: minn jum 1 sa 45.2 xhur). Il-kolite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 48 (0.6%) pazjent. Il-kolite għaddiet f'132 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'CRC trattati b'pembrolizumab bħala monoterapija (n=153), l-inċidenza ta' kolite kienet 6.5% (il-Gradi kollha) b'2.0% ta' Grad 3 u 1.3% ta' Grad 4.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Epatite sehhiet fi 80 (1.0%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 12-il (0.2%) pazjent, f'55 (0.7%) pazjent u fi 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan ta' żmien għall-bidu ta' epatite kien 3.5 xhur (firxa: minn 8 ijiem sa 26.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 1.3 xhur (firxa: minn jum 1 sa 29.0+ xhur). L-epatite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'37 (0.5%) pazjent. L-epatite għaddiet f'60 pazjent.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Nefrite sehhiet f'37 (0.5%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 11-il (0.1%) pazjent, f'19-il (0.2%) pazjent u f'2 (<0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab bħala monoterapija. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' nefrite kien 4.2 xhur (firxa: minn 12-il jum sa 21.4 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 3.3 xhur (firxa: minn 6 ijiem sa 28.2+ xhur). In-nefrite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 17-il (0.2%) pazjent. In-nefrite għaddiet f'25 pazjent, 5 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum (n=488), l-inċidenza ta' nefrite kienet ta' 1.4% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 u 0.4% ta' Grad 4.

Endokrinopatiji medjata mis-sistema immuni

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali sehhiet f'74 (1.0%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'34 (0.4%), 31 (0.4%) u 4 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali kien 5.4 xhur (firxa: jum 1 sa 23.7 xhur). It-tul ta' żmien medjan ma ntlahaqx (firxa: 3 ijiem sa 40.1+ xhur). Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 13-il (0.2%) pazjent. Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali għaddiet fi 28 pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi.

Ipfosite sehhiet fi 52 (0.7%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, jew 4 f'23 (0.3%) pazjent, f'24 (0.3%) pazjent u f'pazjent wiehed (<0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipofosite kien 5.9 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 17.7 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 3.6 xhur (firxa: minn 3 jiem sa 48.1+ xhur). L-ipofosite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'14-il (0.2%) pazjent. L-ipofosite għaddiet fi 23 pazjent, 8 minnhom b'konsegwenzi.

Ipertirojdiżmu sehhiet fi 394 (5.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f'108 (1.4%) pazjenti u f'9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipertirojdiżmu kien 1.4 xhur (firxa: minn jum 1 sa 23.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam kien 1.6 xhur (firxa: minn 4 ijiem sa 43.1+ xhur). L-ipertirojdiżmu wassal għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'4 (0.1%) pazjenti. L-ipertirojdiżmu għadda fi 326 (82.7%) pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipertirojdiżmu kienet 11.0%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

Ipotirojdiżmu sehhiet f'939 (12.3%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f'687 (9.0%) u 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tal-ipotirojdiżmu kien 3.4 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 25.9 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam ma ntlahaqx (firxa: minn jumejn sa 63.0+ xhur). L-ipotirojdiżmu wassal għat-twaqqif permanenti ta' pembrolizumab f'6 (0.1%) pazjenti. L-ipotirojdiżmu għadda f'216-il (23.0%) pazjent, 16 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'cHL (n=389) l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 17%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'HNSCC rikurrenti jew metastatika ttrattati

b'pembrolizumab bhala monoterapija (n=909), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 16.1% (il-Gradi kollha) b'0.3% ta' Grad 3. F'pazjenti b'HNSCC rikurrenti jew metastatika ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum u 5-FU (n=276), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 15.2%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti ttrattati b'HNSCC avanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni ttrattati b'pembrolizumab bhala trattament addizzjonali u flimkien ma' terapija bir-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess hin jew minghajru għal trattament addizzjonali (n=361), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 24.7%, li kollha kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti trattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib (n=1 456), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 46.2% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 jew 4. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 18.5%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni seħħew f'130 (1.7%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 fi 11-il (0.1%) pazjent, f'103 (1.3%) pazjenti u f'pazjent wieħed (< 0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' reazzjonijiet severi fil-ġilda kien ta' 2.8 xhur (firxa: minn jumejn sa 25.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kien ta' 1.9 xhur (firxa: minn jum 1 sa 47.1+ xhur). Reazzjonijiet severi fil-ġilda wasslu għal twaqqif ta' pembrolizumab fi 18-il (0.2%) pazjent. Reazzjonijiet severi fil-ġilda fiequ fi 95 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN, xi whud minnhom b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Komplikazzjonijiet ta' HSCT alloġenejku f'cHL

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-013 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 6 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u pazjent 1 irrapporta GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. Żewġ pazjenti kellhom VOD epatika, li waħda minnhom kienet fatali. Pazjent wieħed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mit-32 pazjent f'KEYNOTE-087 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 16-il pazjent irrappurtaw GVHD akuta u 7 pazjenti rrappurtaw GVHD kronika, li tnejn minnhom kienu fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. L-ebda pazjent ma kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-204 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 8 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u 3 pazjenti irrappurtaw GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. Pazjent wieħed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Livell għoli ta' enzimi tal-fwied meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib f'RCC

Fi studju kliniku ta' pazjenti b'RCC li ma kinux ġew ittrattati qabel li kienu qed jirċievu pembrolizumab flimkien ma' axitinib, ġiet osservata inċidenzi oghla minn dik mistennija ta' żidiet fl-ALT (20%) u fl-AST (13%) ta' Gradi 3 u 4. Il-medjan taż-żmien għall-bidu taż-żieda fl-ALT kien ta' 2.3 xhur (firxa: 7 ijiem sa 19.8 xhur). F'pazjenti b'ALT ≥ 3 darbiet aktar mill-ULN (Gradi 2-4, n=116), l-ALT irkupra għal Gradi 0-1 f'94%. Disgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti b'żieda fl-ALT irċiew kortikosteroidi sistemici. Mill-pazjenti li rkupraw, 92 (84%) reġgħu ngħataw monoterapija b'pembrolizumab (3%) jew b'axitinib (31%) jew bit-tnejn li huma (50%). Minn dawn il-pazjenti, 55% ma reġax kellhom ALT > 3darbiet aktar mill-ULN, u minn dawk il-pazjenti li reġa' kellhom ALT > 3 darbiet aktar mill-ULN, kollha kemm huma rkupraw. Ma kien hemm l-ebda avvenimenti epatici ta' Grad 5.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' pembrolizumab, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anomalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 9.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 7.3% għal tnaqqis fis-sodium, 5.7% għal tnaqqis fl-emoglobina, 4.6% għal żieda fil-glucose, 4.5%

għal tnaqqis fil-phosphate, 3.1% għal żieda fl-ALT, 2.9% għal żieda fl-AST, 2.6% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 2.2% għal tnaqqis fil-potassium, 2.1% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.7% għal żieda fil-bilirubin, 1.7% għal tnaqqis fil-plejtlits, 1.7% għal żieda fil-potassium, 1.6% għal żieda fil-calcium, 1.4% għal tnaqqis fl-albumina, 1.3% għal tnaqqis fil-calcium, 1.2% għal żieda fil-kreatinina, 0.8% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 0.8% għal żieda fil-magnesium, 0.6% għal tnaqqis fil-glucose, 0.2% għal tnaqqis fil-magnesium, u 0.2% għal żieda fis-sodium.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, RT jew CRT, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 36.2% għal tnaqqis fin-newtrofili, 31.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 23.7% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 20.3% għal tnaqqis fl-emoglobina, 11.8% għal tnaqqis fil-plejtlits, 9.6% għal tnaqqis fis-sodium, 7.8% għal tnaqqis fil-potassium, 7.2% għal tnaqqis fil-phosphate, 5.5% għal żieda fil-glucose, 5.2% għal żieda fl-ALT, 4.6% għal żieda fl-AST, 3.4% għal tnaqqis fil-calcium, 3.0% għal żieda fil-bilirubin, 3.0% għal żieda fil-potassium, 2.9% għal żieda fil-kreatinina, 2.4% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 2.2% għal tnaqqis fl-albumina, 1.6% għal żieda fil-calcium, 0.8% għal tnaqqis fil-glucose u 0.4% għal żieda fis-sodium.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 23.0% għal żieda fil-lipase (ma tkejjilx f'pazjenti trattati b'pembrolizumab u axitinib), 12.3% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 11.4% għal tnaqqis fis-sodium, 11.2% għal żieda fl-amylase, 11.2% għal żieda fit-trigliceridi, 10.4% għal żieda fl-ALT, 8.9% għal żieda fl-AST, 7.8% għal żieda fil-glucose, 6.8% għal tnaqqis fil-phosphate, 6.1% għal tnaqqis fil-potassium, 5.1% għal żieda fil-potassium, 4.5% għal żieda fil-kolesterol, 4.4% għal żieda fil-kreatinina, 4.2% għal tnaqqis fl-emoglobina, 4.0% għal tnaqqis fin-newtrofili, 3.1% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 3.0% għal tnaqqis fil-platelets, 2.8% għal żieda fil-bilirubin, 2.2% għal tnaqqis fil-calcium, 2.2% għal żieda fil-magnesium, 1.7% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 1.5% għal tnaqqis fil-magnesium, 1.5% għal żieda fl-INR tal-prothrombin, 1.4% għal tnaqqis fil-glucose, 1.2% għal tnaqqis fl-albumina, 1.0% għal żieda fil-calcium, 0.4% għal żieda fis-sodium, u 0.1% għal żieda fl-emoglobina.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi f'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull tliet ġimgħat, 200 mg kull tliet ġimgħat, jew 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew tliet ġimgħat bħala monoterapija, 36 (1.8%) pazjent minn 2 034 pazjent li setgħu jiġu evalwati kellhom riżultat pożittiv għat-test ta' antikorpi għal pembrolizumab li jfiggħu minhabba t-trattament, li minnhom 9 (0.4%) pazjenti kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw kontra pembrolizumab. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' bidla fil-profil farmakokinetiku jew ta' sigurtà bl-iżvilupp tal-antikorp li jintrabat jew li jinnewtralizza kontra pembrolizumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' pembrolizumab bħala monoterapija giet evalwata f'161 pazjent pedjatriku b'età minn 9 xhur sa 17-il sena b'melanoma avanzata, limfoma jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avanzati, li rkadew jew ma rrispondewx għat-trattament bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat fl-istudju ta' Fażi I/II KEYNOTE-051. Il-popolazzjoni b'cHL (n=22) kienet tinkludi pazjenti b'età minn 11 sa 17-il sena. Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi b'mod ġenerali kien simili għal dak li deher f'adulti ttrattati b'pembrolizumab. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrapportati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriċi) kienu deni (33%), rimettar (30%), uġiġħ ta' ras (26%), uġiġħ fl-addome (22%), anemija (21%) sogħla (21%) u stitikezza (20%). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. Sitta u sebghin (47.2%) pazjent kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Gradi 3 sa 5 li minnhom 5 (3.1%) pazjenti kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar li wasslet għall-mewt. Il-frekwenzi huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina kollha li ġew rrapportati, irrispettivament mill-istima tal-kawża tal-investigatur. *Data* dwar sigurtà fit-tul għal pembrolizumab f'adolesxenti b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC u III trattati fl-ambjent ta' trattament addizzjonali mhijiex disponibbli bħalissa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'pembrolizumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għadhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbada trattament xieraq għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' PD-1/PDL-1 (Proteina ta' mewt programmata taċ-ċellula 1/ligand ta' mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

KEYTRUDA huwa antikorp monoklonali umanizzat li jintrabat mar-riċettur ta' mewt iprogrammata taċ-ċellula 1 (PD-1 - *programmed cell death-1*) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-*ligands* PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regolatur negattiv tal-attività taċ-ċellula T li ntwerja li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni taċ-ċellula T. KEYTRUDA jżid il-qawwa tar-risponsi taċ-ċellula T, inkluż risponsi kontra t-tumur, billi jimblokka PD-1 milli jintrabat ma' PD-L1 u PD-L2, li huma espressi f'ċelluli li jipprezentaw l-antiġen u jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur.

L-effett antiangiogeniku ta' lenvatinib (multi-TKI) flimkien mal-effett stimulatorju tas-sistema immuni ta' pembrolizumab (anti-PD-1) iwassal għal mikroambjent ta' tumor b'attivazzjoni akbar ta' ċelluli T biex jgħin sabiex tingheleb reżistenza primarja u akkwiziżta għal immunoterapija u tista' ttejjeb ir-risponsi tat-tumor meta mqabbla ma' kull wiehed miż-żewġ trattamenti waħedhom. F'mudelli ta' grieden qabel l-istudji kliniċi, inibituri ta' PD-1 flimkien ma' TKI urew attività mtejjba kontra t-tumor meta mqabbla ma' kwalunkwe waħda mis-sustanzi użata waħedha.

Effikaċja klinika u sigurtà

Doži ta' pembrolizumab ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn ġew evalwati fl-istudji kliniċi ta' melanoma jew ta' NSCLC li kienet għet ittrattata qabel. Abbażi ta' mudellar u simulazzjoni tar-relazzjonijiet bejn id-doża/l-esponiment għall-effikaċja u s-sigurtà ta' pembrolizumab, ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti b'mod kliniku fl-effikaċja jew fis-sigurtà fost id-doži ta' 200 mg kull 3 ġimgħat, 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 400 mg kull 6 ġimgħat (ara sezzjoni 4.2).

Melanoma

KEYNOTE-006: Studju kkontrollat f'pazjenti b' melanoma li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-006, studju b'ħafna ċentri, ikkontrollat, ta' Fazi III fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' melanoma avanzata f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu ipilimumab. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn (n=279) jew kull 3 ġimgħat (n=277) jew ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=278). Il-pazjenti b'melanoma bil-mutazzjoni V600E ta' BRAF ma kinux jehtiegu li jkunu ngħataw terapija ta' inibizzjoni għal BRAF qabel.

Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda giet ikkonfermata. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sal-Ġimgħa 48, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Mit-834 pazjent, 60% kienu rġiel, 44% kellhom ≥ 65 sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 18-89]) u 98% kienu bojod. Ħamsa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom stadju M1c, 9% kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ, 66% ma kienu ħadu l-ebda terapija qabel u 34% kienu ħadu terapija waħda qabel. Wieħed u tletin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 69% kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 32% kellhom livell għoli ta' LDH. Mutazzjonijiet BRAF kienu rrappurtati fi 302 (36%) pazjenti. Fost pazjenti b'tumuri b'mutazzjoni BRAF, 139 (46%) kienu ttrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza hielsa minn progressjoni (PFS - *progression free survival*; kif stmat permezz tar-reviżjoni tal-Analiżi Integrata ta' Radjologija u Onkologija [IRO - *Integrated Radiology and Oncology Assessment*] bl-użu tal-Kriterji ta' Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi [RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*], verżjoni 1.1) u sopravivenza totali (OS - *overall survival*). Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 3 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin tal-effikaċja f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel fl-analiżi finali li saret wara minimu ta' 21 xahar ta' segwitu. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali qed jintwerew f'Figuri 1 u 2.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-006

Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn n=279	Ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=278
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	Ma ntlaħaqx (24, NA)	Ma ntlaħaqx (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
L-aħjar rispons ogġettiv			
ORR % (CI ta' 95%)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Rispons shih	13%	12%	5%
Rispons parzjali	23%	25%	8%
Tul ta' żmien tar-rispons[‡]			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlaħaqx (2.0, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.8, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.1+, 23.8+)
% li għadu għaddej wara 18-il xahar	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

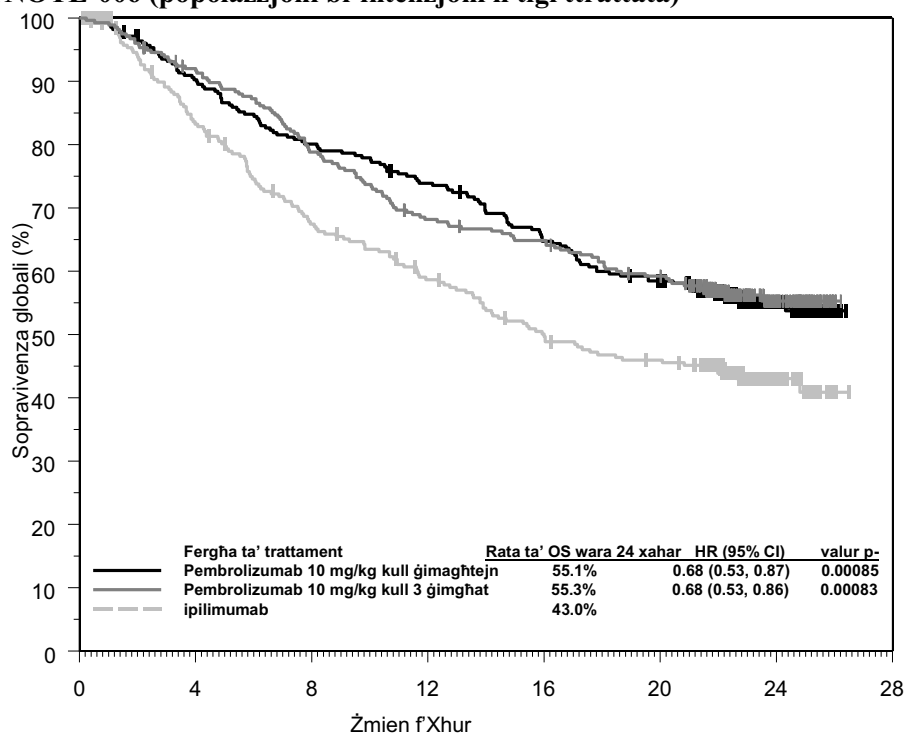
[†] Abbażi tat-test log rank stratifikat

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[§] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NA = mhux disponibbli (not available)

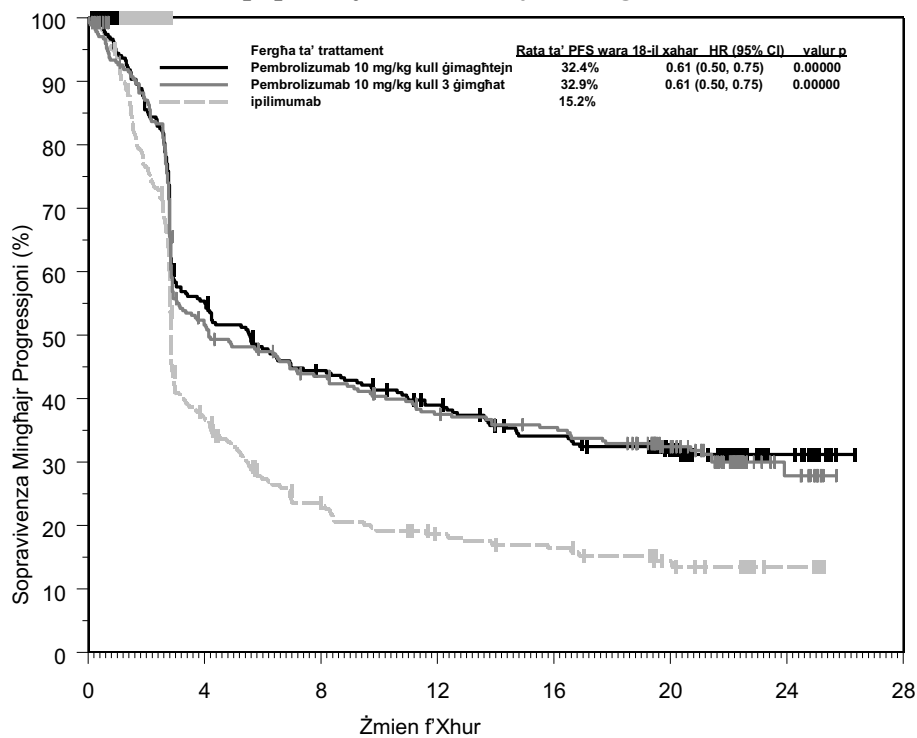
Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimghat:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimghat:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Studju kkontrollat f'pazjenti b'melanoma li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-002, studju b'hafna ċentri, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollat għat-trattament ta' melanoma avvanzata f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel u jekk pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur ta' BRAF jew MEK. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 (n=180) jew 10 mg/kg bw (n=181) kull 3 ġimghat jew kimoterapija (n=179; inkluż dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel, jew carboplatin+paclitaxel). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew dawk li kienu qed jirċievu immunosoppressjoni; kriterji oħra ta' esklużjoni kienu storja ta' reazzjonijiet avversi severi jew ta' periklu għall-ħajja medjati mis-sistema immuni minn trattament b'ipilimumab, ddefinita bħala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun tehtieg trattament b'kortikosteroidi (> 10 mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgha; reazzjonijiet avversi ta' ≥Grad 2 li jkunu għadhom għaddejjin minn trattament preċedenti b'ipilimumab; sensitività eċċessiva severa preċedenti għal antikorpi monoklonali oħra; storja ta' pulmonite jew mard tal-interstizzju tal-pulmun; HIV, infezzjoni b'epatite B jew epatite C u Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm kienet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Stima tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgha, imbagħad kull 6 ġimghat sal-Ġimgha 48, segwita minn kull 12-il ġimgha minn hemm'il quddiem. Il-pazjenti fuq il-kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda identifikata b'mod indipendenti wara l-ewwel stima skedata tal-marda setgħu jaqilbu u jibdew jirċievu 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimghat b'tali mod li la l-investigatur u lanqas il-pazjent ma kienu jafu liema doża kienet qed tingħata.

Mill-540 pazjent, 61% kienu rgħiel, 43% kellhom ≥65 sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 15-89]) u 98% kienu bojod. Tnejn u tmenin fil-mija kellhom l-stadju M1c, 73% kienu diġà ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemici għal melanoma avvanzata u 32% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Ħamsa u erbgħin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 40% kellhom LDH għoli u 23% kellhom tumur b'mutazzjoni BRAF.

Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja primarja kienu PFS kif stmat permezz tal-IRO bl-użu ta' RECIST, verżjoni 1.1 u OS. Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja sekondarja kienu l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin ta' effikaċja fl-analiżi finali f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 3. Il-fergħat ta' pembrolizumab kienu t-tnejn superjuri għall-kimoterapija għal PFS, u ma kien hemm l-ebda differenza bejn id-doži ta' pembrolizumab. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li ma kinitx aġġustata għall-effetti li jistgħu ifixxli wara li saret il-bidla minn trattament għal ieħor. Mill-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-fergħa ta' kimoterapija, 55% qalbu fuq u sussegwentement irċievu trattament b'pembrolizumab.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-002

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=181	Kimoterapija n=179
PFS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valur p [†]	0.1173	0.0106 [‡]	---
Medjan f'xhur (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
L-aħjar rispons ogġettiv			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Rispons shiħ	3%	7%	0%
Rispons parzjali	19%	20%	5%
Tul taż-żmien tar-rispons[§]			
Medjan f'xhur (firxa)	22.8 (1.4+, 25.3+)	Ma ntlahaqx (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% li għadu għaddej wara 12-il xahar	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

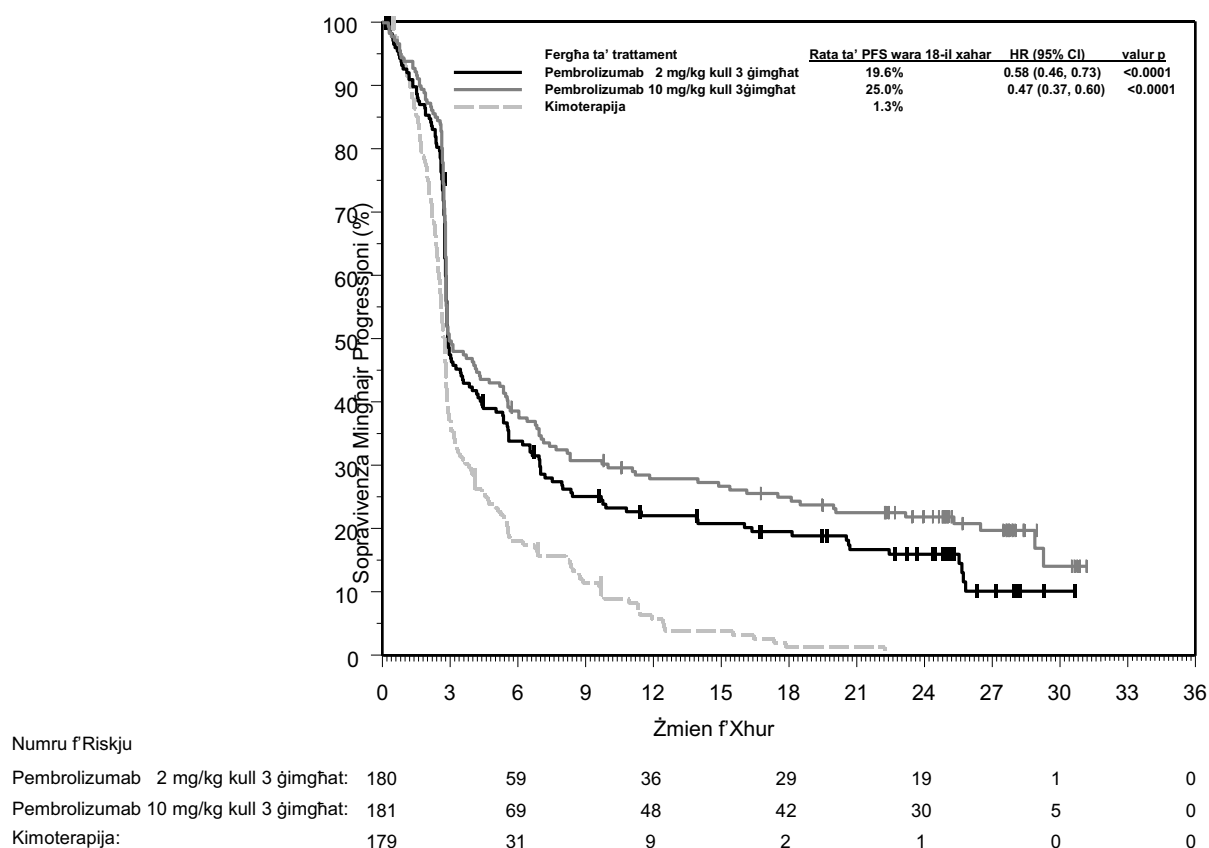
† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multipliċità

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shiħ jew parzjali ikkonfermat mill-analizi finali

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-002 (popolazzjoni bil-intenzjoni li tiġi trattata)



KEYNOTE-001: Studju f'pazjenti b'melanoma li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab f'pazjenti b'melanoma avvanzata ġew investigati wkoll fi studju mhux ikkontrollat, KEYNOTE-001, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża. L-effikaċja giet iġġenerata għal 276 pazjent minn żewġ koorti ddefiniti minn qabel, wieħed li kien jinkludi pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel (u jekk kienu pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur BRAF jew MEK) u l-iehor li kien jinkludi pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jixbhu lil dawg ta' KEYNOTE-002.

Mid-89 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li kienu ttrattati b'ipilimumab qabel, 53% kienu rġiel, 33% kellhom età ta' ≥ 65 sena u l-medjan tal-età kien 59 sena (firxa: minn 18-88). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief tnejn. Erbgħa u tmenin fil-mija kellhom l-istadju M1c u 8% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Sebghin fil-mija kienu ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemiċi preċedenti għal melanoma avvanzata u 35% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu rappurtati fi 13% tal-popolazzjoni tal-istudju. Il-pazjenti kollha b'tumori bil-mutazzjoni BRAF kienu ġew ittrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Mill-51 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel, 63% kienu rġiel, 35% kellhom età ta' ≥ 65 sena u l-medjan tal-età kien 60 sena (firxa: minn 35-80). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief wieħed. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom l-istadju M1c u 2% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Hamsa u erbgħin fil-mija ma kienu ħadu l-ebda terapiji għal melanoma avvanzata qabel. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu

rrappurtati f'20 (39%) pazjent. Fost il-pazjenti b'tumuri b'mutazzjoni BRAF, 10 (50%) kienu ġew ittrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżura tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn reviżjoni indipendenti bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu r-rata ta' kontroll tal-marda (DCR - *disease control rate*; inkluż rispons shih, rispons parzjali u mard stabbli), tul taż-żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons tat-tumur ġie stmat f'intervalli ta' 12-il ġimgħa. Tabella 5 tagħti l-miżuri ewlenin ta' effikaċja fil-qosor f'pazjenti li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, li rċewew pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw abbażi ta' żmien minimu ta' segwitu ta' 30 xahar għall-pazjenti kollha.

Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-001

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat f'pazjenti li kienu ġew trattati b'ipilimumab qabel n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament b'ipilimumab qabel n=51
L-Ahjar Rispons Ogġettiv* permezz ta' IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Rispons shih	7%	12%
Rispons parzjali	19%	24%
Rata ta' kontroll tal-marda %‡	48%	49%
Tul ta' żmien tar-rispons§		
Medjan f'xhur (firxa)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% għadu għaddej wara 24 xahar¶	75%	71%
PFS		
Medjan f'xhur (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar	34%	38%
OS		
Medjan f'xhur (95% CI)	18.9 (11, mhux disponibbli)	28.0 (14, mhux disponibbli)
Rata ta' OS wara 24 xahar	44%	56%

* Jinkludi pazjenti mingħajr mard li jista' jitkejjel, permezz ta' radjologija indipendenti, fil-linja bażi

† IRO = Stima radjologika u ta' onkologista integrata bl-użu ta' RECIST 1.1

‡ Ibbażata fuq l-ahjar rispons ta' mard stabbli jew ahjar

§ Ibbażat fuq pazjenti b'rispons ikkonfermat permezz ta' reviżjoni indipendenti, li beda mid-data li fiha r-rispons ġie ddokumentat għall-ewwel darba; n= 23 għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel; n=18 għal pazjenti li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Ir-riżultati għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=84) qabel u dawk li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=52) li rċewew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimgħat kienu jixbhu dawk li deheru f'pazjenti li rċewew 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimgħat.

Analizi ta' sottopopolazzjoni

L-istat ta' mutazzjoni BRAF f'melanoma

Bħala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=414; 77%) jew b'mutazzjoni fi BRAF li hađu trattament għal BRAF qabel (n=126; 23%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

Tabella 6: Riżutati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f'KEYNOTE-002

	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=136)	Kimoterapija (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=44)	Kimoterapija (n=42)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.50 (0.39, 0.66)	---	0.79 (0.50, 1.25)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.78 (0.58, 1.04)	---	1.07 (0.64, 1.78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bħala parti mill-analiżi finali saret analiżi ta' sottogrupp ta' KEYNOTE-006 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=525; 63%), bil-mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF (n=163; 20%) u bil-mutazzjoni fi BRAF bi trattament għal BRAF qabel (n=139; 17%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 7.

Tabella 7: Riżultati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f' KEYNOTE-006

	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħtejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħtejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħtejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=52)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	---	0.52 (0.35, 0.78)	---	0.76 (0.51, 1.14)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.68 (0.52, 0.88)	---	0.70 (0.40, 1.22)	---	0.66 (0.41, 1.04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

L-istat ta' PD-L1 f' melanoma

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f' pazjenti li kienu pozzittivi ghal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1 $f \geq 1\%$ tač-ċelluli tat-tumur u ċ-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbli mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur – puntegg MEL) vs. negattivi ghal PD-L1. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata b'mod retrospettiv permezz ta' assaġġ immunoistokimiku (IHC) bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1. Fost il-pazjenti li setghu jiġu vvalutati ghal espressjoni ta' PD-L1 (79%), 69% (n=294) kienu pozzittivi ghal PD-L1 u 31% (n=134) kienu negattivi ghal PD-L1. Tabella 8 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-002

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija
	pozzittivi ghal PD-L1		negattivi ghal PD-L1	
Proporzjon ta' periklu ghal PFS* (95% CI)	0.55 (0.40, 0.76)	---	0.81 (0.50, 1.31)	---
Proporzjon ta' periklu ghal OS* (95% CI)	0.90 (0.63, 1.28)	---	1.18 (0.70, 1.99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbli mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-006 f' pazjenti li kienu pozzittivi ghal PD-L1 (n=671; 80%) vs. negattivi ghal PD-L1 (n=150; 18%). Fost il-pazjenti li setghu jiġu vvalutati ghal espressjoni ta' PD-L1 (98%), 82% kienu pozzittivi ghal PD-L1 u 18% kienu negattivi ghal PD-L1. Tabella 9 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

Tabella 9: Ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-006

Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab
	pozzittivi ghal PD-L1		negattivi ghal PD-L1	
Proporzjon ta' periklu ghal PFS* (95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	---	0.87 (0.58, 1.30)	---
Proporzjon ta' periklu ghal OS* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	---	0.76 (0.48, 1.19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbli ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Melanoma fl-ġhajnejn

F'20 individwu b'melanoma fl-ġhajnejn li ġew inklużi f'KEYNOTE-001, ma ġew irrappurtati l-ebda risponsi oġġettivi; marda stabbli giet irrappurtata f'6 pazjenti.

KEYNOTE-716: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet evalwata f'KEYNOTE-716, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b'operazzjoni. Total ta' 976 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimghat (jew id-doża pedjatrika [età ta' 12 sa 17-il sena] ta' 2 mg/kg minn ġol-vini [sa massimu ta' 200 mg] kull tliet ġimghat) (n=487) jew placebo (n=489), sa sena jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata bl-istadju T tat-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer,

AJCC). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni jew melanoma fil-mukuża jew fl-ghajn ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievew terapija preċedenti għal melanoma ħlief operazzjoni ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull sitt xhur mill-ghażla arbitrarja sar-4^a sena, imbagħad darba fis-sena 5 mill-ghażla arbitrarja jew sakemm kien hemm rikorrenza, skont liema minnhom seħħet l-ewwel.

Fost id-976 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: medjan tal-età ta' 61 sena (firxa: 16-87; 39% b'età ta' 65 sena jew aktar; 2 pazjenti adolexxenti [wieħed/waħda f'kull grupp ta' trattament]); 60% irġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (93%) u 1 (7%). Erba' u sittin fil-mija kellhom Stadju IIB u 35% kellhom Stadju IIC.

Il-kejl tar-rizultat tal-effikaċja primarja kien sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, recurrence-free survival) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha, fejn RFS kien definit bħala ż-żmien bejn id-data tal-ghażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbagħda) jew mewt, skont liema seħħet l-ewwel. Il-kejl tar-rizultati sekondarji kienu sopravivenza mingħajr metastasi imbagħda (DMFS, distant metastasis-free survival) u OS fil-popolazzjoni kollha. OS ma kienx stmat b'mod formali fiż-żmien ta' din l-analiżi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'RFS (HR 0.65; 95% CI 0.46, 0.92; valur p = 0.00658) għal pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Rizultati rrapportati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal RFS b'segwitu medjan ta' 20.5 xhur huma mqassra f'Tabella 10. Rizultati aġġornati ta' RFS b'segwitu medjan ta' 38.5 xhar kienu konsistenti mal-analiżi finali għal pazjenti RFS magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo (HR 0.62; 95% CI 0.49, 0.79) (ara Figura 4). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fid-DMFS (HR 0.64; 95% CI 0.47, 0.88; Valur p = 0.00292) għall-pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel wara medjan ta' segwitu ta' 26.9 xhar. Ir-rizultati rrapportati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal DMFS wara żmien medjan ta' segwitu ta' 38.5 xhar huma mqassra f'Tabella 10 u Figura 5.

Tabella 10: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-716

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=487	Plaċebo n=489
RFS		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	72 (15%)	115 (24%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (29.9, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.61 (0.45, 0.82)	
Valur p (log-rank stratifikat)†	0.00046	
DMFS		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	74 (15.2%)	119 (24.3%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu * (95% CI)	0.59 (0.44, 0.79)	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

[†] Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont l-istadju T tat-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

NR (*not reached*) = ma ntlahaqx

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr rikorrenza skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

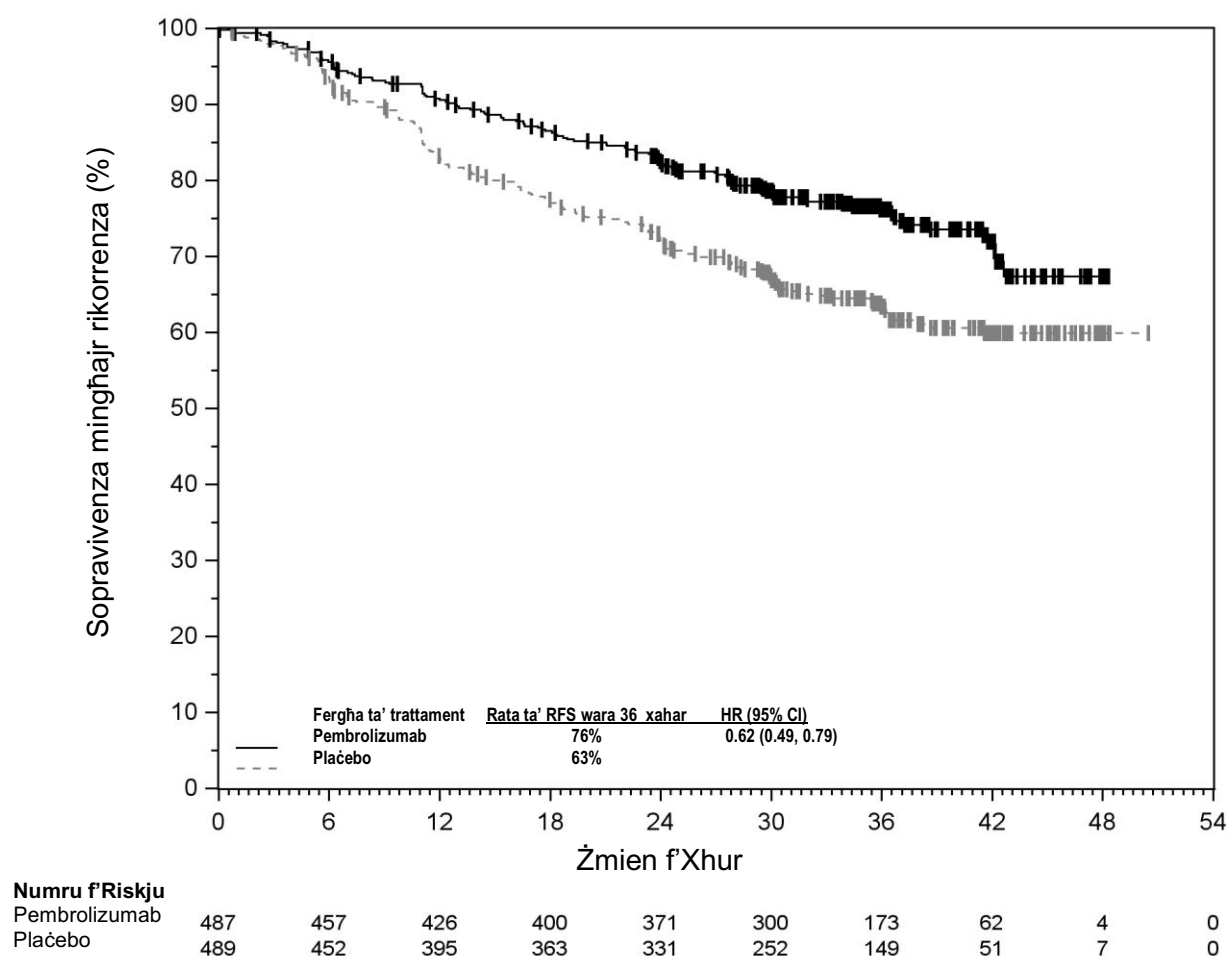
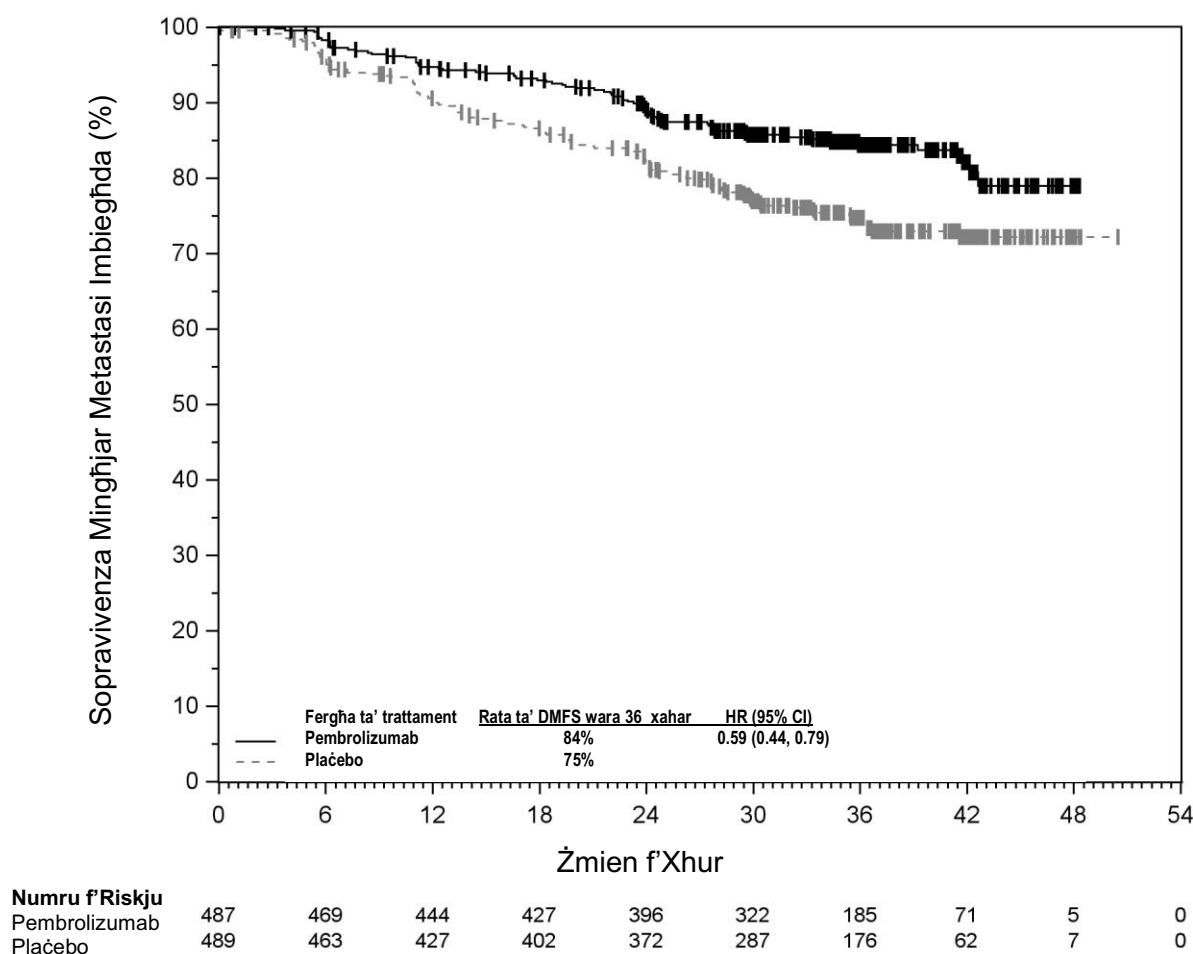


Figura 5: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr metastasi imbiegħda skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



KEYNOTE-054: Studju kkontrollat bi plaċebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma ta' Stadju III mneħħija kompletament b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet iġġenerata f'KEYNOTE-054, studju arbitrarju, b'hafna ċentri kkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'melanoma fl-istadju IIIA (> 1 mm ta' metastasi fl-għoqiedi tal-limfa), IIIB jew IIIC mneħħija kompletament b'operazzjoni. Total ta' 1 019-il pazjent adult intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimgħat (n=514) jew plaċebo (n=505), sa sena sakemm il-marda feġġet mill-ġdid jew kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istadju (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi vs. IIIC ≥ 4 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u r-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq, il-pajjiżi Ewropej, l-Awstralja u pajjiżi l-oħra kif innominati) tas-7^a edizzjoni tal-AJCC. Il-pazjenti kellha tkun saritilhom dissezzjoni tal-għoqda tal-limfa, u jekk indikat, radjoterapija fi żmien 13-il ġimgħa qabel jinbeda t-trattament. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni jew b'melanoma fil-mukwi jew okulari ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievu terapija preċedenti għal melanoma hliet operazzjoni jew interferon għal melanomi primarji hoxnin mingħajr xhieda ta' involviment tal-għoqiedi tal-limfa ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgħa wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sentejn, imbagħad kull 6 xhur mis-sin 3 sa 5, u imbagħad kull sena.

Fost l-1 019-il pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 54 sena (25% kellhom 65 sena jew aktar); 62% kienu rġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (94%) u 1 (6%). Sittax fil-mija kellhom stadju IIIA; 46% kellhom stadju IIIB; 18% kellhom stadju IIIC (1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u 20% kellhom stadju IIIC (≥ 4 għoqiedi tal-limfa pożittivi); 50% kienu pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600 u 44% kellhom BRAF li jinsab fin-natura. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata retrospettivament permezz ta' assaġġ IHC bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1; 84% tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1 $f \geq 1\%$ tat-tumur u tač-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbla mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur). L-istess sistema ta' punteġġ intużat għal melanoma metastatika (punteġġ MEL).

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu s-sopravivenza mingħajr rikorrenza RFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1, fejn RFS kien iddefinit bħala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbegħda) jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu DMFS u OS fil-popolazzjoni shiħa u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1. L-OS ma giex stmat b'mod formali fiż-żmien ta' dawn l-analizi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-RFS (HR 0.57; 98.4% CI 0.43, 0.74; Valur $p < 0.0001$) għall-pazjenti li ntaġħzlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analizi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Riżultati aġġornati ta' effikaċja b'segwitu medjan ta' 45.5 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11 u Figuri 6 u 7.

Tabella 11: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-054

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=514	Plaċebo n=505
RFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	203 (40%)	288 (57%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	21.4 (16.3, 27.0)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.59 (0.49, 0.70)	
DMFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	173 (34%)	245 (49%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	40.0 (27.7, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valur p (log-rank stratifikat)	< 0.0001	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox
NR (not reached) = Ma ntlahaqx

Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr rikorrenza skont il-fergha tat-trattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

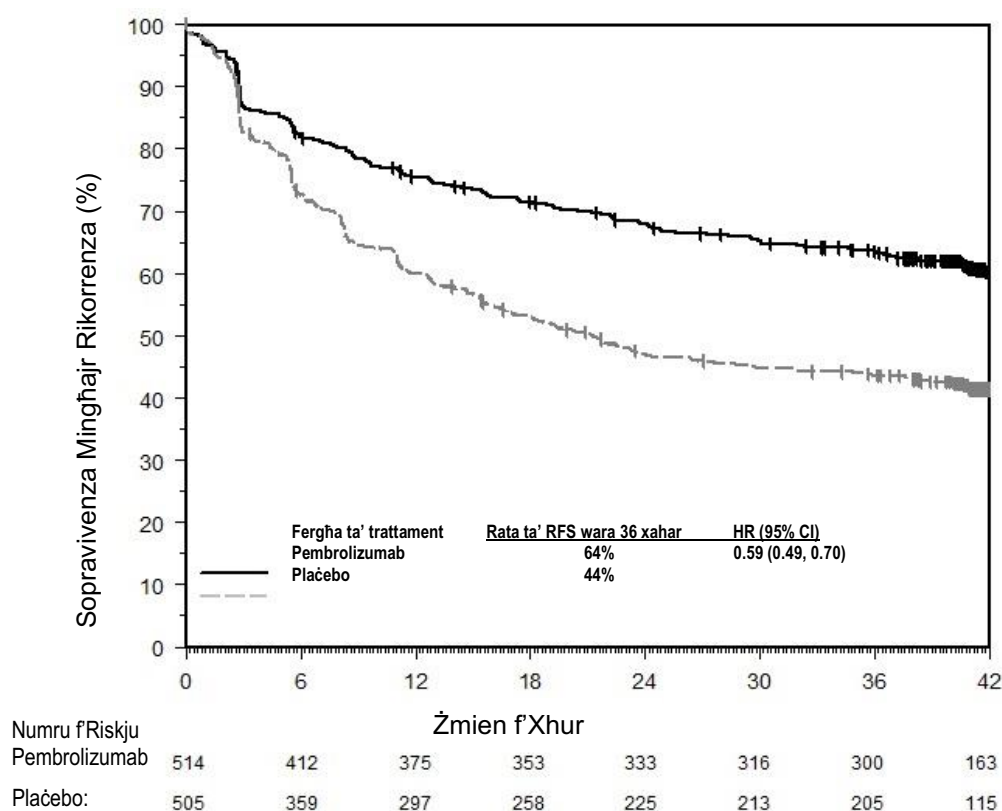
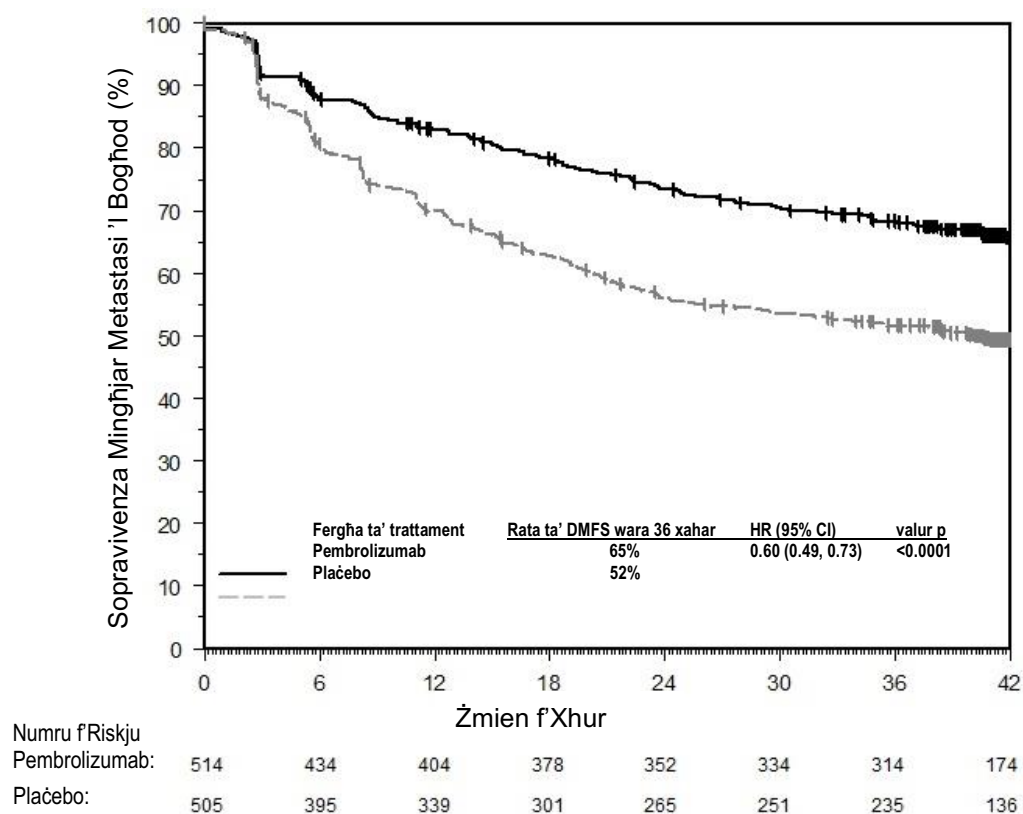


Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr metastasi 'l bogħod skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Il-benefiċċju ta' RFS u DMFS intwera b'mod konsistenti għas-sottogruppi kollha, inkluż espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, stat tal-mutazzjoni BRAF, u l-istadju tal-marda (bl-użu tas-7^a edizzjoni ta' AJCC). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti meta ġew klassifikati mill-ġdid f'analizi post-hoc skont is-sistema ta' stadji attwali tat-8ⁿ edizzjoni ta' AJCC.

Karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar

KEYNOTE-671: Studju kkontrollat għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' pazjenti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC) li tista' titneħħa b'operazzjoni
L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu, mogħti bħala trattament mogħti qabel u li tkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali, ġiet investigata f'KEYNOTE-671, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità kienu pazjenti b'NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel u li qegħdin f'riskju għoli (Stadju II, IIIA, jew IIIB (N2) tat-8ⁿ edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza, irriskjament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDx™ ta' PD-L1. L-ittestjar għall-aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi jew fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi Stadju II - IIIB (N2) skont is-sistema ta' stadji tat-8ⁿ edizzjoni: daqs tat-tumur > 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li jinvađew strutturi toraċiċi (jinvađew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali b'tumur > 4 cm; jew tumuri > 4 cm li jikkawżaw atelektasi li toħloq ostaklu li testendi sal-ilu; jew tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala l-kanċer tal-pulmun primarju.

Jekk indikat, il-pazjenti rċievew terapija b'radjazzjoni addizzjonali qabel pembrolizumab jew il-placebo li ngħataw b'mod addizzjonali. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont l-istadju (II vs. III), l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS ≥ 50% or < 50%), l-istologija (skwamuża vs. mhux skwamuża), u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant).

Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Fergħa ta' Trattament A: pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali minn qabel b'doża ta' 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² u jew pemetrexed 500 mg/m² f'Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, pembrolizumab 200 mg ingħata kull 3 ġimgħat sa 13-il ċiklu.
- Fergħa ta' Trattament B: placebo mogħti bħala trattament addizzjonali minn qabel f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² u jew pemetrexed 500 mg/m² f'Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, il-placebo ngħata kull 3 ġimgħat sa 13-il ċiklu.

Il-medicini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini. It-trattament b'pembrolizumab jew il-placebo tkompla sat-tmiem tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faži ta' trattament addizzjonali, progressjoni tal-marda għal dawk li ma saritilhomx operazzjoni jew kellhom tneħħija mhux kompluta u dahlu fil-faži ta' trattament addizzjonali, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, Ġimgħa 7, u Ġimgħa 13 fil-faži ta' trattament addizzjonali mogħti qabel, u fi żmien 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali. Wara l-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali, l-istima tal-istat tat-tumur saret kull 16-il ġimgħa sat-tmiem ta' Sena 3, u mbagħad kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem.

Il-miżuri tar-rizultati primarji tal-effikaċja kienu OS u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, *disease-free survival*) stmata mill-investigatur.

Il-miżuri tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja kienu rata shiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, *pathological complete response*) u rispons patoloġiku maġġuri (mPR, *major pathological response*) kif evalwat minn reviżjoni fl-ghama tal-patoloġija indipendenti (BIPR, *blinded independent pathology review*).

Total ta' 797 pazjent f'KEYNOTE-671 intagħżlu b'mod arbitrarju: 397 pazjent għall-fergħa ta' pembrolizumab u 400 għall-fergħa tal-plaċebo. Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 26 sa 83); 45% b'età ta' 65 sena jew aktar; 71% irġiel, 61% Bojod, 31% Asjatiċi; u 2% Suwed. Tlieta u sittin fil-mija u 37% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 30% kellhom marda ta' Stadju II u 70% kellhom marda ta' Stadju III; 33% kellhom TPS $\geq$ 50% u 67% kellhom TPS < 50%; 43% kellhom tumuri b'istoloġija skwamuża u 57% kellhom tumuri b'istoloġija mhux skwamuża; 31% kienu mir-regjun tal-Asja tal-Lvant. Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR u f'66% l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tlieta fil-mija tal-pazjenti kellhom translokazzjoni ta' ALK u f'68% l-istat tat-translokazzjoni ta' ALK ma kienx magħruf.

Wieħed u tmenin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu kellhom operazzjoni definittiva meta mqabbla ma' 76% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija li fiha l-platinu.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS, EFS, pCR u mPR għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. F'analizi interim speċifikata minn qabel (bi żmien medjan ta' segwitu ta' 21.4 xahar (firxa: 0.4 sa 50.6 xahar)) l-EFS HR kien 0.58 (95% CI: 0.46, 0.72; $p < 0.0001$) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. Fiż-żmien ta' din l-analizi, ir-rizultati tal-OS ma kinux maturi.

Tabella 12 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja f'analizi interim speċifikata minn qabel fi żmien medjan ta' segwitu ta' 29.8 xahar (firxa: 0.4 sa 62.0 xahar). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u EFS qed jintwerew f'Figuri 8 u 9.

Tabella 12: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-671

Punt finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija/ Pembrolizumab n=397	Plaċebo mal-kimoterapija/ Plaċebo n=400
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	110 (28%)	144 (36%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valur p‡	0.00517	
EFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	174 (44%)	248 (62%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	47.2 (32.9, NR)	18.3 (14.8, 22.1)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.59 (0.48, 0.72)	

* Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bit-trattament bħala kovarjant stratifikat skont l-istadju, l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-istologija, u r-reġjun ġeografiku

‡ Abbażi tat-test log-rank stratifikat

NR = ma ntlahaqx

Figura 8: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

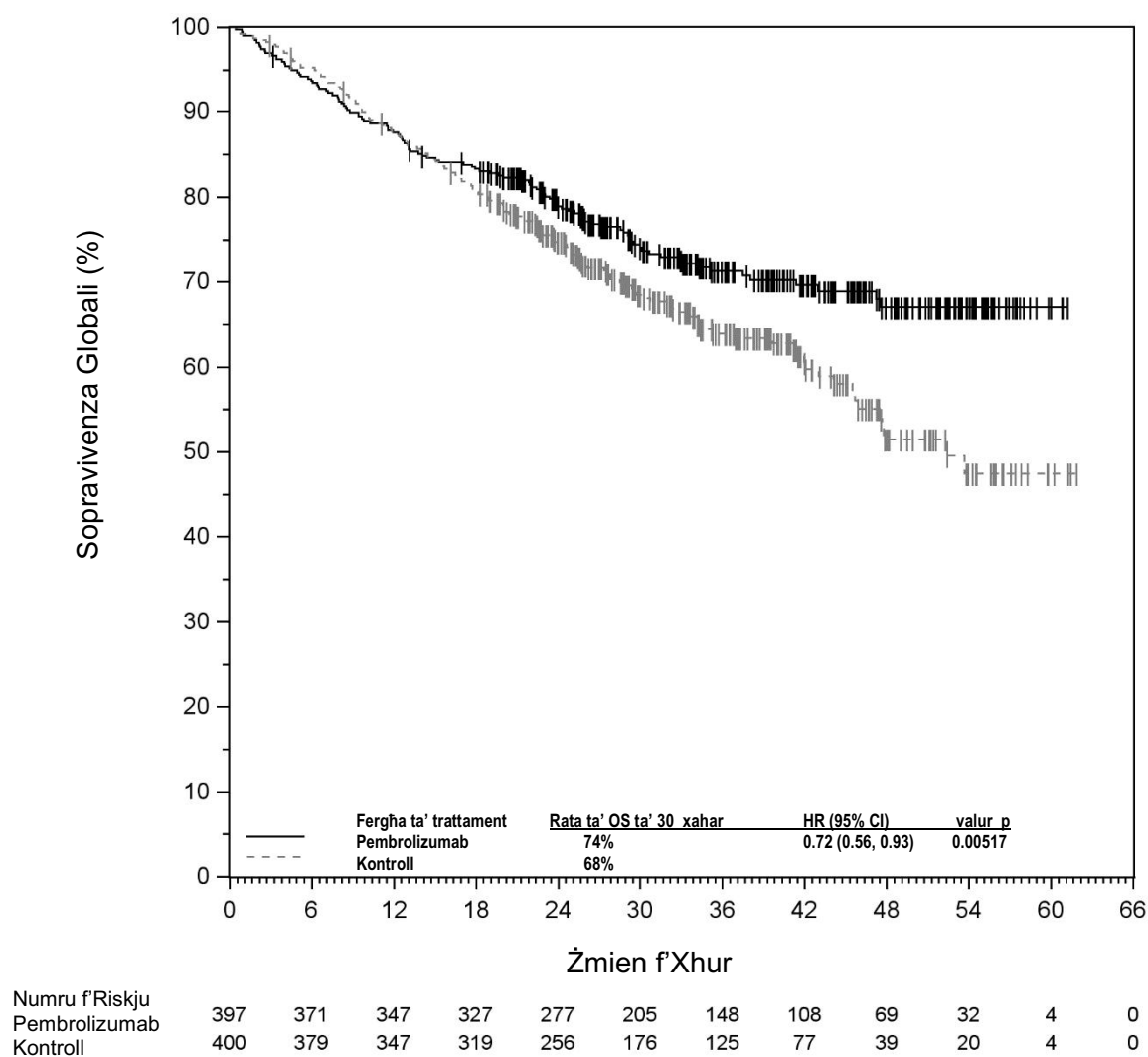
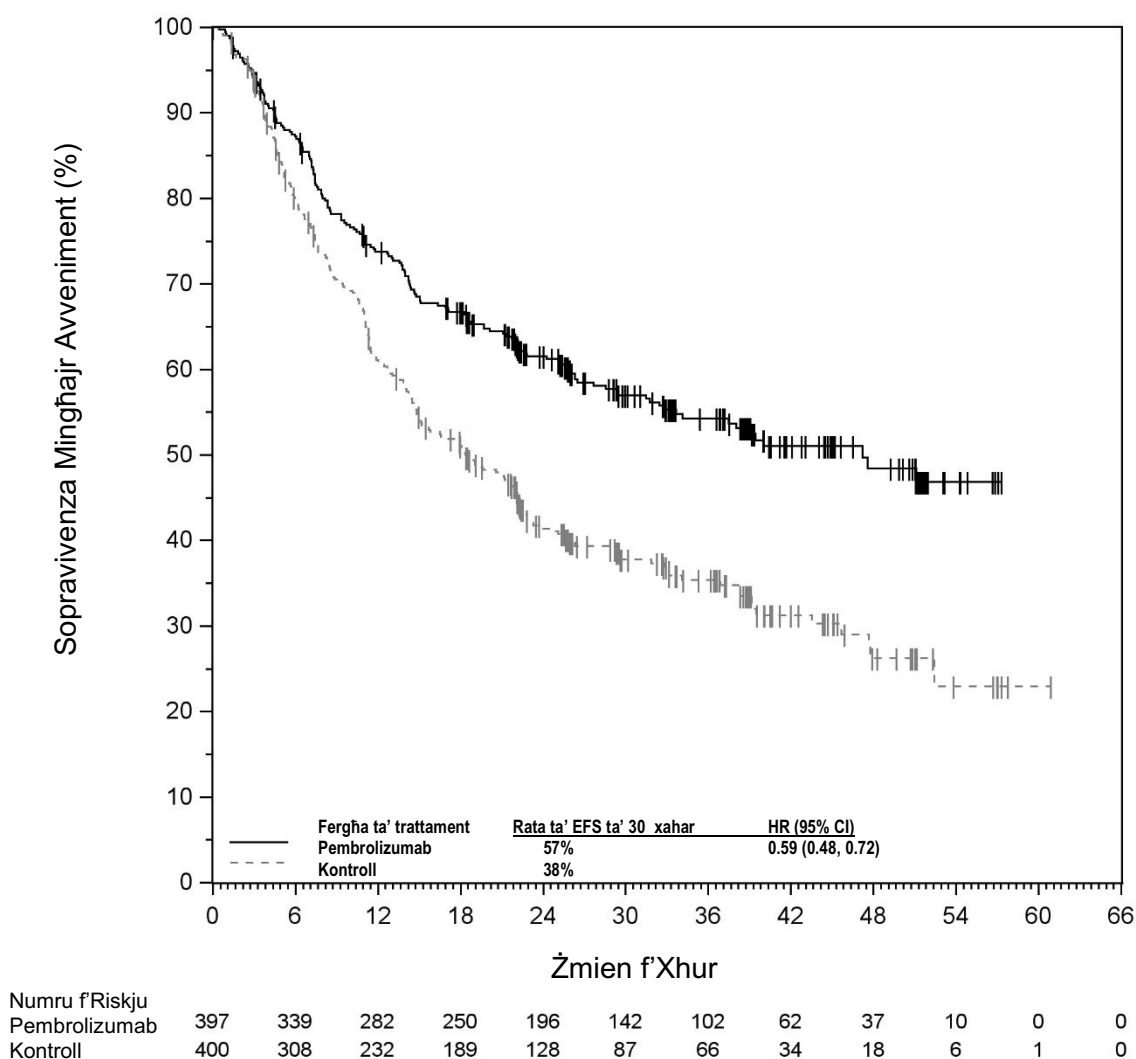


Figura 9: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr avveniment skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Saret analiżi esploratorja post-hoc ta' sottogrupp f'KEYNOTE-671 f'pazjenti li kellhom PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (fergħa ta' pembrolizumab [n=132; 33%] vs fergħa tal-plaċebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (fergħa ta' pembrolizumab [n=127; 32%] vs fergħa tal-plaċebo [n=115; 29%]) u TPS < 1% (fergħa ta' pembrolizumab [n=138; 35%] vs fergħa tal-plaċebo [n=151; 38%]). L-EFS HR kien 0.48 (95% CI: 0.33, 0.71) f'pazjenti b'TPS $\geq 50\%$, 0.52 (95% CI: 0.36, 0.73) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.75 (95% CI: 0.56, 1.01) f'pazjenti b'TPS < 1%. L-OS HR kien 0.55 (95% CI: 0.33, 0.92) f'pazjenti b'TPS $\geq 50\%$, 0.69 (95% CI: 0.44, 1.07) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.91 (95% CI: 0.63, 1.32) f'pazjenti b'TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Studju kkontrollat bi plaċebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'NSCLC mnehhija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-091, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi plaċebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'NSCLC li qegħdin f'riskju għoli (stadju IB [T2a ≥ 4 cm], II jew IIIA tas-7^a edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza wara tnehhija kompluta b'operazzjoni, irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-ebda terapija bir-radjazzjoni neoawżiljarja minn qabel u/jew kimoterapija neoawżiljarja, u l-ebda terapija bir-radjazzjoni awżiljarja minn qabel jew ipplanata għat-tumur malinn kurrenti. L-ittestjar għall-

aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi/fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi stadju IB [$T2a \geq 4$ cm], II jew IIIA skont is-sistema ta' stadji tas-7^a edizzjoni: Daqs tat-tumur ≥ 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li huma invażivi ta' strutturi toraċiċi (jinvađew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku ewlieni < 2 cm distali għall-karina iżda mingħajr l-involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma' atelektasi jew pulmonite ostruttiva tal-pulmun sħiħ; jew tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala l-primarju. L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom stat N2 b'tumuri li jinvađu wkoll il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina, jew b'nodulu/i tat-tumur separat(i) f'lobu ipsilaterali differenti.

Il-pazjenti jaf ikunu rċiew jew ma rċiewx kimoterapija awżiljarja kif ġie rrakkomandat mit-tabib tagħhom. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċiew aktar minn 4 ċikli ta' kimoterapija awżiljarja ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istadju (IB vs. II vs. IIIA), il-kimoterapija awżiljarja (l-ebda kimoterapija awżiljarja vs. kimoterapija awżiljarja), l-istat ta' PD-L1 (TPS $< 1\%$ [negattiv] vs. TPS 1-49% vs. TPS $\geq 50\%$), u reġjun ġeografiku (l-Ewropa tal-Punent vs. l-Ewropa tal-Lvant vs. l-Asja vs. il-Kumplement tad-Dinja). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg (n=590) jew placebo (n=587) minn ġol-vini kull 3 ġimghat.

It-trattament kompli sar-rikorrenza tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, sat-tossicità mhux aċċettabbli, jew sa madwar sena (18-il doża). Il-pazjenti saritilhom immaġni kull 12-il ġimgha wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sena, imbagħad kull 6 xhur għal snin 2 sa 3, u mbagħad kull sena sal-aħħar tal-ħames sena. Wara l-ħames sena, l-immaġni ssir skont l-istandard lokali tal-kura.

Mill-1 177 pazjent li ntgħażlu b'mod arbitrarju, 1 010 (86%) irċiew kimoterapija abbażi tal-platinum wara tneħħija kompluta b'operazzjoni. Fost dawn l-1 010 pazjent f'KEYNOTE-091, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 35 sa 84); 49% b'età ta' 65 sena jew aktar; 68% irġiel, 77% Bojod, 18% Asjatiċi, 86% persuni li kienu jew għadhom ipejpu. Wieħed u sittin fil-mija u 39% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Tnax fil-mija kellhom mard ta' stadju IB ($T2a \geq 4$ cm), 57% kellhom mard ta' stadju II, u 31% kellhom mard ta' stadju IIIA. Disgħa u tletin fil-mija kellhom tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $< 1\%$ [negattiv], 33% kellhom TPS 1-49%, 28% kellhom TPS $\geq 50\%$. Sebgha fil-mija kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR magħrufa, tmienja u tletin fil-mija ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR u f'sitta u ħamsin fil-mija l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tnejn u ħamsin fil-mija kienu mill-Ewropa tal-Punent, 20% kienu mill-Ewropa tal-Lvant, 17% mill-Asja, u 11% mill-Kumplement tad-Dinja.

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza mingħajr mard (DFS) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$, fejn DFS kien iddefinit bħala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (rikorrenza lokali/reġjonali, metastasi imbiegħda), it-tieni tumur malinn, jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu DFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$, u OS fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjonijiet b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ u TPS $\geq 1\%$.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS fil-popolazzjoni globali (HR = 0.76 [95% CI: 0.63, 0.91; p = 0.0014]) f'analizi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 32.4 xahar (firxa: 0.6 sa 68 xahar) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa tal-placebo.

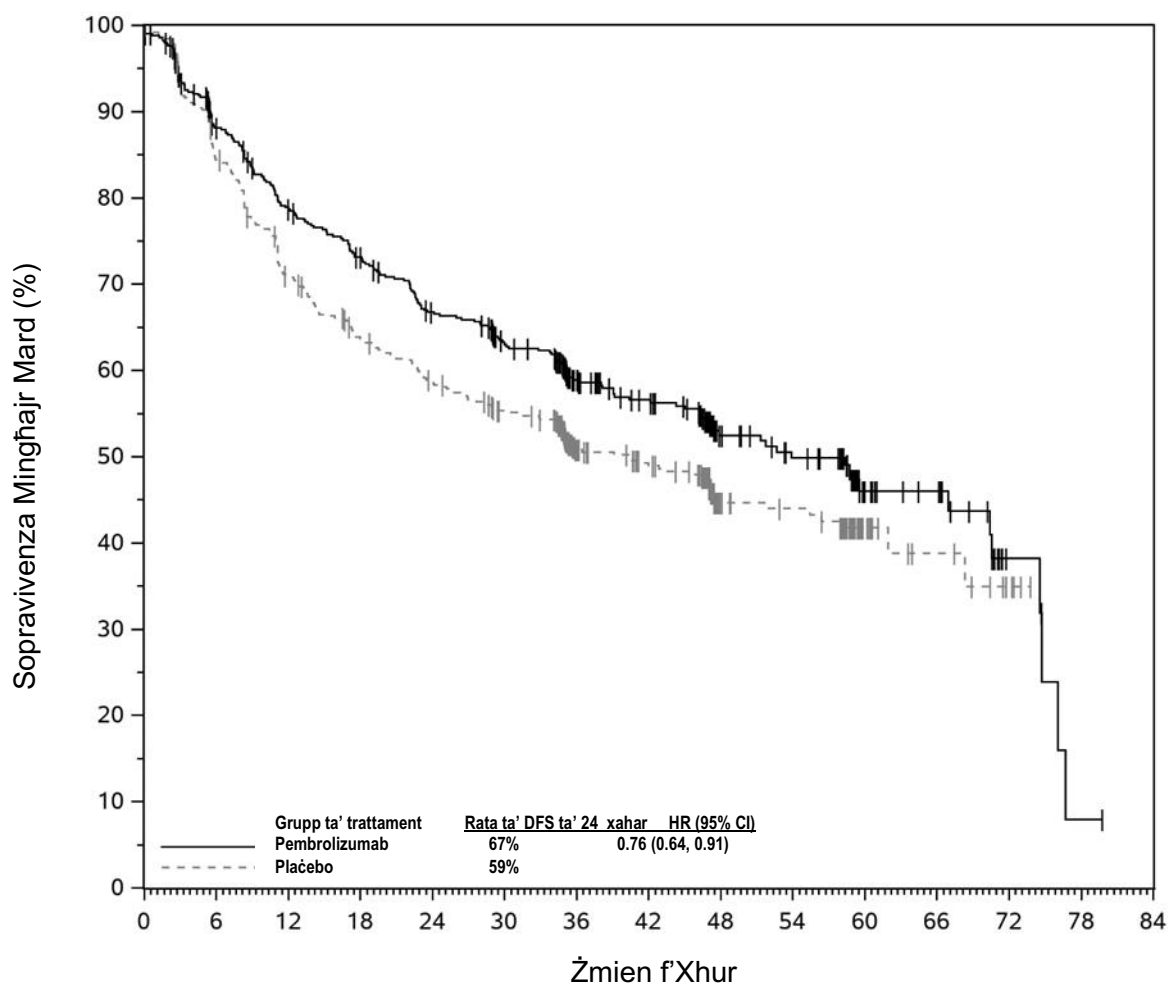
Tabella 13 u Figura 10 jiġbru fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja fl-analiżi finali għal DFS li saret fi żmien medjan ta' segwitu ta' 46.7 xahar (firxa: 0.6 sa 84.2). Fiż-żmien ta' din l-analiżi, ir-riżultati tal-OS ma kinux maturi bi 58% biss ta' avvenimenti tal-OS speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni globali. Analizi esploratorja tal-OS issuggeriet tendenza favur pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo b'HR ta' 0.79 (95% CI: 0.62, 1.01) f'pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja.

Tabella 13: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-091 għal pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=506	Plaċebo n=504
DFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	225 (44%)	262 (52%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.76 (0.64, 0.91)	
Medjan f'xhur (95% CI)	53.8 (46.2, 70.4)	40.5 (32.9, 47.4)

* Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni multivarjat ta' Cox

Figura 10: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza mingħajr mard skont il-fergha tat-trattament f'KEYNOTE-091 (ghal pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja)



Numru f'Riskju

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

KEYNOTE-024: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li qatt ma kienu ttrattati qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-024, studju kkontrollat, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' NSCLC metastatika li qatt ma kienet ġiet ittrattata qabel. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta' $\geq 50\%$ ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat (n=154) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jagħżel l-investigatur (n=151; inkluż pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jiehu benefiċċju kliniku. Il-pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 xahar. L-istudju eskluđa pazjenti b'aberrazzjonijiet ġenomiċi EGFR jew ALK tat-tumur; mard awtoimmuni li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fis-26 ġimgħa ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat. Il-pazjenti fuq kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda li ġiet identifikata b'mod indipendenti setgħu jaqilbu u jirċievu pembrolizumab.

Fost it-305 pazjenti f'KEYNOTE-024, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 65 sena (54% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 82% Bojod, 15% Asjatiċi; u 35% u 65% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (18%) u mhux skwamuża (82%); M1 (99%); u metastasi fil-moħħ (9%).

Il-miżura tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet PFS kif stmat minn analiżi ċentrali indipendenti *blinded* (BICR - *blinded independent central review*) bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultat sekondarju tal-effikaċja kienu OS u ORR (kif stmati minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Tabella 14 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti tal-popolazzjoni kollha kemm hi bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intent to treat). Ir-riżultati ta' PFS u ORR huma rappurtati minn analiżi interim b'segwitu medjan ta' 11-il xahar. Ir-riżultati ta' OS huma rappurtati mill-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 25 xahar.

Tabella 14: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-024

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=154	Kimoterapija n=151
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	116 (77%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valur p [†]	<0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	96 (64%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.63 (0.47, 0.86)	
Valur p [†]	0.002	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	30 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR % (CI ta' 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Rispons shih	4%	1%
Rispons parzjali	41%	27%
Tul ta' żmien tar-rispons[‡]		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 6 xhur	88% [§]	59% [¶]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

[†] Abbażi tat-test log rank stratifikat

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv b'hala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[§] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 43 pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar

[¶] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 16-il pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar
NA (*not available*) = mhux disponibbli

Figura 11: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

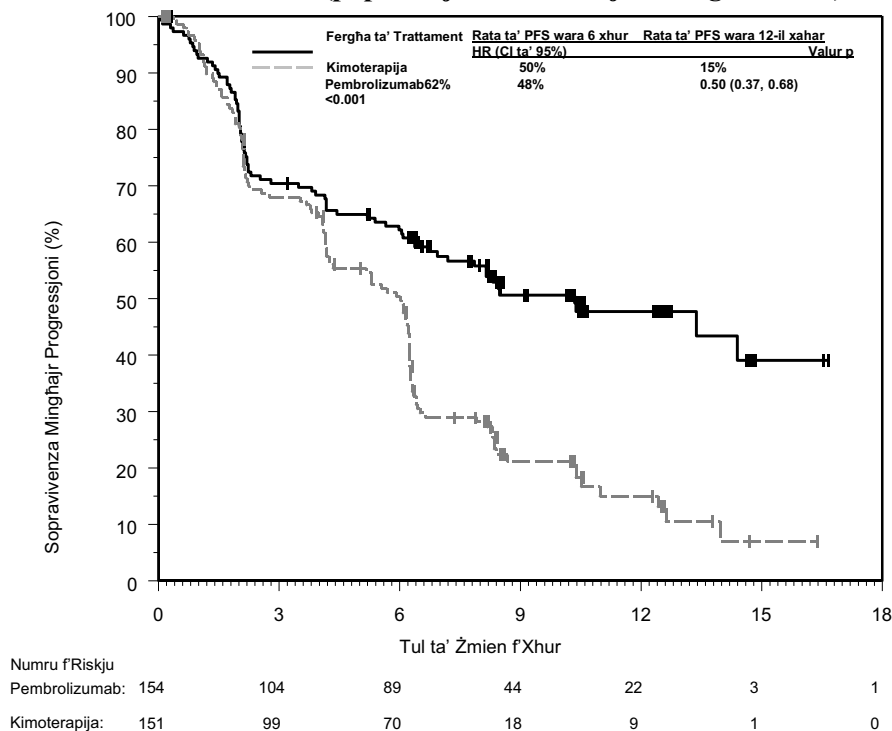
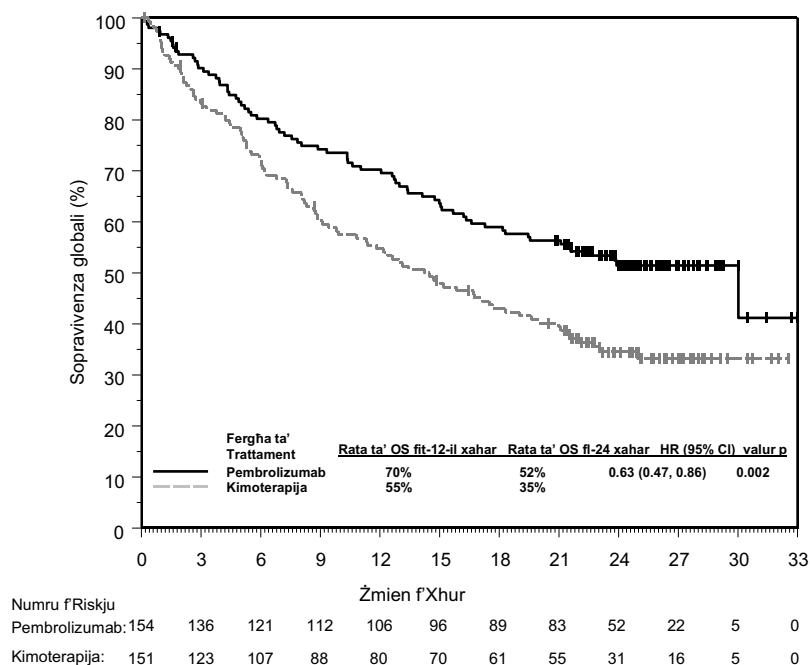


Figura 12: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



F'analizi ta' sottogrupp, kien osservat tnaqqis fil-benefiċċju ta' sopravivenza ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija f'numru żgħir ta' pazjenti li qatt ma kienu jpejpu; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jasal għall-ebda konklużjonijiet minn din id-data.

KEYNOTE-042: Prova kkontrollata ta' pazjenti b'NSCLC li ma kinix hadu trattament qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati wkoll f'KEYNOTE-042, studju b'ħafna ċentri, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata lokali jew metastatika li ma kinitx ġiet trattata qabel. It-tifsila tal-istudju kienet tixbah dik ta' KEYNOTE-024, ħlief li l-pazjent kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$ ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimghat (n=637) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jgħażilha l-investigatur (n=637; inkluż pemetrexed+carboplatin jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimghat għall-ewwel 45 ġimgha, u kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

Fost l-1 274 pazjent f'KEYNOTE-042, 599 (47%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-599 pazjent kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 63 sena (45% b'età ta' 65 jew aktar); 69% irġiel; 63% Bojod u 32% Asjatiċi; 17% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1 f'31% u 69%, rispettivament. Il-karattereistiċi tal-marda kienu skwamuża (37%) u mhux skwamuża (63%); stadju IIIA (0.8%); stadju IIIB (9%); stadju IV (90%); u metastasi fil-moħħ trattata (6%).

Il-kejl tar-rizultat primarju ta' effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu PFS u ORR (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$ li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (HR 0.82; 95% CI 0.71, 0.93 fl-analiżi finali) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Tabella 15 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja prinċipali għall-popolazzjoni b'TPS $\geq 50\%$ fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 15.4 xhur. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni b'TPS $\geq 50\%$ abbażi tal-analiżi finali qed tintwera fil-Figura 13.

Tabella 15: Rizultati ta' effikaċja (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) f'KEYNOTE-042

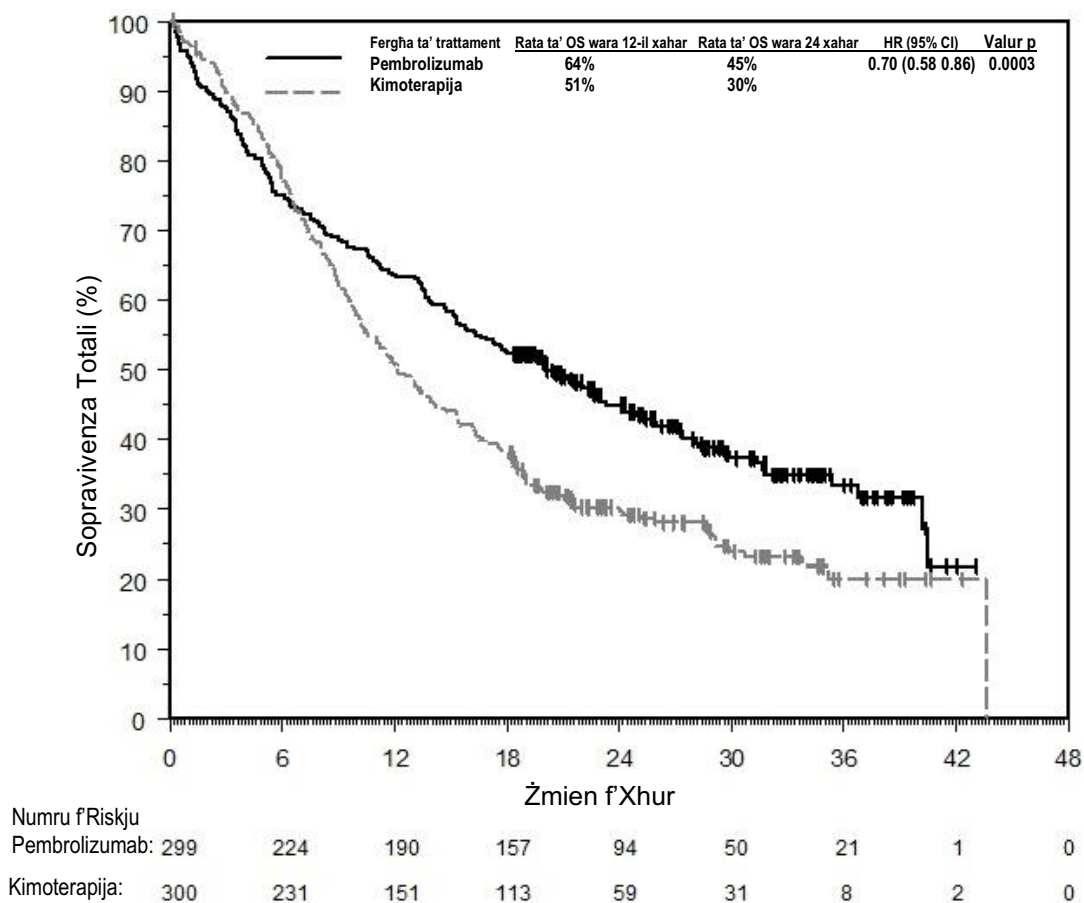
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=299	Kimoterapija n=300
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	180 (60%)	220 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.70 (0.58, 0.86)	
Valur p†	0.0003	
Medjan f'xhur (95% CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	238 (80%)	250 (83%)
Proporzjon ta' periklu * (95% CI)	0.84 (0.70, 1.01)	
Medjan f'xhur (95% CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Rata ogġettiva ta' rispons		
ORR % (95% CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Rispons shiħ	1%	0.3%
Rispons parzjali	38%	32%
Tul ta' żmien tar-rispons‡		
Medjan f'xhur (firxa)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 18 -il xahar	57%	34%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shiħ jew parzjali ikkonfermat

Figura 13: Kurva Kaplan-Meierghal sopravivenza totali skont il-fergħa ta' trattament f KEYNOTE-042 (pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Ir-riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp espjoratorju post-hoc indikat tendenza lejn tnaqqis ta' benefiċċju ta' sopravivenza b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija, kemm matul l-ewwel 4 xhur kif ukoll matul it-tul ta' żmien kollu tat-trattament, f'pazjenti li qatt ma kienu pejpu, li kien aktar evidenti fis-sottogrupp ta' dawk li qatt ma pejpu b'istoloġija mhux skwamuża. Madankollu, minhabba n-natura espjoratorja tal-analiżi ta' dan is-sottogrupp, ma jistgħu jinstiltu l-ebda konklużjonijiet definittivi.

KEYNOTE-189: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab mogħti flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum għet investigata fi studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, KEYNOTE-189. Il-kriterji l-aktar importanti għal eliġibiltà kienu NSCLC mhux skwamuża metastatika, l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal NSCLC metastatika, u l-ebda aberrazzjoni ġenomika EGFR jew ALK fit-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu waħda mill-iskedi li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli segwiti minn pembrolizumab 200 mg u pemetrexed 500 mg/m² fil-vini kull 3 ġimghat (n=410)
- Placebo ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli segwiti minn placebo u pemetrexed 500 mg/m² fil-vini kull 3 ġimghat (n=206)

Trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST 1.1 iddeterminata mill-investigatur, tossicità inaċċettabbli, jew sa massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jitkompla wara progressjoni tal-marda definita minn RECIST permezz ta' BICR jew wara twaqqif ta' pemetrexed jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont kif kien iddeterminat mill-investigatur. Għall-pazjenti li lestew 24 xahar ta' terapija jew kellhom rispons shih, it-trattament b'pembrolizumab seta' jinbeda mill-gdid għal progressjoni tal-marda u jingħata sa sena addizzjonali. L-istima tal-istat tat-tumur saret f'Gimgha 6 u Gimgha 12, segwit minn kull 9 gimghat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda vverifikata b'mod indipendenti ġew offruti pembrolizumab bħala monoterpija.

Fost is-616-il pazjent f'KEYNOTE-189, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjan ta' 64 sena (49% kellhom 65 sena jew aktar); 59% irġiel; 94% Bojod u 3% Asjatiċi; 43% u 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 rispettivament; 31% kienu negattivi għal PD-L1 (TPS < 1%); u 18% kellhom metastasi fil-moħħ fil-linja bażi li kienet jew ma kinitx ġiet ittrattata.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS (kif stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-ripons, kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 16 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 14 u 15 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 18.8 xhur.

Tabella 16: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-189*

Skop finali	Pembrolizumab + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=410	Plaċebo + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=206
OS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	258 (63%)	163 (79%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.56 (0.46, 0.69)	
Valur p [‡]	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	337 (82%)	197 (96%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.49 (0.41, 0.59)	
Valur p [‡]	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Rispons shih	1.2%	0.5%
Rispons parzjali	47%	19%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	12.5 (1.1+, 34.9+)	7.1 (2.4, 27.8+)
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar [#]	53%	27%

* Total ta' 113-il pazjent (57%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċiew inibitur checkpoint bħala terapija sussegwenti

[†] Abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

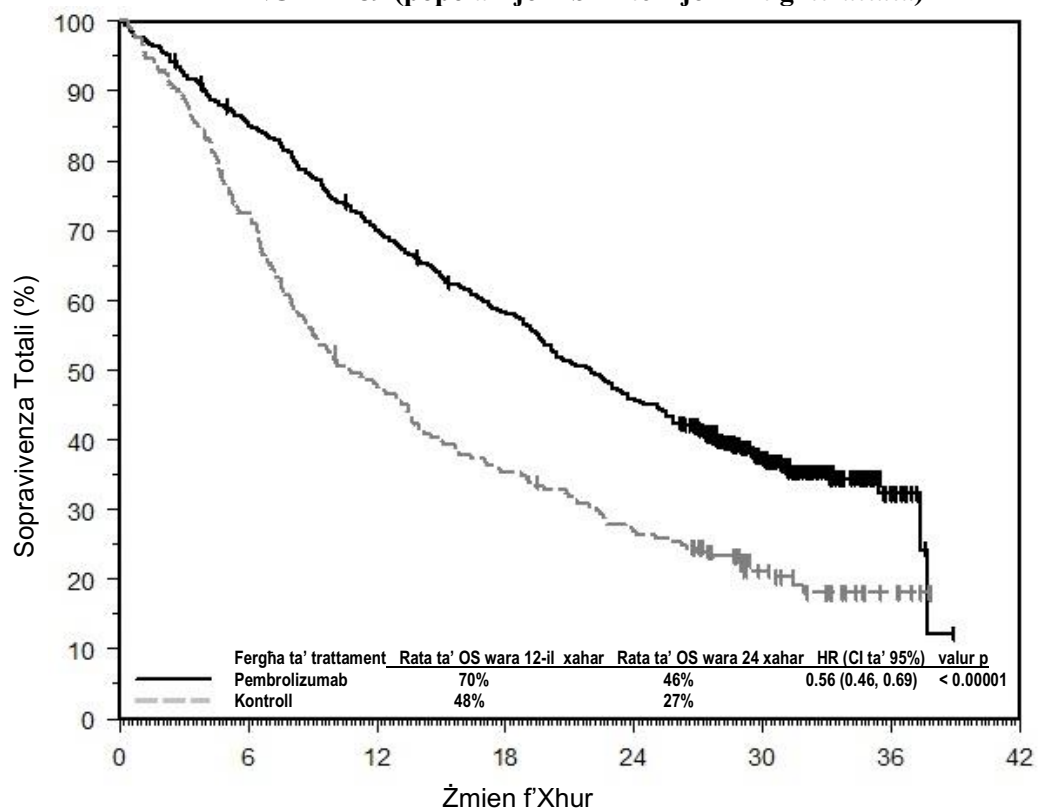
[‡] Abbażi tat-test Log-rank stratifikat

[§] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat mill-istat ta' PD-L1, kimoterapija bil-platinum u l-istat tat-tipjip

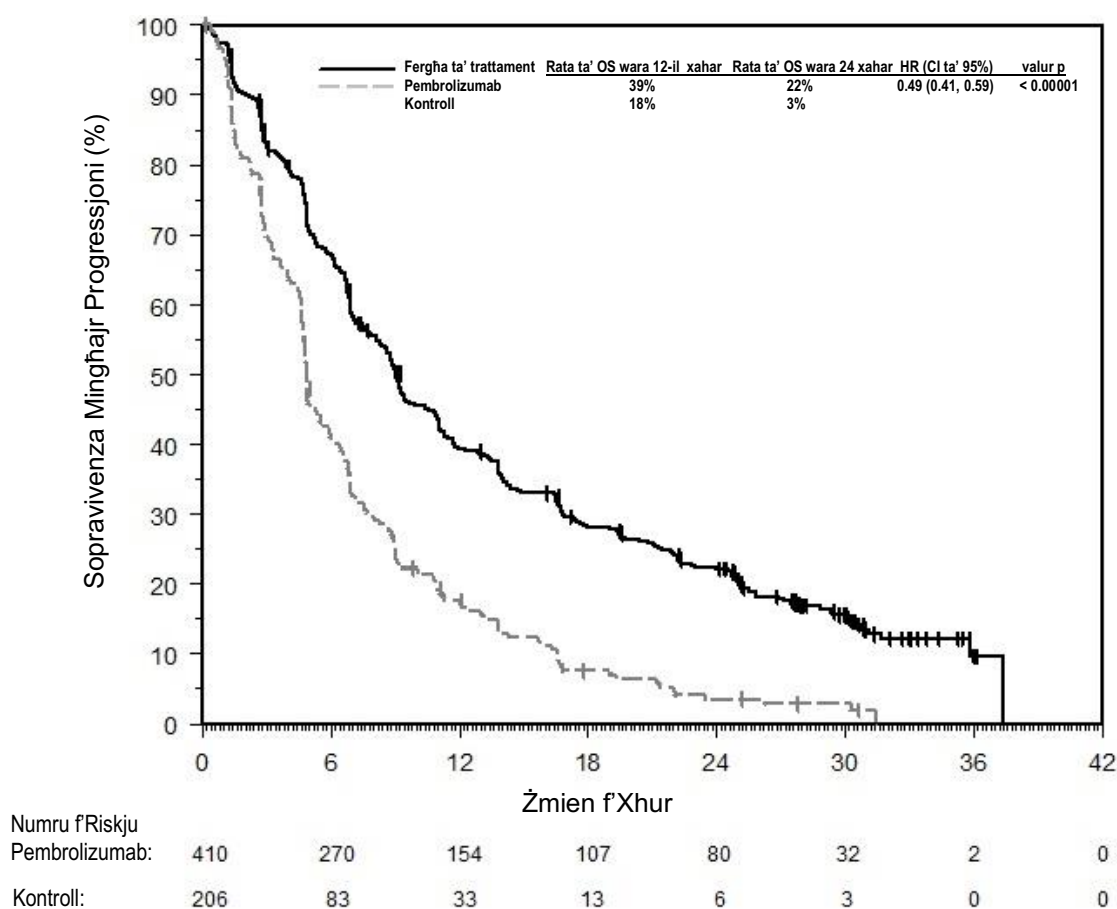
[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 14: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



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

Figura 15: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Saret analiżi f'KEYNOTE-189 f'pazjenti li kellhom TPS ta' PD-L1 < 1% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=127 (31%) vs. kimoterapija: n=63 (31%)], TPS 1-49% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=128 (31%) vs. kimoterapija: n=58 (28%)] jew ≥ 50% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=132 (32%) vs. kimoterapija: n=70 (34%)] (ara Tabella 17).

Tabella 17: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-189*

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS† (CI ta' 95%)	0.51 (0.36, 0.71)		0.66 (0.46, 0.96)		0.59 (0.40, 0.86)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS† (CI ta' 95%)	0.67 (0.49, 0.93)		0.53 (0.38, 0.74)		0.35 (0.25, 0.49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Ibbażat fuq analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab imqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analiżi finali, total ta' 57 pazjent b'NSCLC li kellhom ≥ 75 sena ġew irreġistrati fl-istudju KEYNOTE-189 (35 fil-kombinazzjoni b'pembrolizumab u 22 fil-kontroll). F'dan is-sottogrupp tal-istudju kienu rrappurtati HR=1.54 [CI ta' 95% 0.76, 3.14] f'OS u HR=1.12 [CI ta' 95% 0.56, 2.22] f'PFS għal kombinazzjoni b'pembrolizumab kontra kimoterapija. Id-data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

KEYNOTE-407: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'NSCLC skwamuża li ma kinux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew inkella nab-paclitaxel ġiet investigata fi Studju KEYNOTE-407, studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità għal dan l-istudju kienu NSCLC skwamuża metastatika, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, u l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS < 1% [negattiv] vs. TPS $\geq 1\%$), l-għażla tal-investigatur ta' paclitaxel jew nab-paclitaxel, u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-fergħat ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni fil-vini:

- Pembrolizumab 200 mg u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1.
- Placebo u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn placebo kull 3 ġimghat.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab kien permess wara progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jiehu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur.

Pazjenti fil-fergħa ta' placebo ġew offruti pembrolizumab bħala sustanza wahedha fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimghat sa Ġimgha 18, kull 9 ġimghat sa Ġimgha 45 u kull 12-il ġimgha wara dan.

Total ta' 559 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 65 sena (medda: 29 sa 88); 55% b'età ta' 65 sena jew aktar; 81% irġiel; 77% Bojod; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (29%) u 1 (71%); u 8% b'metastasi fil-moħħ ittrattata fil-linja bażi. Ħamsa u tletin fil-mija kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur b'TPS ta' < 1% [negattiv]; 19% kienu mill-Asja tal-Lvant; u 60% irċivew paclitaxel.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Miżuri sekondarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 18 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja u l-Figuri 16 u 17 juru il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 14.3 xhur.

Tabella 18: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-407

Skop finali	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Plaċebo Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS*		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	168 (60%)	197 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	
Valur p [‡]	0.0006	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	217 (78%)	252 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.57 (0.47, 0.69)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata ta' rispons ogġettiv		
ORR % (CI ta' 95%)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Rispons sħiħ	2.2%	3.2%
Rispons parzjali	60%	35%
Valur p [§]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (medda)	8.8 (1.3+, 28.4+)	4.9 (1.3+, 28.3+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar [¶]	38%	25%

* Total ta' 138 pazjent (51%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċiew inibitur checkpoint bħala terapija sussegwenti

[†] Abbazi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

[‡] Abbazi tat-test log-rank stratifikat

[§] Abbazi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen

[¶] Abbazi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 16: Kurva Kaplan-Meier ghal Sopravivenza Globali f' KEYNOTE-407

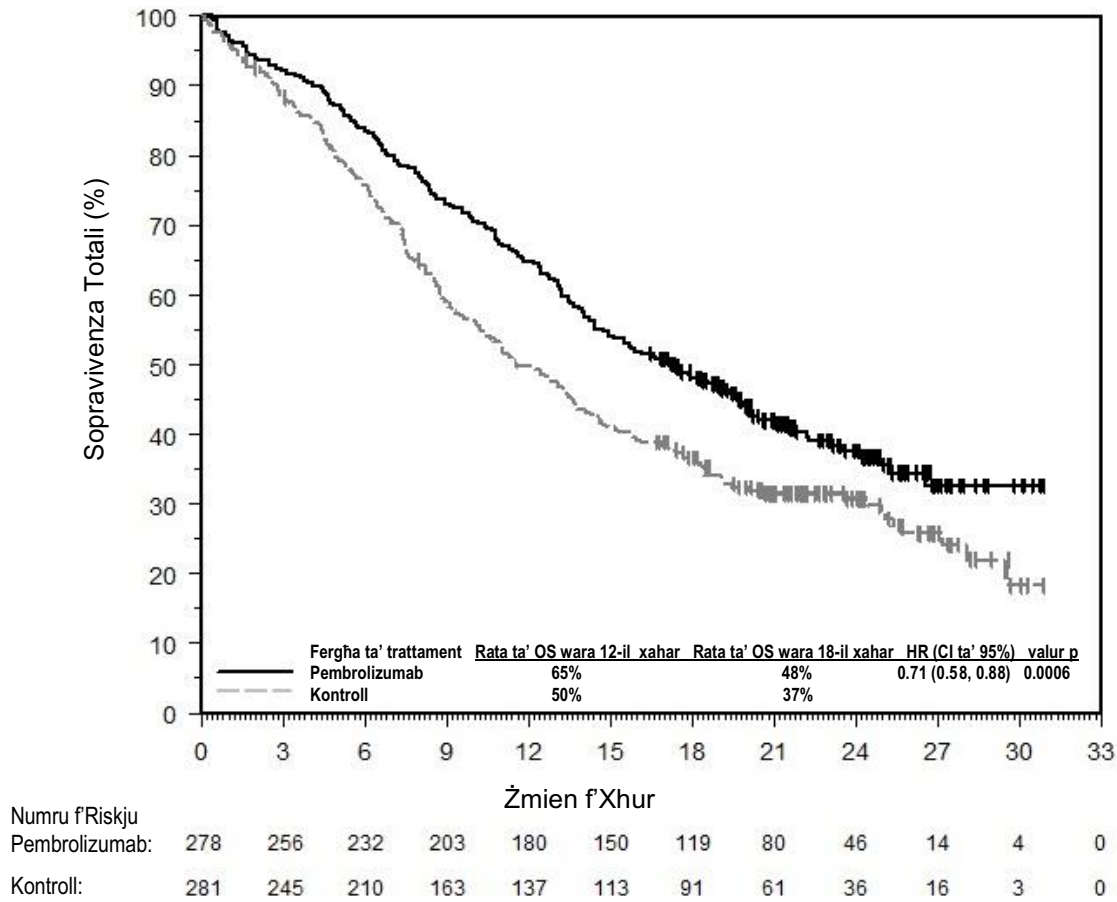
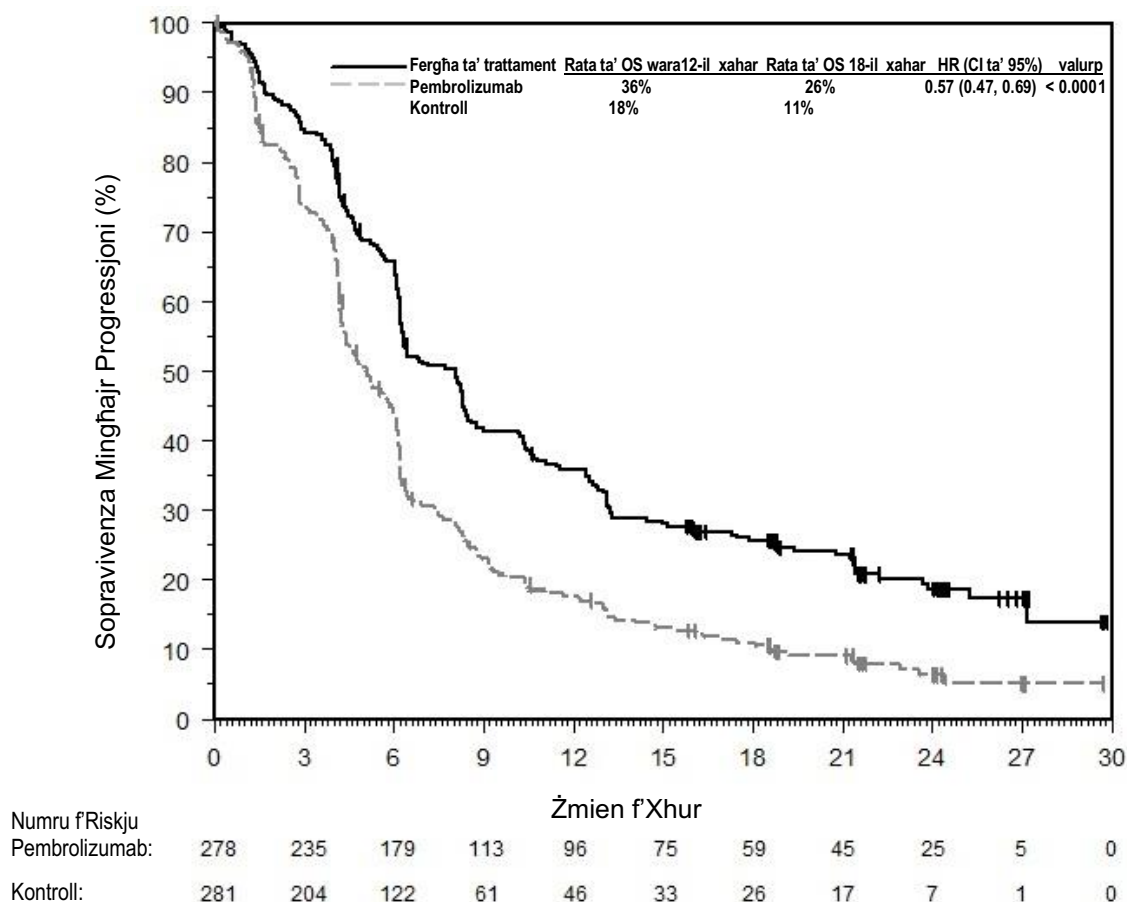


Figura 17: Kurva Kaplan-Meier Ghal Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'KEYNOTE-407



Saret analiżi f'KEYNOTE-407 f'pazjenti li kellhom PD-L1 b'TPS ta' < 1% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=95 (34%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=99 (35%)], TPS 1% sa 49% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=103 (37%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=104 (37%)] jew TPS ta' ≥ 50% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%)] (ara Tabella 19).

Tabella 19: Riżultati tal-effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-407*

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS† (CI ta' 95%)	0.79 (0.56, 1.11)		0.59 (0.42, 0.84)		0.79 (0.52, 1.21)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS† (CI ta' 95%)	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%

* Abbażi tal-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analiżi finali, total ta' 65 pazjent b'NSCLC b'età ta' ≥ 75 sena ġew irreġistrati fl-istudju KEYNOTE-407 (34 fil-fergħa tal-kombinazzjoni b'pembrolizumab u 31 fil-fergħa ta' kontroll). Ġie rrappurtat HR=0.81 [CI ta' 95% 0.43, 1.55] f'OS, HR=0.61 [CI ta' 95% 0.34, 1.09] f'PFS, u ORR ta' 62% u 45% għal kombinazzjoni b'pembrolizumab vs. kimoterapija f'dan is-sottogrupp tal-istudju. Data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

KEYNOTE-010: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li kienu ġew ittrattati b'kimoterapija qabel Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-010, studju b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata f'pazjenti li qabel ikunu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta' ≥ 1% ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pazjenti b'mutazzjoni ta' attivazzjoni ta' EGFR jew translokazzjoni ta' ALK kellhom ukoll progressjoni tal-marda fuq terapija approvata għal dawn il-mutazzjonijiet qabel ma' rċievew pembrolizumab. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 2 (n=344) jew 10 mg/kg bw (n=346) kull 3 ġimgħat jew docetaxel b'doża ta' 75 mg/m² kull 3 ġimgħat (n=343) sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni; kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgħa ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għal din il-popolazzjoni kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (42% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 21% kienu Asjatiċi u 34% u 66% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (21%) u mhux skwamuża (70%); stadju IIIA (2%); stadju IIIB (7%); stadju IV (91%); metastasi stabbli fil-moħħ (15%) u l-inċidenza ta' mutazzjonijiet kienet EGFR (8%) jew ALK (1%). Terapija qabel kienet tinkludi l-iskeda b'żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbażi ta' platinum (100%); il-pazjenti rċievew trattament wiehed (69%) jew żewġ trattamenti jew aktar (29%).

Il-miżuri tar-riżultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 20 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni kollha kemm hi (TPS ≥ 1%) u għall-pazjenti b'TPS ≥ 50%, u l-Figura 18 turi l-kurva Kaplan-Meier għal OS (TPS ≥ 1%), abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 42.6 xhur

Tabella 20: Rispons ghal pembrolizumab 2 jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat f'pazjenti li kienu trattati qabel b'NSCLC f'KEYNOTE-010

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Docetaxel 75 mg/m ² kull 3 ġimghat
TPS ≥ 1%			
Numru ta' pazjenti	344	346	343
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.52, 0.73)	---
Valur p [†]	0.00128	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.4 (9.5, 11.9)	13.2 (11.2, 16.7)	8.4 (7.6, 9.5)
PFS[‡]			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.88 (0.75, 1.04)	0.75 (0.63, 0.89)	---
Valur p [†]	0.065	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.7, 4.5)	4.1 (3.8, 4.5)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]			
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Rispons shih	2%	3%	0%
Rispons parzjali	18%	18%	9%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,§}			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 46.2+)	37.8 (2.0+, 49.3+)	7.1 (1.4+, 16.8)
% għadu għaddej [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Numru ta' pazjenti	139	151	152
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.56 (0.43, 0.74)	0.50 (0.38, 0.65)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.8 (10.8, 22.5)	18.7 (12.1, 25.3)	8.2 (6.4, 9.8)
PFS[‡]			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.59 (0.45, 0.77)	0.53 (0.41, 0.70)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.3 (4.1, 7.9)	5.2 (4.1, 8.1)	4.2 (3.8, 4.7)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Rispons shih	4%	4%	0%
Rispons parzjali	27%	28%	9%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,§}			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 44.0+)	37.5 (2.0+, 49.3+)	8.1 (2.6, 16.8)
% għadu għaddej [¶]	55%	47%	8%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab mqabbel ma' docetaxel) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

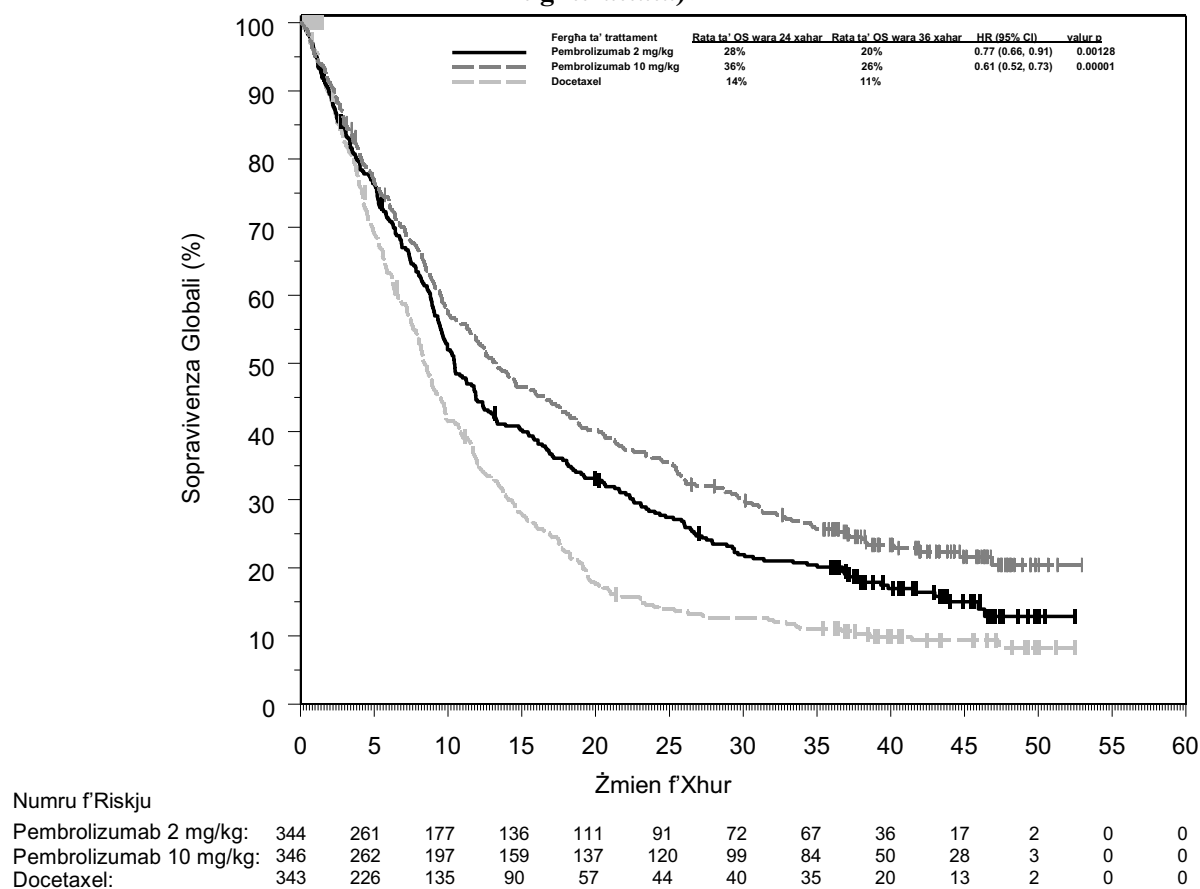
† Abbażi tat-test Log rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bhala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Rispons li għadu għaddej jinkludi dawk il-pazjenti kollha li rrispondew li fiż-żmien tal-analizi kienu hajjin, mingħajr progressjoni, ma bdew l-ebda terapija ġdida kontra l-kanċer u ma kinux meqjusa li ma baqgħux jiġu segwiti

Figura 18: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-010 (pazjenti b'TPS għal espressjoni PD-L1 ta' $\geq 1\%$, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Ir-rizultati ta' effikaċja kienu simili għal ferġat ta' 2 mg/kg bw u 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab. Ir-rizultati ta' effikaċja għal OS kienu konsistenti irrispettivament mill-età tal-kampjun tat-tumur (ġdid vs. mill-arkivji) abbażi ta' tqabbil bejn grupp u ieħor.

F'analizi ta' sottogrupp, kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza mnaqqas ta' pembrolizumab imqabbel ma' docetaxel għal pazjenti li qatt ma kienu jpejpu jew pazjenti b'tumuri li jgħorru fihom mutazzjonijiet ta' attivazzjoni ta' EGFR li mill-inqas rċiew kimoterapija abbażi ta' platinum u inibitur ta' tyrosine kinase; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jiddeduċi l-ebda konklużjonijiet definittivi minn din id-data.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pembrolizumab f'pazjenti b'tumuri li ma jesprimux PD-L1 għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Mesoteljoma plewrali malinna

KEYNOTE-483: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna (MPM) avvanzata jew metastatika li ma tistax titneħħa b'operazzjoni u li ma kinitx ġiet ittrattata

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum ġiet investigata f'KEYNOTE-483, studju b'hafna ċentri, arbitrarju, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża, ikkontrollat b'mod attiv. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità kienu MPM avvanzata jew metastatika li ma tistax titneħħa b'operazzjoni bl-ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat/metastatiku. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien 3 snin mit-trattament jew b'kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont is-sottotip istoloġiku (epitelojde vs mhux

epitelojde). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattamenti li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini:

- Pembrolizumab 200 mg ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 6 ċikli, segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=222). Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 6 ċikli (n=218).

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda kif determinat mill-investigatur skont RECIST 1.1 modifikati għal mesoteljoma (mRECIST), tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat għal 18-il ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost il-95 pazjent b'istologija mhux epitelojde f'KEYNOTE-483, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 71 sena (medda: 48-85 sena) b'76% b'età ta' 65 sena jew aktar; 83% irġiel; 85% Bojod, 15% mhux irrapportati jew mhux magħrufa; 1% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina u 44% u 56% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament.

Il-miżura primarja tar-riżultat tal-effikaċja kienet OS. Il-miżuri addizzjonali tar-riżultat tal-effikaċja kienu PFS, ORR, u DoR, kif ivvalutat permezz ta' BICR bl-użu ta' mRECIST. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fil-popolazzjoni globali f'OS [HR 0.79; CI ta' 95% 0.64, 0.98; Valur p 0.0162] u PFS [HR 0.80; CI ta' 95% 0.65, 0.99; Valur p 0.0194] fl-analiżi finali u ORR [52% (CI ta' 95% 45, 59) vs. 29% (CI ta' 95% 23, 35); Valur p < 0.00001] fl-analiżi interim f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal kimoterapija waħedha. Tabella 21 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja u Figuri 19 u 20 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali bi żmien ta' segwitu medjan ta' 9.8 xhur (medda: 0.9 sa 60.3 xahar) fil-pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojde.

Tabella 21: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-483 għal pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojide

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat + Pemetrexed + Kimoterapija bil-Platinum (n=46)	Pemetrexed + Kimoterapija bil-Platinum (n=49)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	37 (80%)	44 (90%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.57 (0.36, 0.89)	
Medjan f'xhur [†] (CI ta' 95%)	12.3 (8.7, 21.2)	8.2 (5.8, 9.8)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	36 (78%)	38 (78%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.47 (0.29, 0.77)	
Medjan f'xhur [†] (CI ta' 95%)	7.1 (4.5, 9.8)	4.5 (4.0, 6.4)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR % (CI ta' 95%) [‡]	41% (27, 57)	6% (1, 17)
Tul ta' żmien tar-rispons[†]		
Medjan f'xhur (medda)	11.1 (1.3+, 38.9+)	4.0 (2.4+, 5.2)
* Abbazi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bhala kovarjant † Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għal <i>data</i> ċċensurata. ‡ Abbazi tal-metodu preċiż għal <i>data</i> binomjali		

Figura 19: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali f'pazjenti b'MPM mhux epitelojde f'KEYNOTE-483

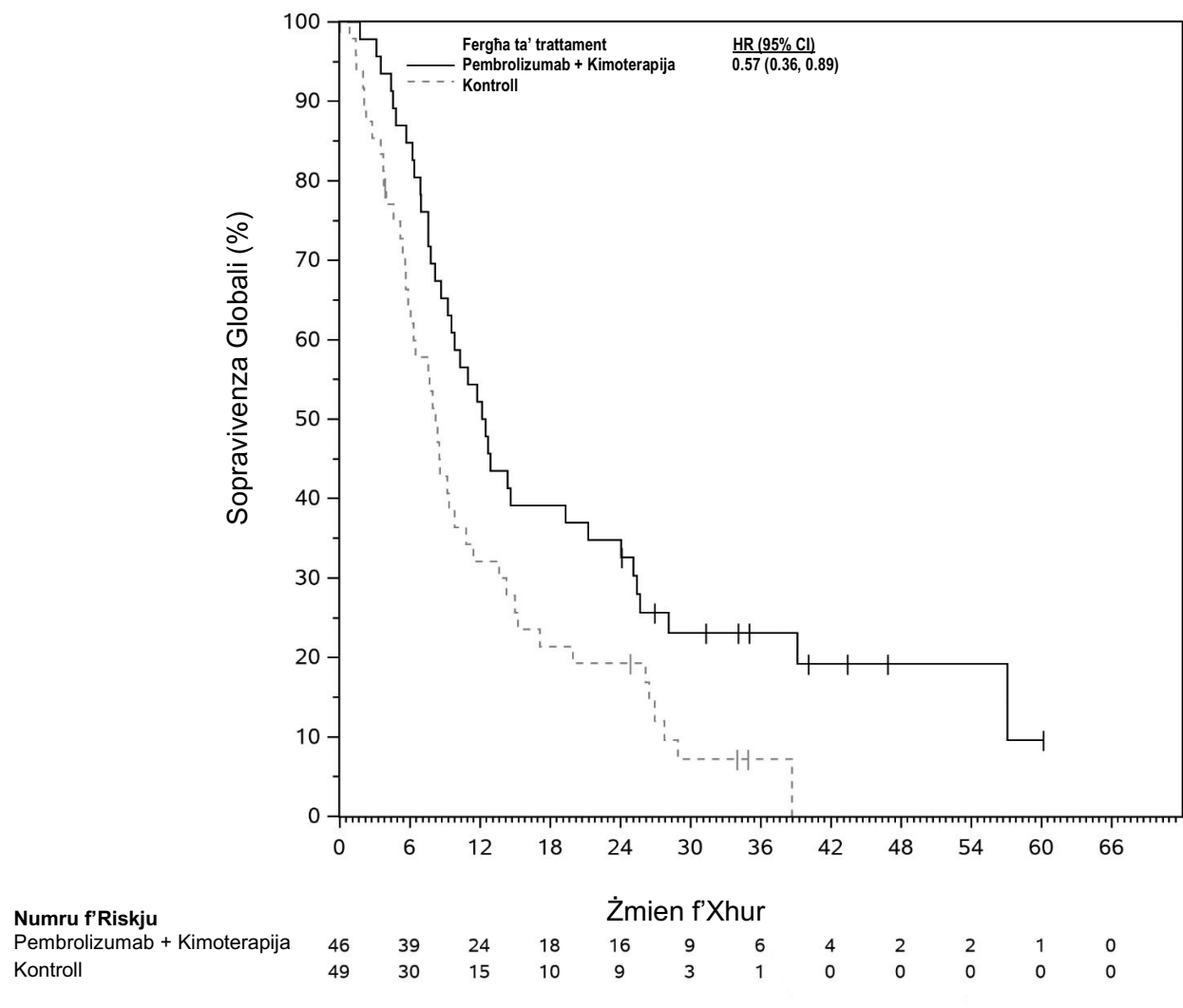
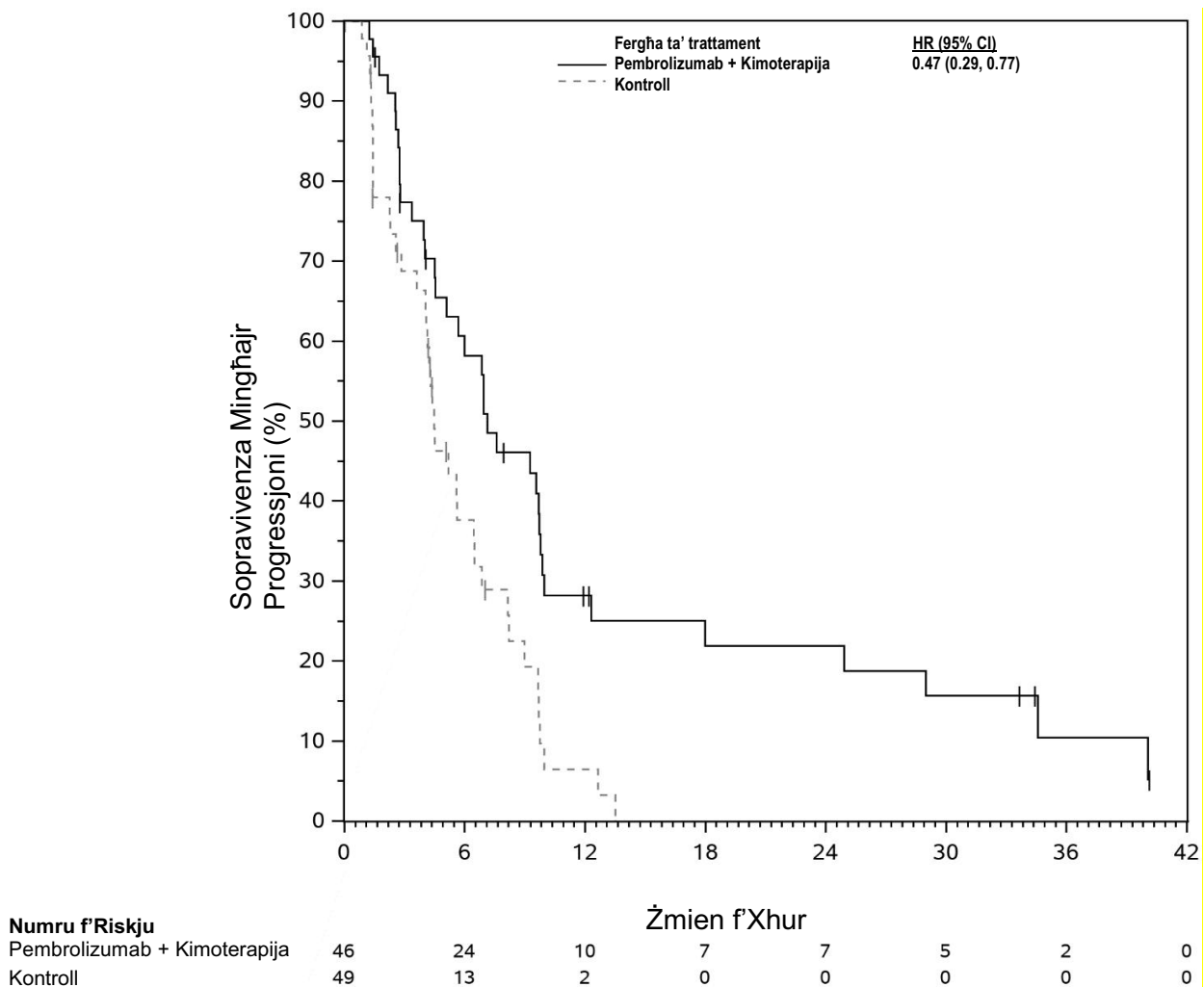


Figura 20: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni f'pazjenti b'MPM mhux epiteloidje f'KEYNOTE-483



Limfoma klassika ta' Hodgkin

KEYNOTE-204: Studju kkontrollat f'pazjenti b'limfoma klassika ta' Hodgkin (cHL) li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-204, studju arbitrarju, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fi 304 pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, HSCT alloġenijiku fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'sintomi ta' GVHD), mard awtoimmuni attiv, kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni, jew infezzjoni attiva li teħtieġ terapija sistemika ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ASCT preċedenti (iva vs. le) u l-istat tal-marda wara t-terapija prinċipali (ma rrispondietx b'mod primarju vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid inqas minn 12-il xahar wara li tlesta t-trattament vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid 12-il xahar jew aktar wara li tlesta t-trattament). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat
- Brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg bw minn ġol-vini kull 3 ġimgħat.

Il-pazjenti rċewu pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda, jew massimu ta' 35 ċiklu. Attwalment hija disponibbli *data* limitata dwar it-tul ta' żmien tar-rispons wara t-twaqqif ta' pembrolizumab

f'ċiklu 35. Ir-rispons ġie stmat kull 12-il ġimgha, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ppjanata f'Ġimgha 12.

Fost it-304 pazjenti f'KEYNOTE-204, hemm sottopopolazzjoni li tikkonsisti f'112-il pazjent li ma ħadimx fuqhom trapjant qabel irreġistraw u 137 li ma ħadimx fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT fiż-żmien tar-reġistrazzjoni. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-249 pazjent kienu: età medjana ta' 34 sena (11% kellhom 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 80% Bojod u 7% Asjatiċi u 58% u 41% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Madwar 30% ma ħadmitx fuqhom il-kimoterapija prinċipali u ~45% kienu rċivew ASCT qabel. Sklerożi nodulari kienet l-aktar sottotip istoloġiku rappreżentat ta' cHL (~81%) u marda b'massa kbira, sintomi B u involviment tal-mudullun kienu preżenti f'madwar 21%, 28% u 4% tal-pazjenti, rispettivament.

Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien PFS u l-kejl sekondarju tar-riżultat ta' effikaċja kien ORR, it-tnejn li huma stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji riveduti tal-2007 tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma (IWG - International Working Group). Il-kejl addizzjonali tar-riżultat primarju ta' effikaċja, OS, ma ġiex stmat b'mod formali fiż-żmien tal-analiżi. Fil-popolazzjoni ITT, iż-żmien medjan ta' segwitu għal 151 pazjent trattati b'pembrolizumab kien 24.9 xhur (firxa: 1.8 sa 42.0 xhur). L-analiżi inizjali rriżultat f'HR għal PFS ta' 0.65 (95% CI: 0.48, 0.88) b'valur p one-sided ta' 0.0027. L-ORR kien 66% għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 54% għal trattament standard b'valur p ta' 0.0225. It-Tabella 22 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja tas-sottopopolazzjoni. Ir-riżultati ta' effikaċja f'din is-sottopopolazzjoni kienu konsistenti mal-popolazzjoni ITT. Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS għal din is-sottopopolazzjoni qed tintwera fil-Figura 21.

Tabella 22: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'cHL li ma ħadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma ħadimx fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204

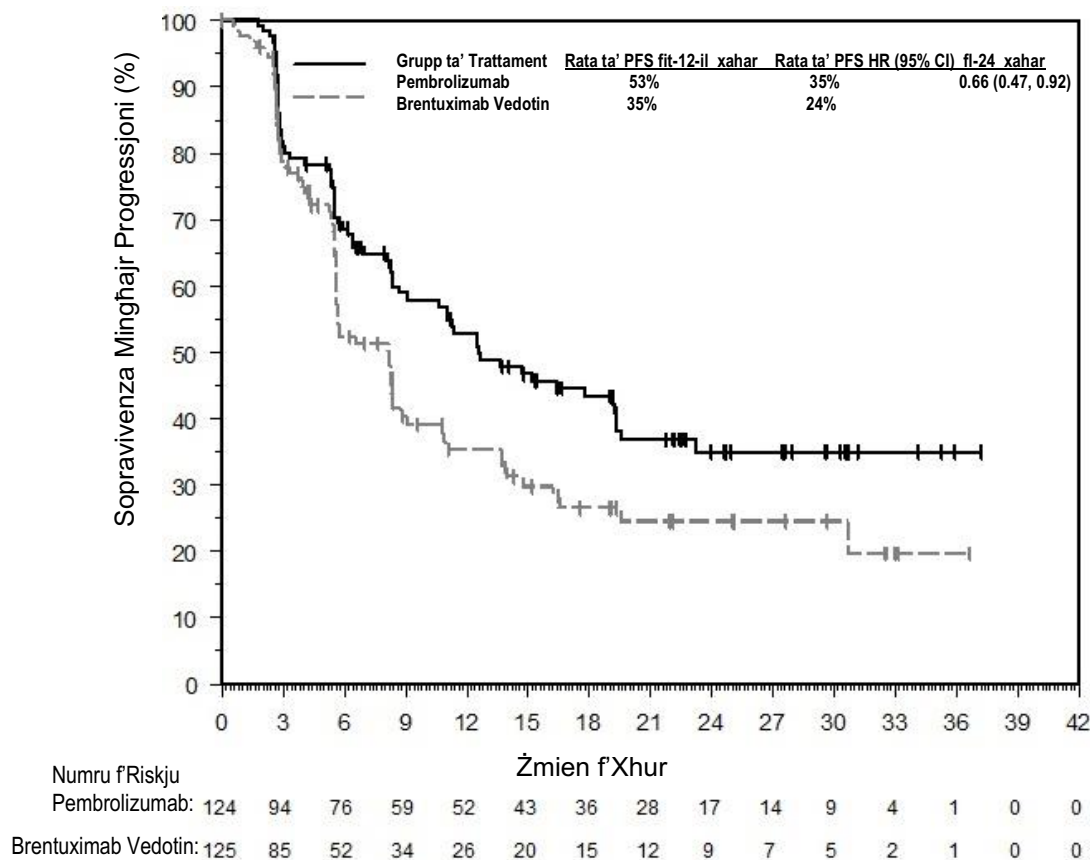
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=124	Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg bw kull 3 ġimghat n=125
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	68 (55%)	75 (60%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.66 (0.47, 0.92)	
Medjan f'xhur (95% CI)	12.6 (8.7, 19.4)	8.2 (5.6, 8.8)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56.3, 73.6)	54% (45.3, 63.3)
Rispons shih	27%	22%
Rispons parzjali	39%	33%
Marda stabbli	12%	23%
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	20.5 (0.0+, 33.2+)	11.2 (0.0+, 33.9+)
Numru (%) [¶] ta' pazjenti b'tul ≥ 6 xhur	53 (80.8%)	28 (61.2%)
Numru (%) [¶] ta' pazjenti b'tul ≥ 12 xhur	37 (61.7%)	17 (49.0%)

* Abbażi tal-mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali ta' Cox

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 21: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'pazjenti b'cHL li ma hadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma hadmux fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013: Studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013, żewġ studji b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' 241 pazjent b'cHL. Dawn l-istudji rreġistraw fihom pazjenti li ma rrispondewx għal ASCT u BV, li ma kinux eliġibbli għal ASCT minhabba li ma setghux jiksibu remissjoni kompluta jew parzjali b'kimoterapija ta' salvataġġ u ma rrispondewx għal BV, jew li ma rrispondewx għal ASCT u ma rċiewx BV. Hames individwi fl-istudju ma kinux eliġibbli għal ASCT minhabba raġunijiet oħra minbarra li ma rrispondewx għall-kimoterapija ta' salvataġġ. Iż-żewġ studji inkludew pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, trapjant alloġeneju fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'GVHD), mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli għall-ebda waħda miż-żewġ studji. Il-pazjenti rċiew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=210; KEYNOTE-087) jew 10 mg/kg bw kull ġimgħat (n=31; KEYNOTE-013) sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-087, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu età medjana ta' 35 sena (9% ta' 65 sena jew aktar); 54% irġiel; 88% Bojod; u 49% u 51% kellhom stat ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 4 (firxa: minn 1 sa 12). Wieħed u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluz 34% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Wieħed u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rċiew ASCT, 38% ma kinux eliġibbli għat-trapjant; 17% ma kellhomx użu preċedenti ta' brentuximab vedotin; u 37% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 81% sklerosi nodulari, 11% ċellularità mħallta, 4% mgħobbija bil-limfoċiti u 2% bi tnaqqis fil-kwantità ta' limfoċiti.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-013, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu età medjana ta' 32 sena (7% ta' 65 sena jew aktar), 58% irġiel, 94% Bojod; u 45% u 55% kellhom stat ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 5 (firxa: minn 2 sa 15). Erbgħa u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluż 35% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċivew ASCT, 26% ma kinux eliġibbli għat-trapjant, u 45% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 97% sklerosi nodulari u 3% ċellularità mħallta.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja (ORR u CRR) ġew stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007. Miżuri sekondarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons ġie stmat f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013 kull 12-il ġimgha u kull 8 ġimghat, rispettivament, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ipplanata f'Ġimgha 12. Ir-riżultati prinċipali tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 23.

Tabella 23: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087 [*]	KEYNOTE-013 [†]
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn n=31
Rata ta' rispons oġġettiv[‡]		
ORR % (CI ta' 95%)	71% (64.8, 77.4)	58% (39.1, 75.5)
Remissjoni kompluta	28%	19%
Remissjoni parzjali	44%	39%
Tul ta' żmien tar-rispons[‡]		
Medjan f'xhur (firxa)	16.6 (0.0+, 62.1+) [§]	Ma ntlahaqx (0.0+, 45.6+) [¶]
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar	59% [#]	70% [♯]
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 24 xahar	45% [♯]	---
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 60 xahar	25% ^à	---
Żmien għar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	2.8 (2.1, 16.5) [§]	2.8 (2.4, 8.6) [¶]
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	59 (28%)	6 (19%)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	96%	87%
Rata ta' OS ta' 24 xahar	91%	87%
Rata ta' OS ta' 60 xahar	71%	---

* Żmien medjan ta' segwitu ta' 62.9 xhur

† Żmien medjan ta' segwitu ta' 52.8 xhur

‡ Stmata permess ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007 permezz ta' skans CT PET

§ Abbażi ta' pazjenti (n=150) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

¶ Abbażi ta' pazjenti (n=18) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 62 pazjent b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

♯ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 7 pazjenti b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

♯ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 37 pazjent b'ripsonsi ta' 24 xahar jew aktar

à Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 4 pazjenti b'ripsonsi ta' 60 xahar jew aktar

Effikaċja f'pazjenti anzjani

Globalment, 46 pazjent ta' ≥ 65 sena b'cHL ġew ittrattati b'pembrolizumab fl-istudji KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 u KEYNOTE-204. *Data* minn dawn il-pazjenti hija limitata wisq biex jingibdu konkluzjonijiet dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni.

Karċinoma uroteljali

KEYNOTE-A39: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'enfortumab vedotin għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin giet investigata f'KEYNOTE-A39, studju b'hafna centri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 886 pazjent b'karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjoni medika li kienet teħtiegħ immunosoppressjoni, metastasi attiva fis-CNS, newropatija sensorja jew motorja li tkun għadha għaddejja ta' $\geq$ Grad 2, jew dijabete mhux ikkontrollata definita b'hala emoglobina A1C (HbA1c) ta' $\geq$ 8% jew HbA1c ta' $\geq$ 7% b'sintomi tad-dijabete assoċjati, pulmonite, jew forom oħra ta' mard tal-interstizju tal-pulmun. Pazjenti li rċevew kimoterapija neoawżiljarja mogħtija qabel jew pazjenti li rċevew kimoterapija awżiljarja wara ċestektomija ġew inklużi fl-istudju jekk ir-rikorrenza kienet ta' $>$ 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija. Il-pazjenti kienu kkunsidrati b'hala mhux eliġibbli għal cisplatin jekk kellhom mill-inqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: rata tal-filtrazzjoni glomerulari ta' 30-59 mL/min, PS ta' ECOG ta' $\geq$ 2, telf tas-smigh ta' Grad $\geq$ 2, jew insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi III skont l-NYHA. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum ingħataw permess biex jirċievu immunoterapija ta' manteniment. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-eliġibbiltà għal cisplatin (eliġibbli jew mhux eliġibbli), l-espressjoni ta' PD-L1 (CPS ta' $\geq$ 10 jew CPS ta' $<$ 10 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM), u l-metastasi fil-fwied (preżenti jew assenti). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini;

- Pembrolizumab 200 mg fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jum 1 u enfortumab vedotin 1.25 mg/kg f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.
- Gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 u l-għażla tal-investigatur ta' cisplatin 70 mg/m² jew ta' carboplatin (AUC 4.5 jew 5 mg/mL/min skont il-linji gwida lokali) f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.

It-trattament b'pembrolizumab u enfortumab vedotin kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1, tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab massimu ta' 35 ċiklu (sa madwar sentejn). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat għal 18-il ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-886 pazjent b'karċinoma uroteljali, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 69 sena; 77% irġiel; u 67% Bojod. Hamsa u disgħin fil-mija kellhom marda M1, u 5% kellhom marda M0. Tlieta u sebgħin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa t'isfel tal-passaġġ, u 27% kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ. Erbgħa u hamsin fil-mija kienu eliġibbli għal cisplatin, 58% kellhom PD-L1 b'CPS ta' $\geq$ 10, u 72% kellhom metastasi fil-vixxri, inkluż 22% b'metastasi fil-fwied. Ghoxrin fil-mija kellhom funzjoni tal-kliwi normali, u 37%, 41% u 2% kienu kkaratterizzati minn indeboliment tal-kliwi hafif, moderat, jew sever, rispettivament. Sebgha u disgħin fil-mija kellhom PS ta' ECOG ta' 0-1 u 3% kellhom PS ta' ECOG ta' 2. Hamsa u tmenin fil-mija kellhom istoloġija ta' karċinoma taċ-ċellula tranżizzjonali (TCC - *transitional cell carcinoma*), 2% kellhom TCC ma' istoloġiji oħra u 6% kellhom TCC ma' differenzjazzjoni skwamuża. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum irċevew immunoterapija ta' manteniment.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kien PFS stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS. Il-kejl tar-rizultati sekondarji kienu ORR u DoR kif stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u l-hin għall-progressjoni tal-uġigh (TTPP - *time to pain progression*).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS, il-PFS u l-ORR f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

Iż-żmien medjan tas-segwitu għal 442 pazjent ittrattati b'pembrolizumab u enfortumab vedotin kien ta' 17.3 xhur (firxa: 0.3 sa 37.2 xhur). Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 24 u Figuri 22 u 23.

Tabella 24: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-A39

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' Enfortumab vedotin n=442	Gemcitabine + Kimoterapija li fiha l- platinum b'immunoterapija ta' manteniment jew mingħajrha n=444
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	133 (30%)	226 (51%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.47 (0.38, 0.58)	
Valur p [†]	< 0.00001	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	223 (50%)	307 (69%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.45 (0.38, 0.54)	
Valur p [†]	< 0.00001	
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	68% (63.1, 72.1)	44% (39.7, 49.2)
Valur p [¶]	< 0.00001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.0+, 28.3+)	7.0 (1.5+, 30.9+)

* Abbazi tal-mudell ta' rigressjoni tal-periklu proporzjonali stratifikat Cox

† Valur p b'żewġ naħat abbażi tat-test log-rank stratifikat

‡ Jinkludi biss pazjenti b'mard li jista' jitkejjel fil-linja bażi

§ Abbazi ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali bħala rispons shih jew parzjali

¶ Valur p b'żewġ naħat abbażi tat-test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-espressjoni ta' PD-L1, l-eligibilità għal cisplatin u l-metastasi fil-fwied

NR = ma ntlahaqx

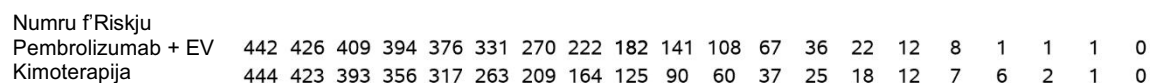
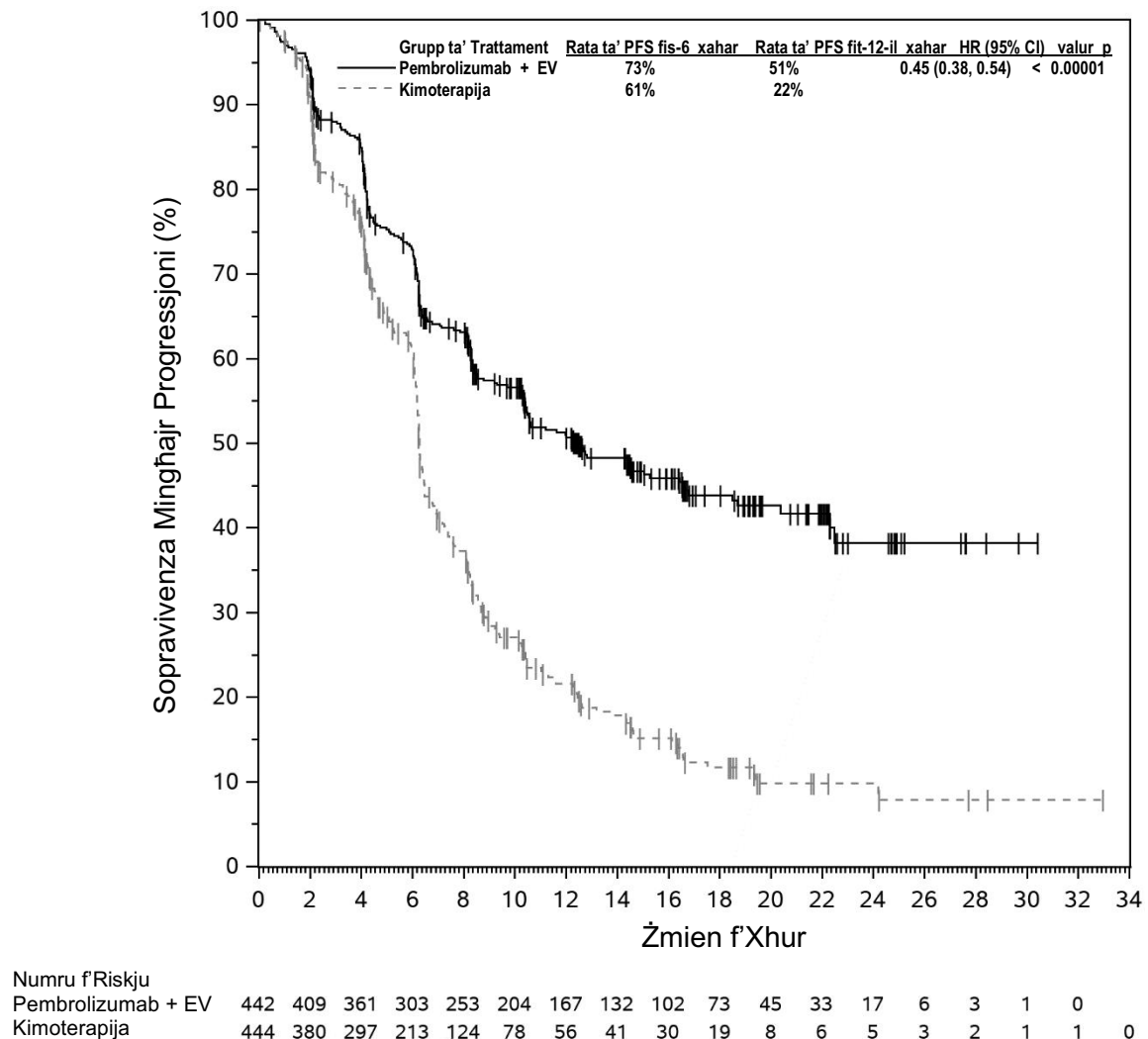


Figura 23: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni f'KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Studju kkontrollat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienu rċewew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew evalwati f'KEYNOTE-045, studju b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, arbitrarju (1:1), ikkontrollat, għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti bi progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti riedu jkunu rċewew skeda li fiha l-platinum bħala t-trattament tal-ewwel għażla għall-marda avvanzata lokalment/metastatika jew bħala trattament inizjali/mogħti wara dak inizjali b'rikorrenza/progressjoni ≤12-il xahar wara li tlestiet it-terapija. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=270) jew kwalunkwe waħda mill-iskedi ta' kimoterapija li ġejjin li għażel l-investigatur li kollha kemm huma jingħataw fil-vini kull 3 ġimgħat (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), jew vinflunine 320 mg/m² (n=87). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni u pazjenti b'aktar minn 2 skedi preċedenti ta' kimoterapija sistemika għall-karċinoma uroteljali metastatika. Pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 kellu jkollhom emoglobina ta' ≥10 g/dL, ma setax ikollhom metastasi fil-fwied, u riedu jkunu rċewew l-aħħar doża tal-aħħar skeda ta' kimoterapija preċedenti ≥3 xhur qabel ma ġew irregistrati fl-istudju. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita b'kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost il-542 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-045, il-karattersistiċi fil-linja bazi kienu: età medjana ta' 66 sena (firxa: 26 sa 88), 58% kellhom età ta' 65 sena jew aktar; 74% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 23% kienu Asjatiċi; 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 1% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2; u 96% kellhom marda M1 u 4% kellhom marda M0. Sebgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 34% li kellhom metastasi fil-fwied. Sitta u tmenin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ u 14% kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kellhom progressjoni tal-marda wara li kienu rċiew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali preċedenti li kien fiha l-platinum. Wiehed u għoxrin fil-mija kienu rċiew 2 skedi sistemiċi preċedenti fl-ambjent metastatiku. Sitta u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċiew cisplatin qabel, 23% irċiew carboplatin qabel, u 1% kienu ġew ittrattati bi skedi oħra ibbażati fuq il-platinum.

Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu OS u PFS stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji kienu ORR (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1) u t-tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 25 tiġbor fil-qosor il-miżuri primarji tal-effikaċja għall-popolazzjoni ITT fl-analiżi finali. Il-kurva Kaplan-Meier abbażi tal-analiżi finali għal OS qed tintwera f'Figura 24. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u ORR għal pazjenti li ntaġħzu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija rigward PFS.

Tabella 25: Rispons ghal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienet ġiet ittrattata qabel bil-kimoterapija f'KEYNOTE-045

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=270	Kimoterapija n=272
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	200 (74%)	219 (81%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.70 (0.57, 0.85)	
Valur p [†]	< 0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
PFS[‡]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	233 (86%)	237 (87%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.96 (0.79, 1.16)	
Valur p [†]	0.313	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.4, 3.6)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]		
ORR % (CI ta' 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Valur p [§]	< 0.001	
Rispons shih	9%	3%
Rispons parzjali	12%	8%
Marda stabbli	17%	34%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,¶}		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlaħaqx (1.6+, 30.0+)	4.4 (1.4+, 29.9+)
Numru (% [#]) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 6 xhur	46 (84%)	8 (47%)
Numru (% [#]) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 12-il xahar	35 (68%)	5 (35%)

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

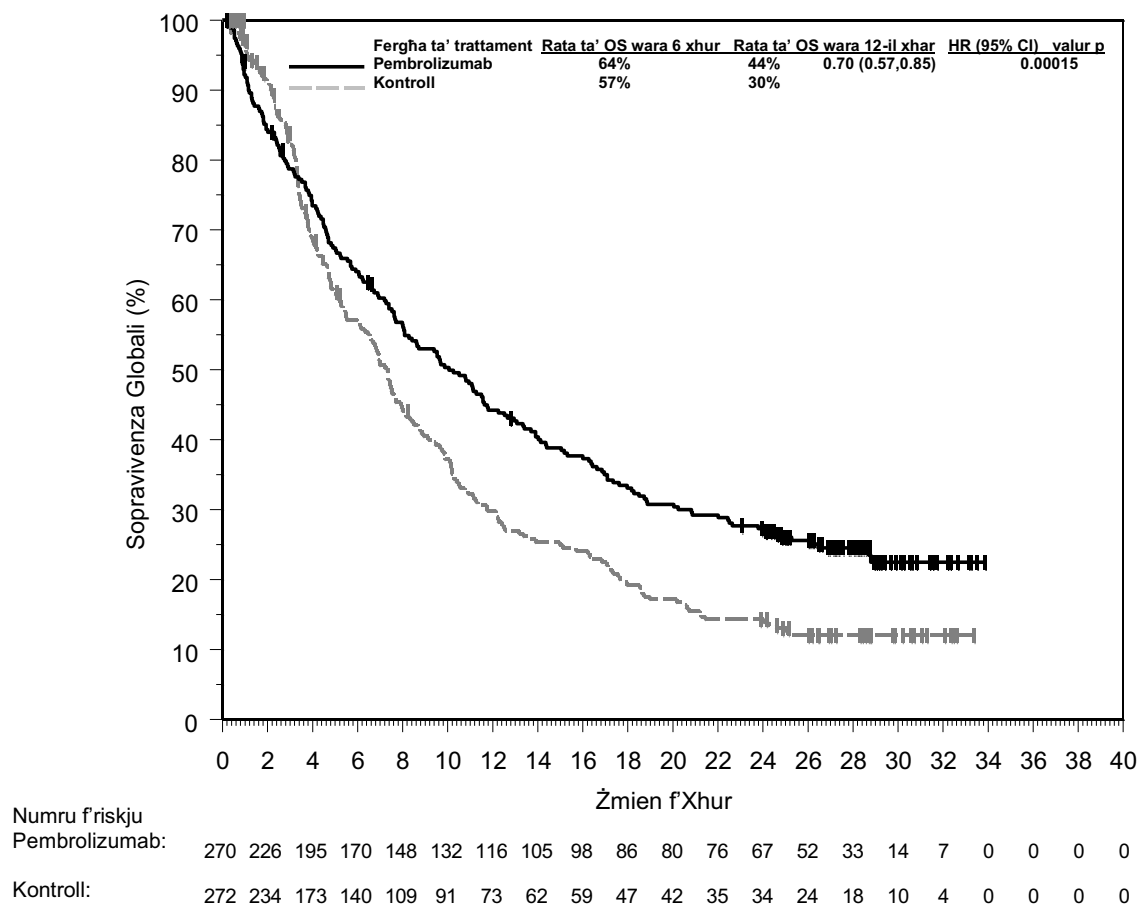
‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Ibbażat fuq metodu ta' Miettinen u Nurminen

¶ Ibbażat fuq pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

Figura 24: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-045 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Twettqet analiżi f'KEYNOTE-045 f'pazjenti li kellhom CPS ta' PD-L1 ta' <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. kimoterapija: n=176 (65%)] jew ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. kimoterapija: n=90 (33%)] fil-fergħat kemm ta' daww ittrattati b'pembrolizumab kif ukoll ta' daww ittrattati bil-kimoterapija (ara Tabella 26).

Tabella 26: OS skont l-espressjoni ta' PD-L1

Espressjoni ta' PD-L1	Pembrolizumab	Kimoterapija	
	OS skont l-Espressjoni ta' PD-L1 Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment *		Proporzjon ta' Periklu† (CI ta' 95%)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0.75 (0.59, 0.95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0.55 (0.37, 0.81)

* Abbażi tal-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

Riżultati rappurtati mill-pazjenti (PROs - *patient-reported outcomes*) ġew evalwati bl-użu ta' EORTC QLQ-C30. Għe osservat żmien imdewwem għal deterjorament fl-istat ta' saħħa globali/QoL ta' EORTC QLQ-C30 għall-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija magħżula mill-investigatur (HR 0.70; CI ta' 95% 0.55-0.90). Fuq perjodu ta' segwitu ta' 15-il gimgħa, il-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab kellhom stat ta' saħħa globali/QoL stabbli, filwaqt li daww li kienu ttrattati bil-kimoterapija magħżula mill-investigatur kellhom tnaqqis fl-istat ta' saħħa globali/QoL. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati fil-kuntest li t-tifsila tal-istudju kienet li kemm l-

investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża u għalhekk għandhom jitqiesu b'kawtela.

KEYNOTE-052: Studju f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin fejn kemm huma kif ukoll l-investigaturi kienu jafu liema mediċina qed tintuża

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab kienu investigati f'KEYNOTE-052, studju b'haġna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin. Il-pazjenti rċewwew pembrolizumab bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jtkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Il-valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-370 pazjent b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li kien fiha cisplatin il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 74 sena (82% li kellhom 65 sena jew aktar); 77% kienu rġiel; u 89% kienu Bojod u 7% kienu Asjatiċi. Tmienja u tmenin fil-mija kellhom marda M1 u 12% kellhom marda M0. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 21% li kellhom metastasi fil-fwied. Ir-raġunijiet għall-ineliġibbiltà għal cisplatin kienu jinkludu: tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (50%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (32%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 u tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (9%), u oħrajn (insuffiċjenza tal-qalb Klassi III, newropatija periferali ta' Grad 2 jew aktar, u telf tas-smiġħ ta' Grad 2 jew aktar; 9%). Disgħin fil-mija tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu trattament qabel, u 10% kienu rċewwew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali bbażata fuq platinum qabel. Wieħed u tmenin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ, u 19% tal-pazjenti kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ.

Il-miżura tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet ORR stmata permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Tabella 27 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni tal-istudju fl-analiżi finali abbażi ta' żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.1, 41.2 xhur) għall-pazjenti kollha.

Tabella 27: Rispons għal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin f'KEYNOTE-052

Skop finali	n=370
Rata ta' rispons oġġettiv*	
ORR % (CI ta' 95%)	29% (24, 34)
Rata ta' kontroll tal-marda†	47%
Rispons shih	9%
Rispons parzjali	20%
Marda stabbli	18%
Tul ta' żmien tar-rispons	
Medjan f'xhur (firxa)	30.1 (1.4+, 35.9+)
% b'rispons li dam ≥ 6 xhur	81%‡
Żmien għar-rispons	
Medjan f'xhur (firxa)	2.1 (1.3, 9.0)
PFS*	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.2 (2.1, 3.4)
Rata ta' PFS ta' 6 xhur	33%
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	22%
OS	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.3 (9.7, 13.1)
Rata ta' OS ta' 6 xhur	67%
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	47%

* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

† Ibbażat fuq l-aħjar rispons ta' mard stabbli jew aħjar

‡ Ibbażat fuq l-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 84 pazjent b'rispons ta' 6 xhur jew aktar

Saret analiżi f'KEYNOTE-052 f'pazjenti li kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ta' < 10 (n=251; 68%) jew ≥ 10 (n=110; 30%) abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (ara Tabella 28).

Tabella 28: ORR u OS skont l-espressoni ta' PD-L1

Punt finali	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Rata ta' rispons oġġettiv*		
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Medjan bħala xhur (CI ta' 95%)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	41%	61%

* BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

KEYNOTE-361 huwa studju kliniku kkontrollat ta' Fazi III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntaghżlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija ta' kombinazzjoni abbażi tal-platinum jew mingħajrha (i.e., jew cisplatin inkella carboplatin ma' gemcitabine) versus kimoterapija bħala trattament tal-ewwel għażla f'individwi b'karċinoma uroteljali avvanzata jew metastatika. Ir-riżultati ta' KEYNOTE-361 għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija ma wrewx titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 (HR 0.78; 95% CI: 0.65, 0.93; p=0.0033), u OS (HR 0.86; 95% CI: 0.72, 1.02; p=0.0407) versus kimoterapija wahedha. Skont ittestjar f'ordni ġerarkika speċifikat minn qabel ma setgħu jsiru l-ebda testijiet formali għal sinifikat statistiku ta' pembrolizumab versus kimoterapija. Ir-riżultati l-aktar importanti ta' effikaċja ta' monoterapija b'pembrolizumab f'pazjenti li għalihom intaghżel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bħala l-kimoterapija preferuta kienu konsistenti mar-riżultati ta' KEYNOTE-052. Ir-riżultati ta' effikaċja f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 kienu jixbhu daww tal-popolazzjoni globali li għalihom intaghżel carboplatin bħala kimoterapija. Ara Tabella 29 u Figuri 25 u 26.

Tabella 29: Rispons għal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat jew kimoterapija f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinitx ittrattata qabel li għalihom intaġġiel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bħala l-kimoterapija preferuta f'KEYNOTE-361

Skop finali	Pembrolizumab n=170	Kimoterapija n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kimoterapija CPS ≥ 10 n=89
Rata ta' rispons oġġettiv*				
ORR % (95% CI)	28% (21.1, 35.0)	42% (34.8, 49.1)	30% (20.3, 40.7)	46% (35.4, 57.0)
Rispons sħiħ	10%	11%	12%	18%
Rispons parzjali	18%	31%	18%	28%
Tul ta' żmien tar- rispons*				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (3.2+, 36.1+)	6.3 (1.8+, 33.8+)	NR (4.2, 36.1+)	8.3 (2.1+, 33.8+)
% b'tul ≥ 12-il xahar†	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Medjan f'xhur (firxa) (95% CI)	3.2 (2.2, 5.5)	6.7 (6.2, 8.1)	3.9 (2.2, 6.8)	7.9 (6.1, 9.3)
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	25%	24%	26%	31%
OS				
Medjan f'xhur (95% CI)	14.6 (10.2, 17.9)	12.3 (10.0, 15.5)	15.6 (8.6, 19.7)	13.5 (9.5, 21.0)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	54%	51%	57%	54%

* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

† Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

Figura 25: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-361 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, intgħażel carboplatin)

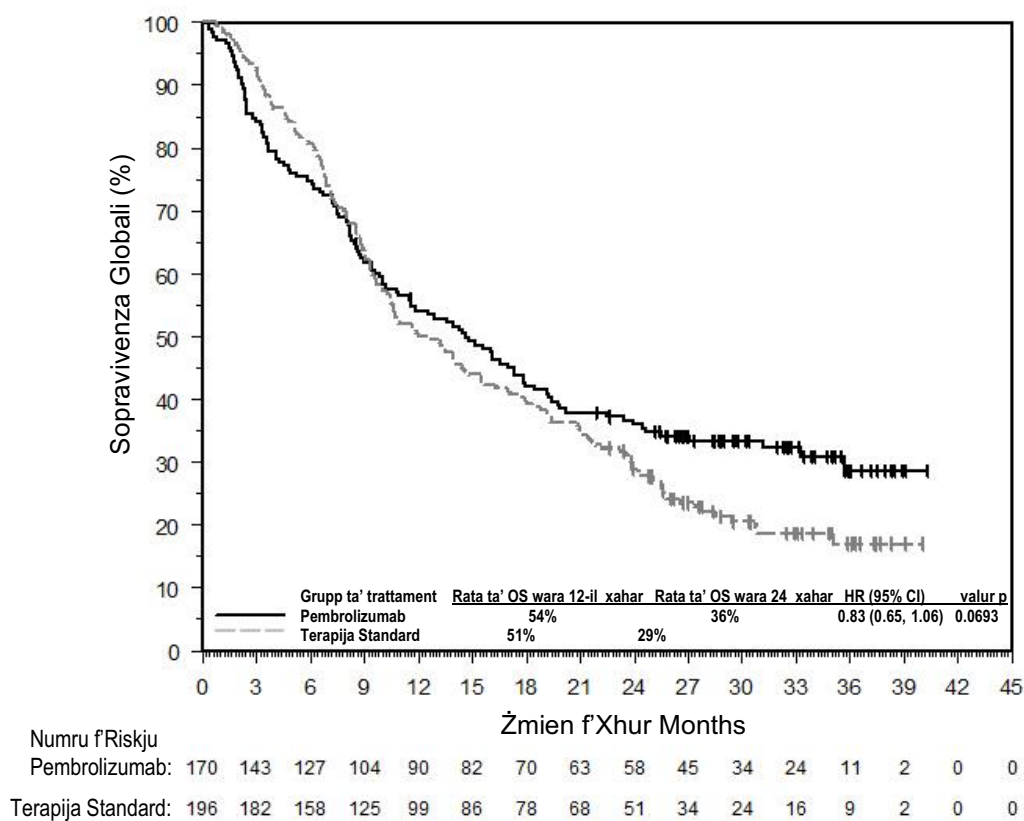
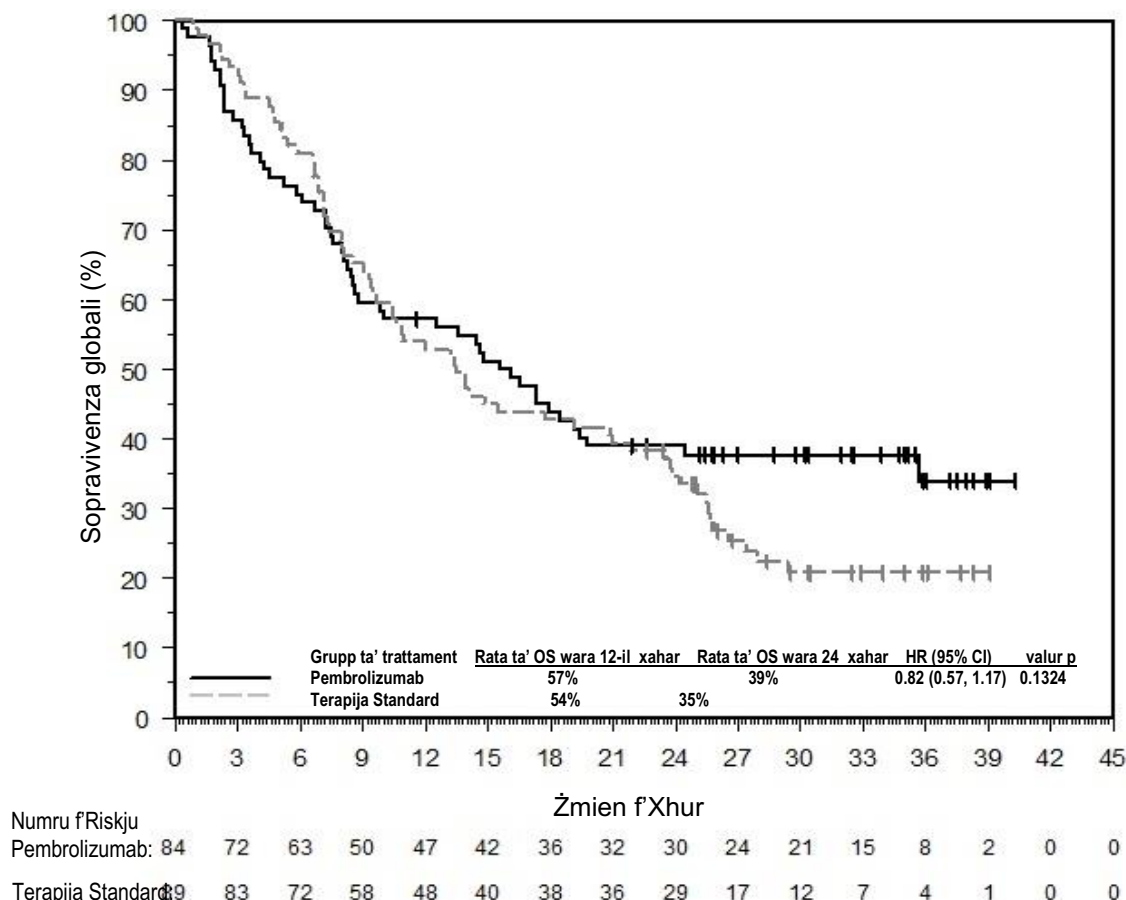


Figura 26: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-361 (pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10 , popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, intgħażel carboplatin)



Karċinoma taċ-Ċelluli Skwamużi fir-Ras u fl-Għonq

KEYNOTE-689: Studju kkontrollat għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' pazjenti b'HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-689, studju arbitrarju, ikkontollat b'mod attiv, multiċentriku, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fi 714-il pazjent b'HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni (Stadju III-IVA). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata permezz tas-sit tat-tumur primarju (orofaringi/kavità orali vs. laringi vs. ipofaringi), l-istadju tat-tumur skont it-8 edizzjoni tal-AJCC (III vs. IVA) u l-istatus PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Grupp ta' trattament A: Pembrolizumab 200 mg bħala trattament addizzjonali mogħti qabel għal 2 ċikli qabel it-tneħħija kompluta b'operazzjoni. Fi żmien 6 ġimghat wara l-operazzjoni, pembrolizumab 200 mg għal 3 ċikli f'kombinazzjoni ma' jew radjazzjoni + 3 ċikli ta' cisplatin 100 mg/m² fl-istess hin kull 3 ġimghat għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni jew radjazzjoni waħedha għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni. Dan kien segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat sa 12-il ċiklu.
- Grupp ta' trattament B: L-ebda trattament addizzjonali mogħti qabel qabel l-operazzjoni. Fi żmien 6 ġimghat wara l-operazzjoni, jew radjazzjoni + 3 ċikli ta' cisplatin 100 mg/m² fl-istess hin kull 3 ġimghat għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara

operazzjoni jew radjazzjoni waħedha għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni.

Karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli huma definiti minn evidenza ta' margini pożittivi jew estensjoni ekstrasnodali wara tnehhija kompluta b'operazzjoni.

It-trattament b'pembrolizumab tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 kif stmat permezz ta' BICR, sat-tmiem tat-trattament (17-il ċiklu), progressjoni tal-marda li pprekludiet operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-fażi ta' trattament addizzjonali, progressjoni tal-marda għal dawk li ma saritilhomx operazzjoni jew kellhom tnehhija mhux kompluta u daħlu fil-fażi ta' trattament addizzjonali, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istima tal-istat tat-tumur saret qabel l-operazzjoni f'Gimgha 6 fil-fażi ta' trattament addizzjonali mogħti qabel. Wara l-bidu tal-fażi ta' trattament addizzjonali, l-istima tal-istat tat-tumur saret 12-il gimgha wara t-tmiem ta' RT ± trattament b'cisplatin u mbagħad kull 3 xhur sat-tmiem ta' Sena 3; imbagħad kull 6 xhur wara dan sat-tmiem ta' Sena 5. Fi grupp A, 89% tal-pazjenti saritilhom operazzjoni meta mqabbel ma' 88% fil-grupp B. Fil-grupp A, 29% tal-pazjenti rċewew cisplatin flimkien ma' radjazzjoni u 46% irċewew radjazzjoni waħedha. Fil-grupp B, 40% tal-pazjenti rċewew cisplatin flimkien ma' radjazzjoni u 39% irċewew radjazzjoni waħedha.

Fost is-714 pazjent f'KEYNOTE-689, 682 (96%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn is-682 pazjent kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 22 sa 87); 33% b'età ta' 65 jew aktar; 79% irġiel; 78% Bojod, 13% Asjatiċi, u 2.5% Suwed; 43% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 79% kienu jpejpu jew kienu jpejpu qabel. Erbgħa fil-mija tat-tumuri tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HPV, u 26% kellhom marda ta' Stadju III, 74% kellhom marda ta' Stadju IVA.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien EFS skont BICR li ġie ddefinit bħala ż-żmien mill-għażla arbitrarja għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wiehed mill-avvenimenti li ġejjin: progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, progressjoni tal-marda jew rikorrenza lokali jew distanti; jew mewt minn kwalunkwe kawża. It-tumur malinn primarju sekondarju ma kienx ikkunsidrat bħala avveniment. Il-kejl tar-rizultat tal-effikaċja addizzjonali kien mPR kif stmat minn BIPR, OS, u pCR kif stmat minn BIPR.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'EFS (HR 0.73; 95% CI: 0.58, 0.92; Valur p 0.00411) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru meta mqabbel ma' dawk li ntgħażlu b'mod arbitrarju għar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru fl-ewwel analiżi interim speċifikata minn qabel fil-popolazzjoni globali. L-OS fl-analiżi interim ma ġiex ittestjat b'mod formali. Tabella 30 tiġbor fil-qosor ir-rizultati tal-effikaċja ewlenin għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 1 bi żmien medjan ta' segwitu ta' 27.0 xhur (firxa: 0.5 sa 66.5 xahar). Figuri 27 u 28 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal EFS u OS.

Tabella 30: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-689 ghal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat ma’ RT b’cisplatin jew minghajru n=347	RT b’cisplatin jew minghajru n=335
EFS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	128 (37%)	156 (47%)
Medjan f’xhur* (95% CI)	59.7 (37.9, NR)	29.6 (19.5, 41.9)
Proporzjon ta’ periklu† (95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
Valur p‡	0.00140	
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	106 (31%)	128 (38%)
Medjan f’xhur* (95% CI)	NR (NR, NR)	61.8 (49.2, NR)
Proporzjon ta’ periklu† (95% CI)	0.72 (0.56, 0.94)	

* Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għad-data ċensurata

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti simultanzi bit-trattament b'hal kovarjat stratifikat skont is-sit tat-tumur primarju u l-istadju tat-tumur.

‡ Valur p one-sided abbażi tal-log-rank test stratifikat skont is-sit tat-tumur primarju u l-istadju tat-tumur: Imqabbel ma' konfini ta' valur p one-sided ta' 0.0124.

NR = ma ntlahaqx

Figura 27: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr avvenimenti skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-689 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

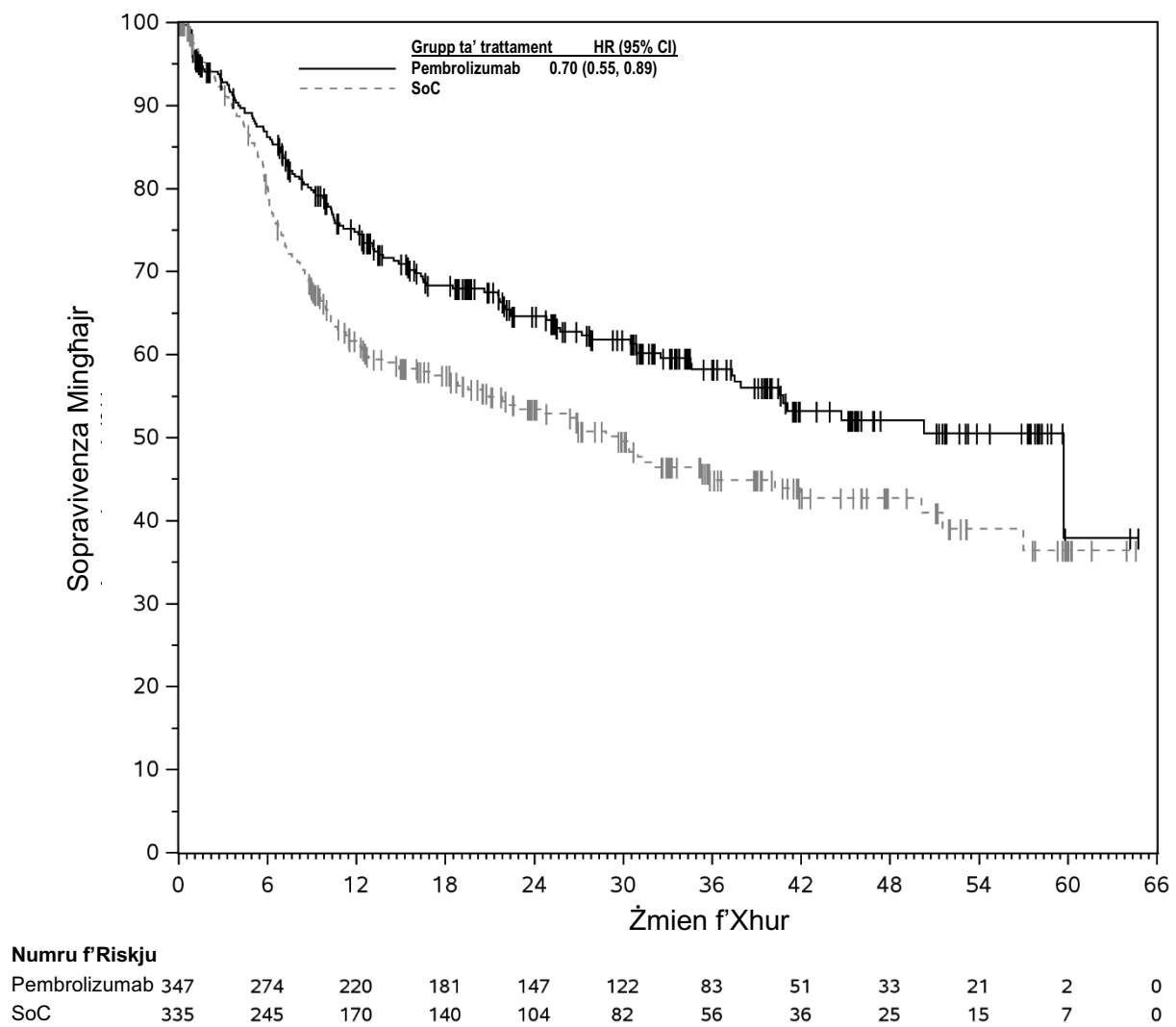
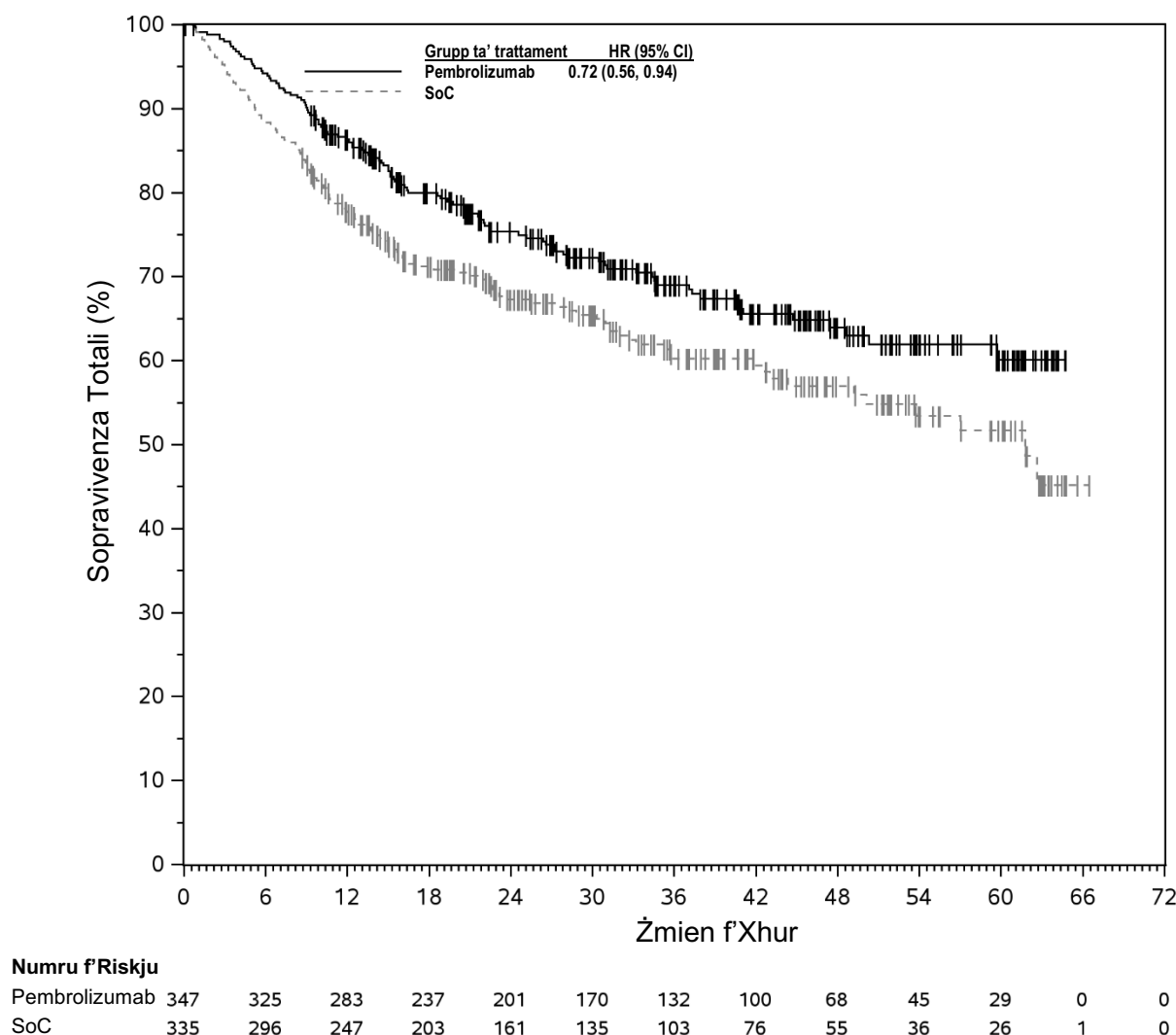


Figura 28: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-689 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: Studju kkontrollat ta' monoterapija u terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'HNSCC li qatt ma ħadu trattament qabel fl-ambjent rikurrenti jew metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-048, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kieu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'HNSCC metastatika jew rikurrenti kkonfermata b'mod istoloġiku tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi, li qatt ma kienu rċew terapija sistemika qabel għall-marda rikurrenti jew metastatika u li kienu meqjusa li ma jistgħux jiġu mfejqa b'terapiji lokali. Pazjenti b'karċinoma tal-imnieher u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew b'kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni ma kinux eligibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja giet stratifikata mill-espressjoni ta' PD-L1 mit-tumur (TPS ≥ 50% jew < 50%), l-istat tal-HPV (pożittiv jew negattiv), u l-PS ta' ECOG (0 vs. 1). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju 1:1:1 għall-waħda mill-fergħat ta' trattamenti li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat
- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m² kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m²/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m² fil-bidu imbagħad 250 mg/m² darba fil-ġimgħa, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m² kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m²/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jsir wara progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jirċievi benefiċċju kliniku. Stima tal-istat tat-tumur saret f'Gimgha 9 imbagħad kull 6 gimghat għall-ewwel sena, segwit minn kull 9 gimghat sa 24 xahar.

Fost it-882 pazjent f'KEYNOTE-048, 754 (85%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn is-754 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 61 sena (medda: 20 sa 94); 36% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 74% Bojod u 19% Asjatiċi; 61% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1; u 77% persuni li kienu/għadhom ipejpu. Il-karatteristiċi tal-marda kienu: 21% pożittivi għal HPV u 95% kellhom il-marda fi stadju IV (stadju IVa 21%, stadju IVb 6%, u stadju IVc 69%).

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (stmati permezz ta' BICR skont RECIST 1.1). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' trattament standard (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60-0.87) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 li ntagħżlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' trattament standard. It-tabelli 31 u 32 jiġbru fil-qosor ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal pembrolizumab f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 f'KEYNOTE-048 fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 13-il xahar għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u b'segwitu medjan ta' 11.5 xhur għal monoterapija b'pembrolizumab. Kurvi Kaplan-Meier għal OS abbażi tal-analiżi finali qed jintwerew fil-Figuri 29 u 30.

Tabella 31: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi platinum + 5-FU n=242	Trattament Standard* n=235
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	177 (73%)	213 (91%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	13.6 (10.7, 15.5)	10.4 (9.1, 11.7)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.65 (0.53, 0.80)	
Valur p [‡]	0.00002	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	212 (88%)	221 (94%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.1 (4.7, 6.2)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.84 (0.69, 1.02)	
Valur p [‡]	0.03697	
Rata ta' rispons oggettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%))	36% (30.3, 42.8)	36% (29.6, 42.2)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	30%	33%
Valur p [¶]	0.4586	
Tul ta' zmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	6.7 (1.6+, 39.0+)	4.3 (1.2+, 31.5+)
% b'tul ta' zmien ta' ≥ 6 xhur	54%	34%

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

[†] Abbazi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Abbazi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bhala rispons shiħ ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbazi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

Figura 29: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

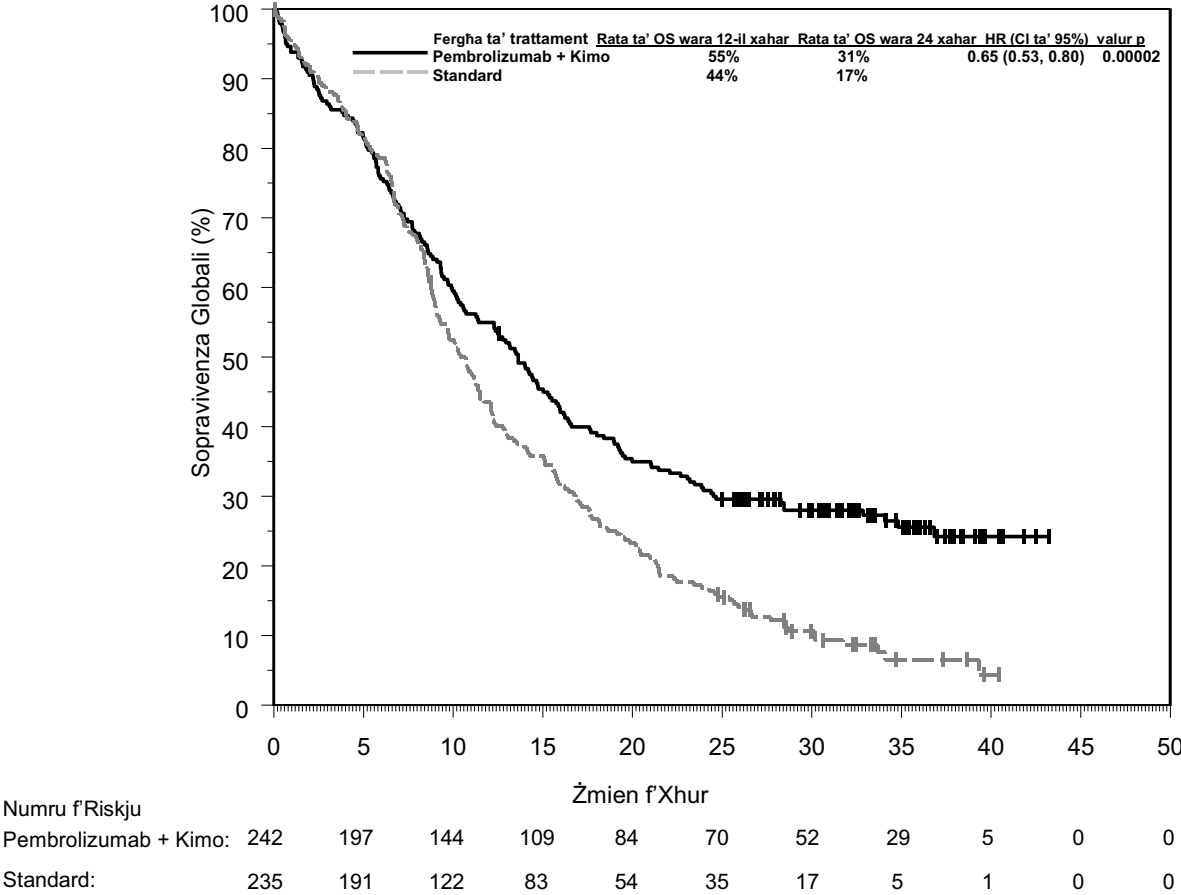


Tabella 32: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab bhala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Punt finali	Pembrolizumab n=257	Trattament Standard* n=255
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	197 (77%)	229 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.3 (10.8, 14.3)	10.3 (9.0, 11.5)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.74 (0.61, 0.90)	
Valur p [‡]	0.00133	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	228 (89%)	237 (93%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	1.13 (0.94, 1.36)	
Valur p [‡]	0.89580	
Rata ta' rispons oggettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	19.1% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)
Rispons shih	5%	3%
Rispons parzjali	14%	32%
Valur p [¶]	1.0000	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	23.4 (1.5+, 43.0+)	4.5 (1.2+, 38.7+)
% b'tul ta' żmien ta' > 6 xhur	81%	36%

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

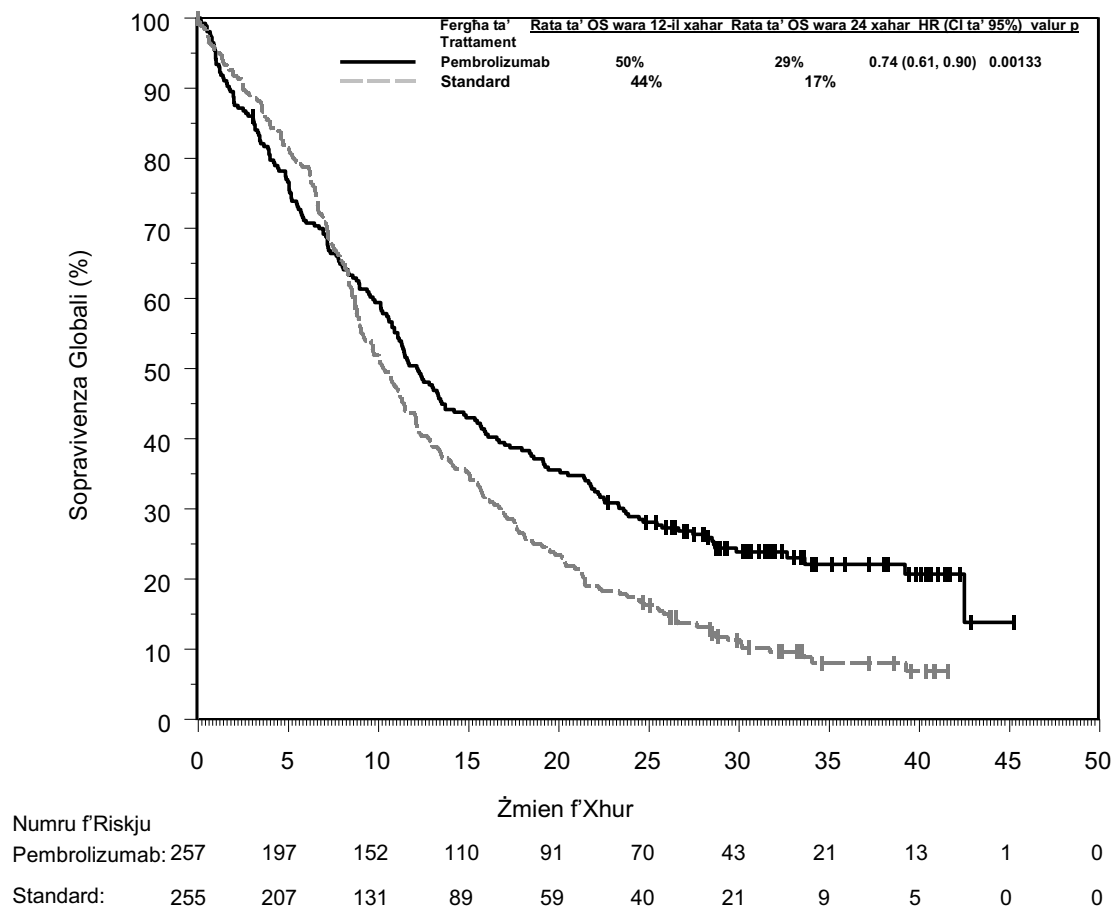
[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Abbażi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

Figura 30: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali għal pembrolizumab bhala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)



Saret analiżi f'KEYNOTE-048 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS $\geq$ 20 [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=126 (49%) vs. trattament standard: n=110 (43%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=133 (52%) vs. trattament standard: n=122 (48%)] (ara Tabella 33).

Tabella 33: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS $\geq$ 20)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126	Trattament Standard* n=110	Monoterapija b'Pembrolizumab n=133	Trattament Standard* n=122
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	84 (66.7%)	98 (89.1%)	94 (70.7%)	108 (88.5%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	14.7 (10.3, 19.3)	11.0 (9.2, 13.0)	14.8 (11.5, 20.6)	10.7 (8.8, 12.8)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.60 (0.45, 0.82)		0.58 (0.44, 0.78)	
Valur p [‡]	0.00044		0.00010	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	74.6 (66.0, 81.3)	80.0 (71.2, 86.3)	74.4 (66.1, 81.0)	79.5 (71.2, 85.7)
Rata ta' OS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	57.1 (48.0, 65.2)	46.1 (36.6, 55.1)	56.4 (47.5, 64.3)	44.9 (35.9, 53.4)
Rata ta' OS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	35.4 (27.2, 43.8)	19.4 (12.6, 27.3)	35.3 (27.3, 43.4)	19.1 (12.7, 26.6)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126	Trattament Standard* n=110	Monoterapija b'Pembrolizumab n=133	Trattament Standard* n=122
PFS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (84.1%)	104 (94.5%)	115 (86.5%)	114 (93.4%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.8 (4.7, 7.6)	5.3 (4.9, 6.3)	3.4 (3.2, 3.8)	5.3 (4.8, 6.3)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.76 (0.58, 1.01)		0.99 (0.76, 1.29)	
Valur p‡	0.02951		0.46791	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	49.4 (40.3, 57.9)	47.2 (37.5, 56.2)	33.0 (25.2, 41.0)	46.6 (37.5, 55.2)
Rata ta' PFS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	23.9 (16.7, 31.7)	14.0 (8.2, 21.3)	23.5 (16.6, 31.1)	15.1 (9.3, 22.2)
Rata ta' PFS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	14.6 (8.9, 21.5)	5.0 (1.9, 10.5)	16.8 (10.9, 23.8)	6.1 (2.7, 11.6)
Rata ta' rispons oggettiv				
ORR§ % (CI ta' 95%)	42.9 (34.1, 52.0)	38.2 (29.1, 47.9)	23.3 (16.4, 31.4)	36.1 (27.6, 45.3)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Numru ta' persuni li rrispondew	54	42	31	44
Medjan f'xhur (firxa)	7.1 (2.1+, 39.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)	22.6 (2.7+, 43.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-ahjar rispons oggettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Saret analizi esploratorja ta' sottogrupp f'KEYNOTE-048 f'pazjenit li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 sa < 20 [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=116 (45%) vs. trattament standard: n=125 (49%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=124 (48%) vs. trattament standard: n=133 (52%)] (ara Tabella 34).

Tabella 34: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 sa < 20)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=116	Trattament Standard* n=125	Monoterapija b'Pembrolizumab n=124	Trattament Standard* n=133
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	93 (80.2%)	115 (92.0%)	103 (83.1%)	121 (91.0%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (9.4, 15.3)	9.9 (8.6, 11.5)	10.8 (9.0, 12.6)	10.1 (8.7, 12.1)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.71 (0.54, 0.94)		0.86 (0.66, 1.12)	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	76.7 (67.9, 83.4)	77.4 (69.0, 83.8)	67.6 (58.6, 75.1)	78.0 (70.0, 84.2)
Rata ta' OS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	52.6 (43.1, 61.2)	41.1 (32.4, 49.6)	44.0 (35.1, 52.5)	42.4 (33.9, 50.7)
Rata ta' OS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	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				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (91.4%)	117 (93.6%)	113 (91.1%)	123 (92.5%)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapij bi Platinum + 5-FU n=116	Trattament Standard* n=125	Monoterapija b'Pembrolizumab n=124	Trattament Standard* n=133
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.9 (4.2, 5.3)	4.9 (3.7, 6.0)	2.2 (2.1, 2.9)	4.9 (3.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.93 (0.71, 1.21)		1.25 (0.96, 1.61)	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (31.0, 49.0)	40.0 (31.2, 48.5)	24.2 (17.1, 32.0)	41.4 (32.8, 49.7)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	15.1 (9.1, 22.4)	11.3 (6.4, 17.7)	17.5 (11.4, 24.7)	12.1 (7.2, 18.5)
Rata ta' PFS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	8.5 (4.2, 14.7)	5.0 (1.9, 10.1)	8.3 (4.3, 14.1)	6.3 (2.9, 11.5)
Rata ta' rispons oggettiv				
ORR‡ % (CI ta' 95%)	29.3 (21.2, 38.5)	33.6 (25.4, 42.6)	14.5 (8.8, 22.0)	33.8 (25.9, 42.5)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Numru ta' persuni li rrispondew	34	42	18	45
Medjan f'xhur (firxa)	5.6 (1.6+, 25.6+)	4.6 (1.4+, 31.4+)	NR (1.5+, 38.9+)	5.0 (1.4+, 38.7+)

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Rispons: L-aħjar rispons oggettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

NR = ma ntlaħaqx

KEYNOTE-040: Studju kkontrollat f'pazjenti b'HNSCC li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-040, studju b'hafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liena sustanza qed tintuża, għat-trattament ta' HNSCC rikurrenti jew metastatika kkonfermata istologikament tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi f'pazjenti li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li kien fiha l-platinum mogħtija bħala parti minn terapija ta' induzzjoni, konkorrenti jew miżjuda, u ma kinitx taqbel magħhom terapija lokali b'intenzjoni ta' kura. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-espressjoni ta' PD-L1 (TPS $\geq$ 50%), l-istat tal-HPV u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG imbagħad intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=247) jew wiehed mit-tliet trattamenti standard (n=248): methotrexate 40 mg/m² darba fil-ġimgħa (n=64), docetaxel 75 mg/m² darba kull 3 ġimgħat (n=99), jew cetuximab b'doża għolja ta' 400 mg/m² fil-bidu imbagħad 250 mg/m² darba fil-ġimgħa (n=71). It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. L-istudju eskluđa pazjenti b'karċinoma tal-immnieher u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew dawkl li qabel kienu ttrattati bi 3 reġimens sistemici jew aktar għal HNSCC rikorrenti u/jew metastatika. Stima tal-istat tat-tumur saret fid-9 ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sa Ġimgħa 52, segwit minn kull 9 ġimgħat sa 24 xahar.

Fost l-495 pazjent f'KEYNOTE-040, 129 (26%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq$ 50% abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-129 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (40% b'età ta' 65 jew aktar); 81% irġiel; 78% Bojod, 11% Asjatiċi, u 2% Suwed; 23% u 77% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; u 19% b'tumuri pożittivi għal HPV. Sebgha u sittin fil-mija (67%) tal-pazjent kellhom mard M1 u l-maġġoranza kellhom marda fl-istadju IV (stadju IV 32%, stadju IVa 14%, stadju IVb 4%, u stadju IVc 44%). Sittax fil-mija (16%) kellhom progressjoni tal-marda wara li kienet ingħatat kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali li kien fiha l-platinum qabel, u 84% kienu rċievw minn reġimen wiehed sa żewġ reġimens sistemici qabel għal mard metastatiku.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien OS fil-popolazzjoni ITT. L-analiżi inizjali wasslet għal HR għal OS ta' 0.82 (CI ta' 95%: 0.67, 1.01) b'valur p one-sided ta' 0.0316. L-OS medjana kienet 8.4 xhur għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 7.1 xhur għal trattament standard. Tabella 35 tigbor fil-qosor

il-kejl ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni ta' TPS $\geq 50\%$. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni ta' TPS $\geq 50\%$ qed tintwera f'Figura 31.

Tabella 35: Effikaċja ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'HNSCC b'TPS $\geq 50\%$ li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija bil-platinum f'KEYNOTE-040

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=64	Trattamento Standard* n=65
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	41 (64%)	56 (86%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.53 (0.35, 0.81)	
Valur p [‡]	0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
PFS[§]		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	52 (81%)	58 (89%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.58 (0.39, 0.86)	
Valur p [‡]	0.003	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
Rata (%) wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (28.1, 51.9)	17.1 (8.8, 27.7)
Rata ta' rispons oġġettiv[§]		
ORR % (CI ta' 95%)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
Valur p [¶]	0.0009	
Rispons shiħ	5%	2%
Rispons parzjali	22%	8%
Marda stabbli	23%	23%
Tul ta' żmien tar-rispons^{§,¶}		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)
Numru (% ^b) ta' pazjenti b'tul ta' ≥ 6 xhur	9 (66%)	2 (50%)

* Methotrexate, docetaxel, jew cetuximab

[†] Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' trattamento standard) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Valur p *one sided* abbażi tat-test log-rank

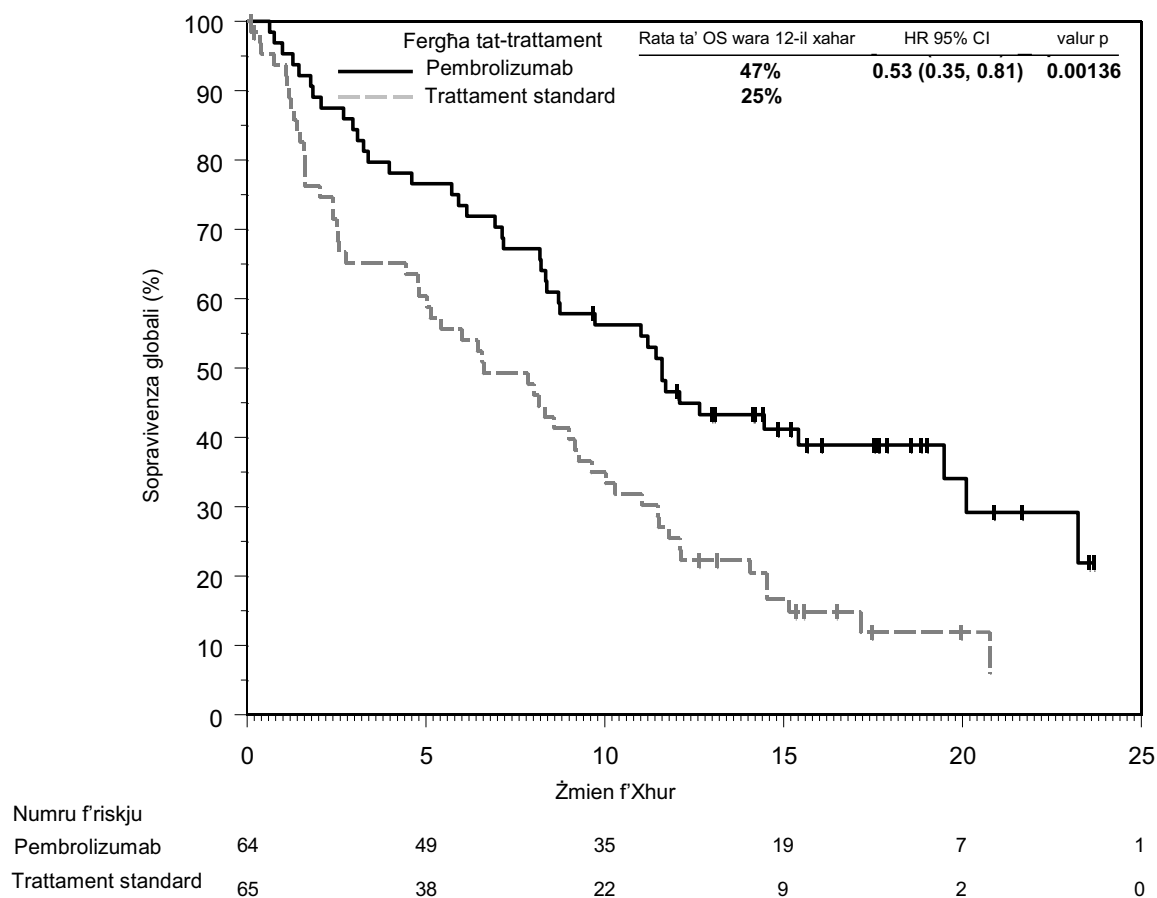
[§] Ivvalutat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

[¶] Abbażi ta' metodu ta' Miettinen u Nurminen

[#] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

^b Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 31: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament ta' pazjenti f'KEYNOTE-040 b'espressjoni ta' PD-L1 (TPS ≥ 50%)



Karċinoma taċ-ċelluli renali

KEYNOTE-426: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata b'axitinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ġew ittrattati

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib ġiet investigata f'KEYNOTE-426, studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċelluli b'ċitoplasmu ċar, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur u l-kategoriji tal-gruppi ta' riskju tal-Konsorzju tad-Database Internazzjonali ta' RCC Metastatika (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont il-kategoriji ta' riskju (favorevoli versus intermedju versus dgħajjed) u r-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplament tad-Dinja"). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għall-wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg fil-vini kull 3 ġimghat flimkien ma' axitinib 5 mg mill-ħalq, darbtejn kuljum. Pazjenti li ttolleraw axitinib 5 mg darbtejn kuljum għal 2 ċikli konsekuttivi ta' trattament (i.e., 6 ġimghat) mingħajr l-ebda avvenimenti avversi ta' > Grad 2 marbuta mat-trattament għal axitinib u bi pressjoni ikkontrollata tajjeb sa ≤ 150/90 mm Hg thallew iżidu d-doża ta' axitinib għal 7 mg darbtejn kuljum. Iz-żieda fid-doża ta' axitinib għal 10 mg darbtejn kuljum thalliet issir bl-użu tal-istess kriterji. Axitinib seta' jitwaqqaf b'mod temporanju jew jitnaqqas għal 3 mg darbtejn kuljum u sussegwentement għal 2 mg darbtejn kuljum biex tiġi mmanigġjata t-tossiċità.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq, darba kuljum għal 4 ġimghat imbagħad waqfien tat-trattament għal ġimagħtejn.

It-trattament b'pembrolizumab u axitinib kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 kif ivverifikata permezz ta' BICR jew ikkonfermata mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li għet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, wara l-għażla arbitrarja f'Ġimgħa 12, imbagħad kull 6 ġimgħat wara dan sa Ġimgħa 54, imbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Total ta' 861 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 26 sa 90); 38% b'età ta' 65 jew aktar; 73% irġiel; 79% Bojod u 16% Asjatiċi; 80% kellhom Puntegġ ta' Eżekuzzjoni ta' Karnofsky (KPS - *Karnofsky Performance Score*) ta' 90-100 u 20% kellhom KPS ta' 70-80; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 31% favorevoli, 56% intermedja u 13% batuta.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kien OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja kien l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.53; 95% CI 0.38, 0.74; Valur-p = 0.00005) u PFS (HR 0.69; 95% CI 0.56, 0.84; Valur-p = 0.00012) għal pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Tabella 36 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 32 u 33 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

Tabella 36: Riżultati tal-Effikaċja f'KEYNOTE-426

Skop finali	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	193 (45%)	225 (52%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.73 (0.60, 0.88)	
Valur p [†]	0.00062	
PFS[‡]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	286 (66%)	301 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.7 (13.6, 20.2)	11.1 (8.9, 12.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.58, 0.80)	
Valur p [†]	< 0.00001	
Rata ta' rispons ogġettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Rispons shih	10%	3%
Rispons parzjali	50%	36%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	23.6 (1.4+, 43.4+)	15.3 (2.3, 42.8+)
Numru (%) [#] ta' pazjenti b'tul ta' ≥ 30 xahar	87 (45%)	29 (32%)

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

¶ Valur p nominali abbażi ta' metodoloġija ta' Miettinen u Nurminen stratifikat permezz tal-grupp ta' riskju tal-IMDC u r-reġjun ġeografiku. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' ORR (żmien medjan ta' segwitu ta' 12.8 xhur), superjorità sinifikanti b'mod statistiku inkisbet għal ORR meta pembrolizumab mogħti flimkien ma' axitinib tqabbel ma' sunitinib valur p < 0.0001

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NA = mhux disponibbli

Figura 32: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament F'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

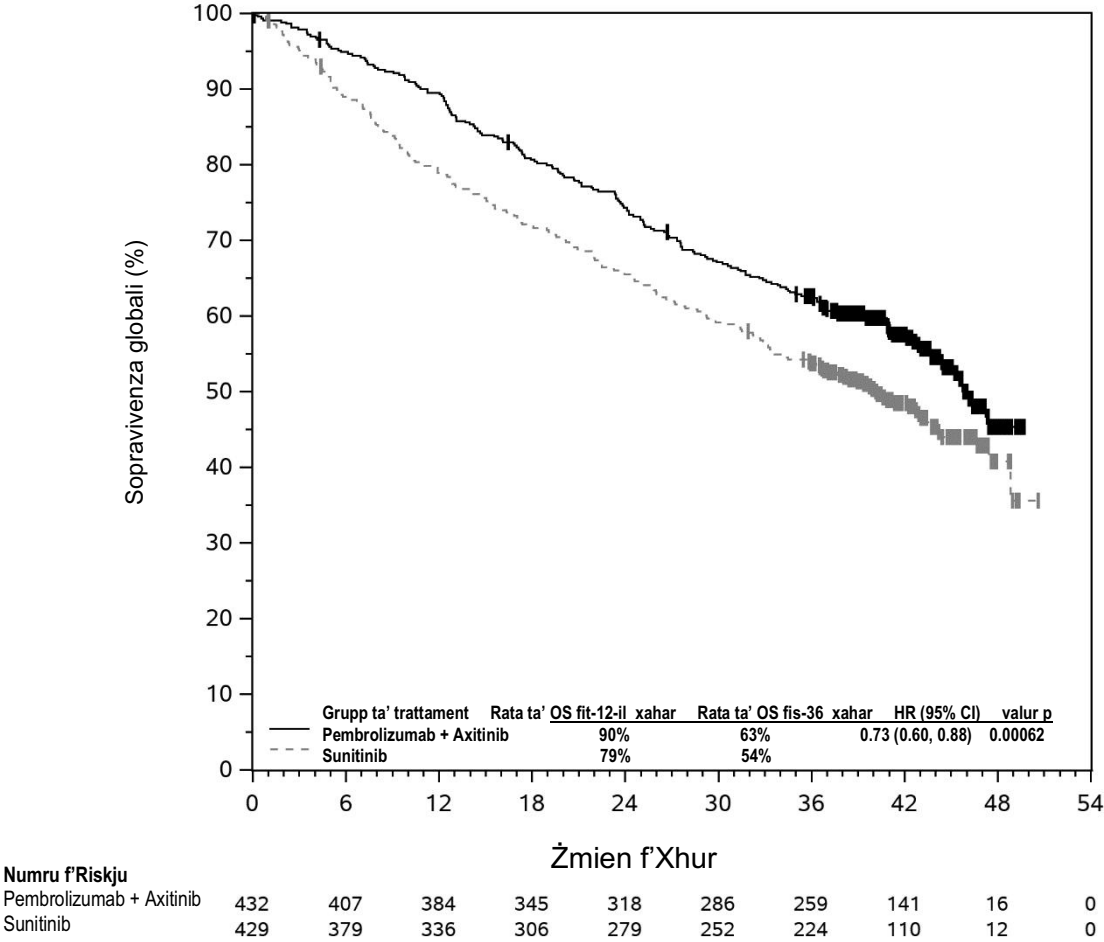
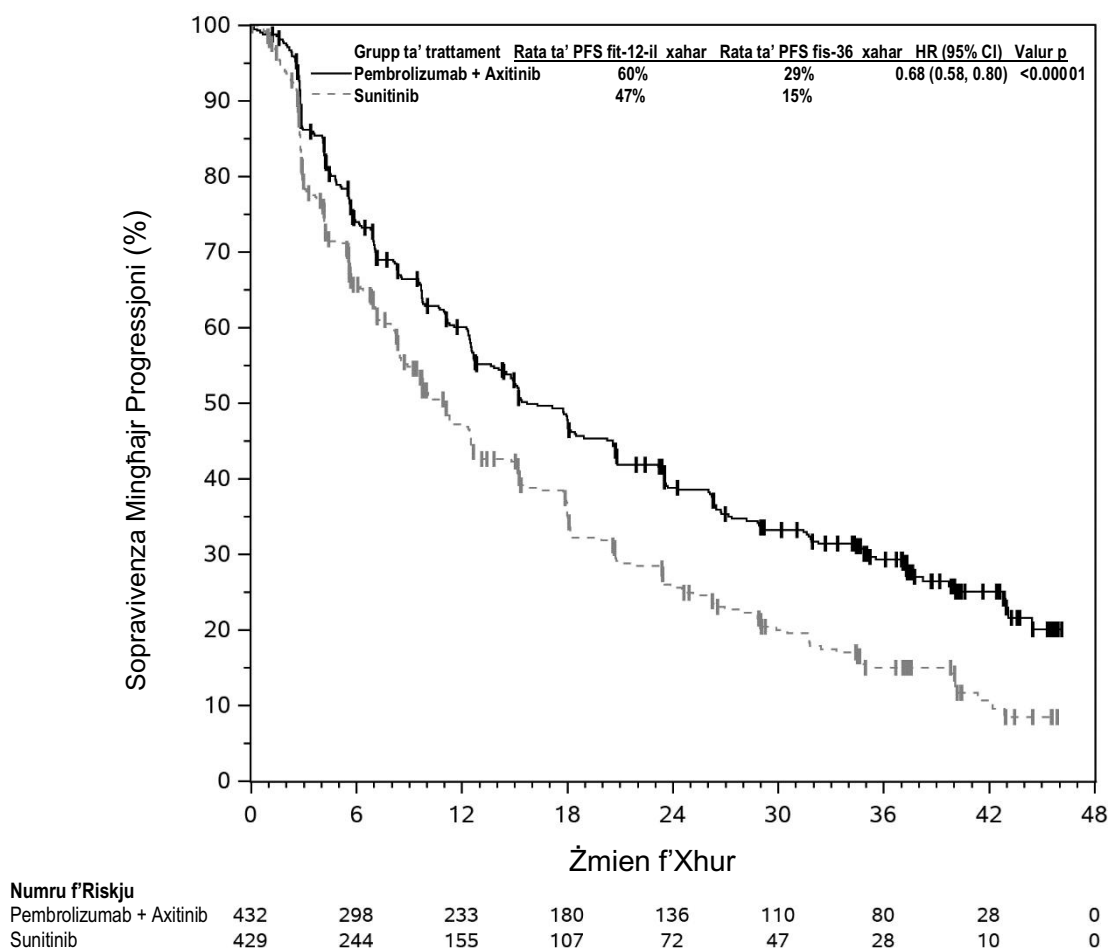


Figura 33: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Saru analiżi ta' sottogrupp f'KEYNOTE-426 f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] u CPS < 1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. Il-benefiċċji ta' OS u PFS ġew osservati irrispettivament mill-livell ta' espressjoni ta' PD-L1.

L-istudju KEYNOTE-426 ma kellux is-saħħa li jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Tabella 37 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja skont il-kategoriji ta' riskju tal-IMDC abbażi tal-analiżi finali ta' OS wara medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

Tabella 37: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-426 skont il-kategorija ta' riskju tal-IMDC

Skop finali	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Rata ta' OS wara 12-il xahar, % (CI ta' 95%)		HR ta' OS (CI ta' 95%)
Favorevoli	95.6 (90.5, 98.0)	94.6 (89.0, 97.4)	1.17 (0.76, 1.80)
Intermedju	90.7 (86.2, 93.8)	77.6 (71.8, 82.3)	0.67 (0.52, 0.86)
Dgħajjef	69.6 (55.8, 79.9)	45.1 (31.2, 58.0)	0.51 (0.32, 0.81)
PFS	Medjan (CI ta' 95%), xhur		HR ta' PFS (CI ta' 95%)
Favorevoli	20.7 (15.2, 28.9)	17.8 (12.5, 20.7)	0.76 (0.56, 1.03)
Intermedju	15.3 (12.5, 20.8)	9.7 (8.0, 12.4)	0.69 (0.55, 0.86)
Dgħajjef	4.9 (2.8, 12.4)	2.9 (2.7, 4.2)	0.53 (0.33, 0.84)
ORR Ikkonfermata	% (CI ta' 95%)		Differenza fl-ORR, % (CI ta' 95%)
Favorevoli	68.8 (60.4, 76.4)	50.4 (41.5, 59.2)	18.5 (6.7, 29.7)
Intermedju	60.5 (54.0, 66.8)	39.8 (33.7, 46.3)	20.7 (11.8, 29.2)
Dgħajjef	39.3 (26.5, 53.2)	11.5 (4.4, 23.4)	27.7 (11.7, 42.8)

* n (%) għall-kategoriji ta' riskju favorevoli, intermedju u dgħajjef għal pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib kienu: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%), rispettivament

KEYNOTE-581 (CLEAR): Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'lenvatinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib giet investigata f'KEYNOTE-581 (CLEAR), studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tinuża li sar f'1 069 pazjent b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċellula ċara inkluż karatteristiċi istoloġiċi oħra bħal sarkomatojd u papillari fl-ambjent ta' trattament tal-ewwel għażla. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplement tad-Dinja") u l-gruppi pronjostiċi tal-Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorevoli versus intermedja versus ħażina).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1:1) għal waħda mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat sa 24 xahar flimkien ma' lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum.
- lenvatinib 18-il mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' everolimus 5 mg mill-ħalq darba kuljum.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq darba kuljum għal 4 ġimgħat imbagħad mingħajr trattament għal ġimgħtejn.

It-trattament kompli sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda determinat mill-investigatur u kkonfermat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-għoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li giet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. Pembrolizumab tkompla għal massimu ta' 24 xahar; madankollu, trattament b'lenvatinib seta' jtkompla wara l-24 xahar. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi u mbagħad wara 8 ġimgħat.

Fost il-popolazzjoni tal-istudju (355 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab ma' lenvatinib u 357 fil-grupp ta' sunitinib), il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 29 sa 88 sena), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 74% irġiel; 75% Bojod, 21% Asjatiċi, 1% Suwed, u 2% ta' razez oħra; 17% u 83% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80 u 90 sa 100, rispettivament; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 33% favorevoli, 56% intermedja u 10% ħażina, u skont il-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC kienet 27% favorevoli, 64% intermedja u

9% ħażina. Mard metastatiku kien preżenti f'99% tal-pazjenti u mard avanzat lokali kien preżenti f'1%. Partijiet komuni ta' metastasi fil-pazjenti kienu l-pulmun (69%), l-ghoqda tal-limfa (46%), u l-ghadam (26%).

Il-kejl tar-rizultat primarju ta' effikaċja kien PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-rizultat sekondarju ta' effikaċja kien jinkludi OS u ORR. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.39; 95% CI 0.32, 0.49; Valur p < 0.0001), OS (HR 0.66; 95% CI 0.49, 0.88; Valur p 0.0049), u ORR (71%; [95% CI 66, 76] vs. 36%; [95% CI 31, 41]; Valur p < 0.0001) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 26.5 xhur, u medjan tat-tul ta' żmien tat-trattament għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ta' 17.0-il xahar. L-analiżi primarja tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti

Ir-rizultati tal-effikaċja għal KEYNOTE-581 (CLEAR) fl-analiżi finali speċifikata skont il-protokoll bi żmien medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar huma mqassra f'Tabella 38 u Figuri 34 u 35. Ir-rizultati ta' PFS kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, fil-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC u l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Ir-rizultati ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC huma mqassra f'Tabella 39.

Tabella 38: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR)

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat u lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	207 (58%)	214 (60%)
Medjan f'xhur (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.47 (0.38, 0.57)	
Valur p‡	< 0.0001	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	149 (42%)	159 (45%)
Medjan f'xhur (95% CI)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
Valur p‡	0.0424	
Rata oġġettiva ta' ripons		
ORR§ % (95% CI)	71% (66.6, 76.0)	37% (31.7, 41.7)
Rispons shih	18%	5%
Rispons parzjali	53%	32%
Valur p¶	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons#		
Median f'xhur (firxa)	26.7 (1.64+, 55.92+)	14.7 (1.64+, 54.08+)

* L-analiżi primarja ta' PFS kienet tinkludi ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer. Ir-rizultati għal PFS biċ-ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer jew mingħajrha kienu konsistenti

[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu Cox stratifikat

[‡] Valur p nominali, two-sided abbażi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bħala rispons shih jew rispons parzjali

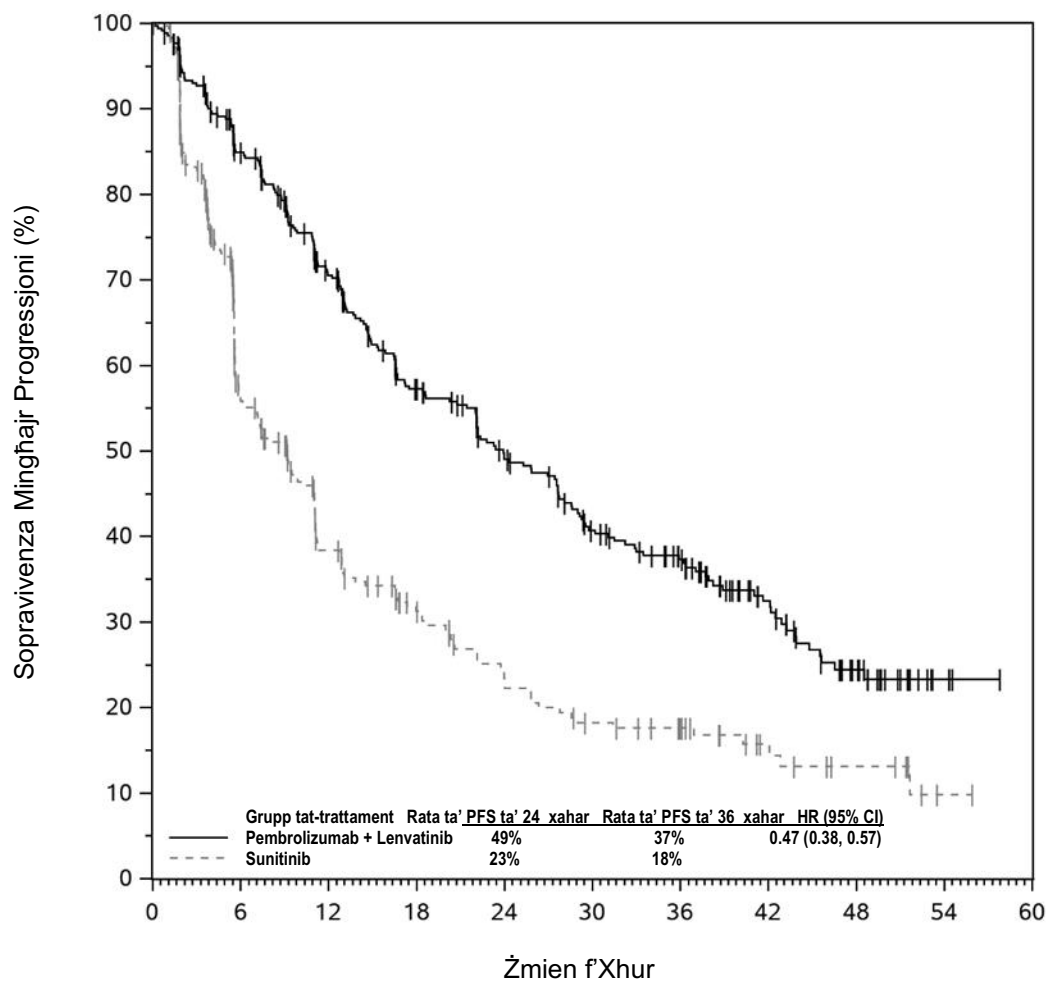
[¶] Valur p nominali two-sided ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat, F'analizi finali preċedenti speċifikata minn qabel ta' ORR (medjan ta' żmien ta' segwitu ta' 17.3 xhur), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal ORR li qabbel pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ma' sunitinib, (proporzjon ta' probabbiltà: 3.84 [95% CI: 2.81, 5.26], Valur p < 0.0001)

[#] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

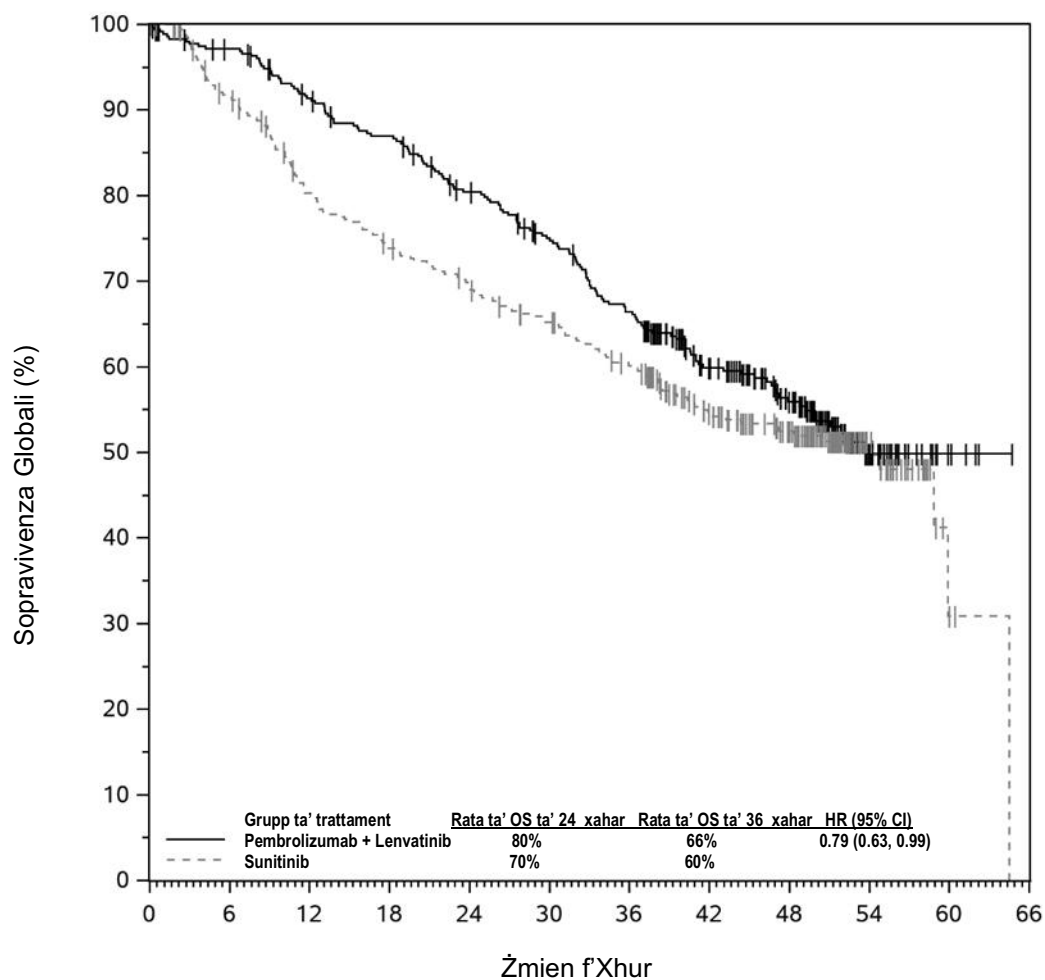
L-analiżi finali tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti, b'195/357 (54.6%) pazjent fil-grupp ta' sunitinib u 56/355 (15.8%) pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib li rievew terapija anti-PD-1/PD-L1 sussegwenti.

Figura 34: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-581 (CLEAR)



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

Figura 35: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-581 (CLEAR)



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

L-istudju KEYNOTE-581 (CLEAR) ma kellux il-qawwa jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Analizi ta' sottogrupp saret skont il-grupp pronjostiku MSKCC.

Tabella 39 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC abbażi tal-analizi finali ta' OS f' medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar.

Tabella 39: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR) skont il-grupp pronjostiku MSKCC

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	
Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS - Progression-Free Survival) skont il-BIRC*					HR ta' PFS (95% CI)
Favorevoli	96	56	97	65	0.46 (0.32, 0.67)
Intermedja	227	129	228	130	0.51 (0.40, 0.65)
Hażina	32	22	32	19	0.18 (0.08, 0.42)
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival)*					HR ta' OS (95% CI)
Favorevoli	96	27	97	31	0.89 (0.53, 1.50)
Intermedja	227	104	228	108	0.81 (0.62, 1.06)
Hażina	32	18	32	20	0.59 (0.31, 1.12)

* Medjan ta' segwitu: 49.4 xhur (żmien meta ma baqgetx tingabar id-data – 31 ta' Lulju 2022)

KEYNOTE-B61: Studju ta' Fażi II b'fergħa waħda

Hemm *data* addizzjonali disponibbli mill-istudju KEYNOTE-B61 ta' Fażi II b'fergħa dwar pembrolizumab (400 mg kull 6 ġimghat) flimkien ma' lenvatinib (20 mg OD) għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC avanzata jew metastatika b'istoloġija taċ-ċelluli mhux ċara (n=158), li tinkludi 59% papillari, 18% kromofobi, 4% translokazzjoni, 1% medullari, 13% mhux ikklassifikati, u 6% oħrajn. L-ORR kien ta' 50.6% (95% CI: 42.6, 58.7) u t-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 19.5-il xahar (95% CI: 15.3, NR).

KEYNOTE-564: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'RCC mneħħija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab għet investigata bħala terapija addizzjonali għal RCC f'KEYNOTE-564, studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'994 pazjent b' riskju minn intermedju sa għoli jew riskju għoli ta' rikorrenza, jew M1 minghajr l-ebda sinjal ta' mard (NED, no evidence of disease). Il-kategorija ta' riskju intermedju sa għoli kienet tinkludi: pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd; pT3, kwalunkwe Grad minghajr involvment tan-noduli (N0) jew metastasi bogħod mis-sors (M0). Il-kategorija ta' riskju għoli kienet tinkludi: pT4, kwalunkwe Grad N0 u M0; kwalunkwe pT, kwalunkwe Grad b'involvment tan-noduli u M0. Il-kategorija NED M1 kienet tinkludi pazjenti b'mard metastatiku li kienet saritilhom operazzjoni biex jitneħħew kompletament il-leżjonijiet primarji u metastatiċi. Il-pazjenti riedet tkun saritilhom tneħħija protettiva ta' parti mill-kilwa jew tneħħija radikali tal-kilwa kollha b'operazzjoni (u tneħħija kompluta ta' leżjonijiet solidi, iżolati, metastatiċi fit-tessuti rotob fil-partecipanti M1 NED) b'marġini kirurġiċi negattivi ≥ 4 ġimghat qabel iż-żmien ta' meta sar l-*iscreening*. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Pazjenti b'RCC b'komponent ta' ċellula ċara ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat (n=496) jew placebo (n=498) sa sena sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja għet stratifikata skont l-istat tal-metastasi (M0, M1 NED), u fil-grupp M0, għet stratifikata aktar skont il-PS (0,1) ta' ECOG u r-reġjun ġeografiku (mill-Istati Uniti, mhux mill-Istati Uniti). Mill-bidu tal-għażla arbitrarja, il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgha għall-ewwel sentejn, imbagħad kull 16-il ġimgha mis-snin 3 sa 5, imbagħad kull 24 ġimgha kull sena.

Fost id-994 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 25 sa 84), 33% età ta' 65 jew aktar; 71% irġiel; u 85% b'PS ta' ECOG ta' 0 u 15% b'PS ta' ECOG ta' 1. Erbġha u disġhin fil-mija kienu N0; 83% ma kellhom l-ebda karatteristiċi sarkomatojd; 86% kienu pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd jew pT3; 8% kienu pT4 jew b'involviment tan-noduli; u 6% kellhom NED b'M1. Il-karatteristiċi tal-linja bażi u d-demografiċi kienu ġeneralment kumparabbli bejn pembrolizumab u l-ferġhat tal-plaċebo.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien sopravivenza mingħajr mard (DFS, disease-free survival) stmata mill-investigatur. Il-kejl sekondarju l-aktar importanti kien OS. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS u f'OS għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-ferġha ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel bi żmien ta' segwitu medjan ta' 23.9 xahar, l-HR tad-DFS kien 0.68 (95% CI 0.53, 0.87; valur p = 0.0010). Ir-riżultati tal-effikaċja bi żmien ta' segwitu medjan ta' 55.8 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 40 u Figuri 36 u 37.

Tabella 40: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-564

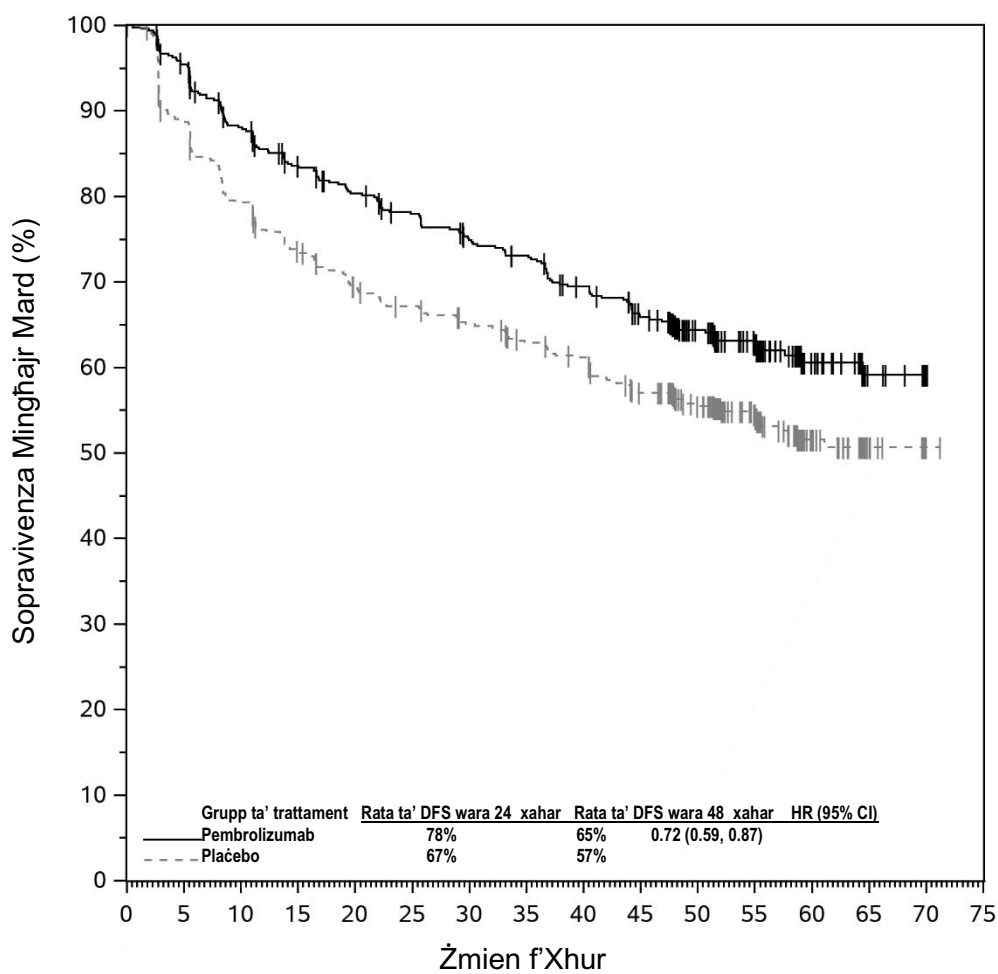
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=496	Plaċebo n=498
DFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	174 (35%)	224 (45%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (54.9, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.72 (0.59, 0.87)	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	55 (11%)	86 (17%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valur p [†]	0.0024	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p fuq naħa wahda abbażi tat-test log-rank stratifikat

NR, not reached =, ma ntlahaqx

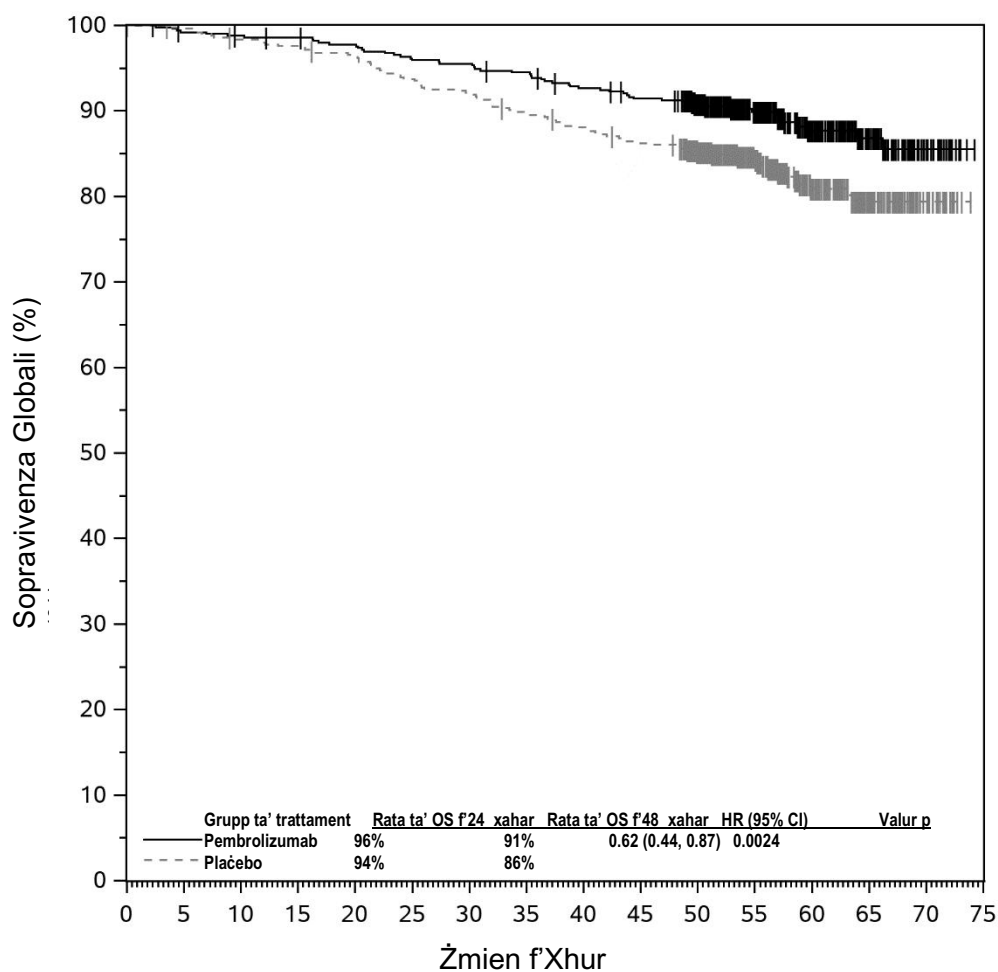
Figura 36: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr mard skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-564 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju
Pembrolizumab
Plaċebo

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

Figura 37: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-564 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



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

Kanċers MSI-H jew dMMR

Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum

KEYNOTE-177: Studju kkontrollat f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li qatt ma kienu ħadu trattament qabel fl-ambjent metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-177, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR metastatiku li ma kienux ġie trattat qabel. L-istat t-tumur MSI jew MMR (tiswija ta' tqabbil ħażin) ġie determinat lokali bl-użu tar-reazzjoni tal-katina tal-polimerase (PCR) jew IHC, rispettivament. Pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni li teħtieġ immunosoppressjoni ma kienux eliġibbli.

Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jidher jirċievu pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat jew l-għażla tal-investigatur tar-reġimens ta' kimoterapija li ġejjin mogħtija minn ġol-vini kull ġimgħatejn:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, u FU) jew mFOLFOX6 flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (jew levoleucovorin 200 mg/m²), u FU 400 mg/m² f'daqqa f'Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m² fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f'Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m² fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m² fil-ġimgħa.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, u FU) jew FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (jew levoleucovorin 200 mg/m²), u FU 400 mg/m² f'daqqa f'Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m² fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f'Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m² fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m² fil-ġimgħa.

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST v1.1 determinata mill-investigatur jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti trattati b'pembrolizumab mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 siegħa. L-istima tat-tumur saret kull 9 ġimgħat. Il-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu kimoterapija ġew offruti pembrolizumab fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Total ta' 307 pazjenti ġew irreġistrati u magħzula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab (n=153) jew kimoterapija (n=154). Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: medjan tal-età 63 sena (firxa: 24 sa 93), 47% età ta' 65 sena jew akbar; 50% irġiel; 75% Bojod u 16% Asjatiċi; 52% u 48% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Stat ta' mutazzjoni: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Għal 143 pazjent trattati b'kimoterapija, 56% irċievu mFOLFOX6 b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom u 44% rċievu FOLFIRI b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kien PFS stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS. Kejl tar-riżultati sekondarji kien ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.60; 95% CI 0.45, 0.80; Valur p 0.0002) għall-pazjenti li ntgħazlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija fl-analiżi finali speċifikata minn qabel għal PFS. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li fiha 60% tal-pazjenti li kienu ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-kimoterapija nqalbu biex sussegwentement bdew jirċievu terapiji kontra PD-1/PD-L1 inkluż pembrolizumab. Tabella 41 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja l-aktar importanti u l-Figuri 38 u 39 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS aġġornati abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 38.1 xhur (firxa: 0.2 sa 58.7 xhur).

Tabella 41: Riżultati ta' effiċċja f'KEYNOTE-177

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=153	Kimoterapija n=154
PFS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	86 (56%)	117 (76%)
Medjan f'xhur (95% CI)	16.5 (5.4, 38.1)	8.2 (6.1, 10.2)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.59 (0.45, 0.79)	
Valur p [‡]	0.0001	
OS§		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	62 (41%)	78 (51%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valur p [§]	0.0359	
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR % (95% CI)	45% (37.1, 53.3)	33% (25.8, 41.1)
Rispons shiħ	13%	4%
Rispons parzjali	32%	29%
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.3+, 53.5+)	10.6 (2.8, 48.3+)
% b'tul ta' ≥ 24 xahar [¶]	84%	34%

* Bit-12-il xahar ta' segwitu addizzjonali wara l-analiżi ta' PFS speċifikata minn qabel

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox

‡ Il-valur p huwa nominali

§ Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multipliċità

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NR, not reached = ma ntlahaqx

Figura 38: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

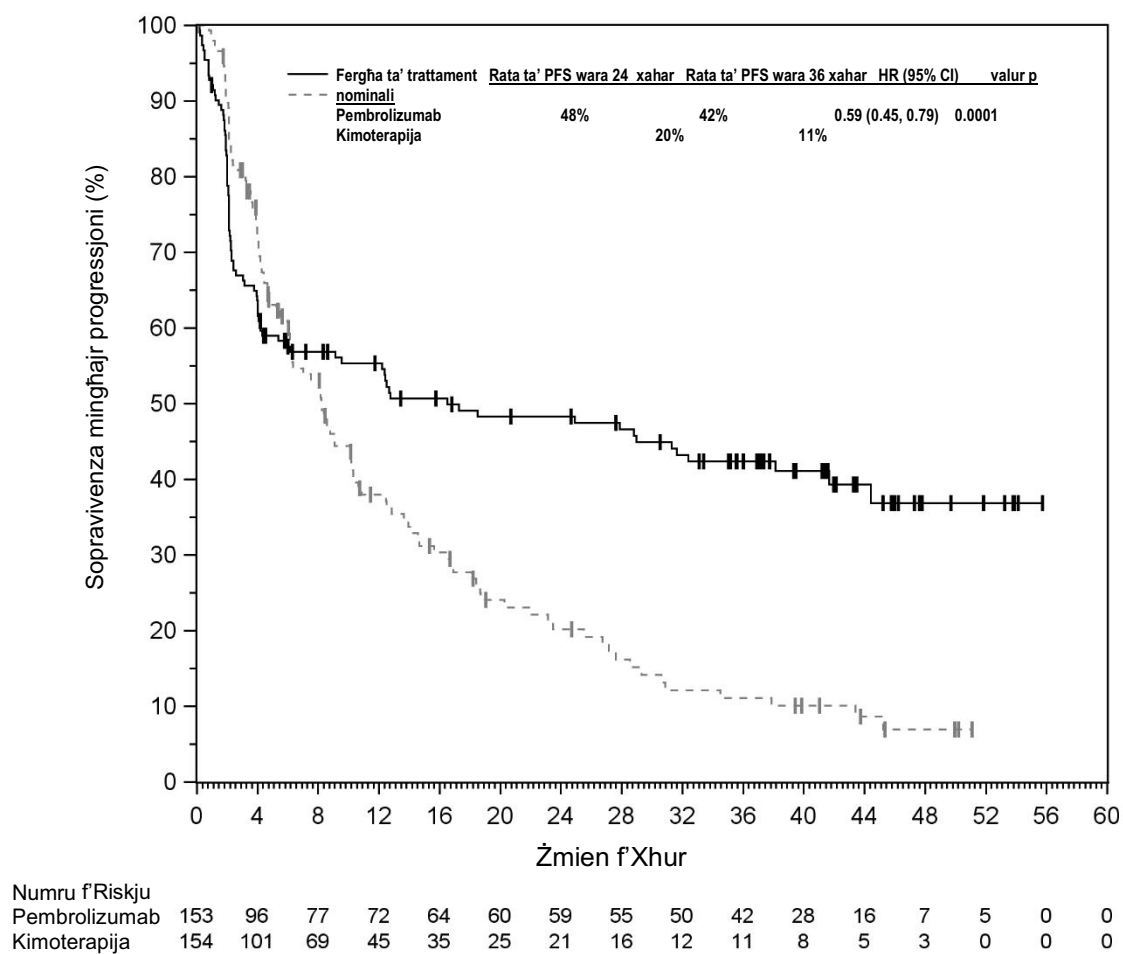
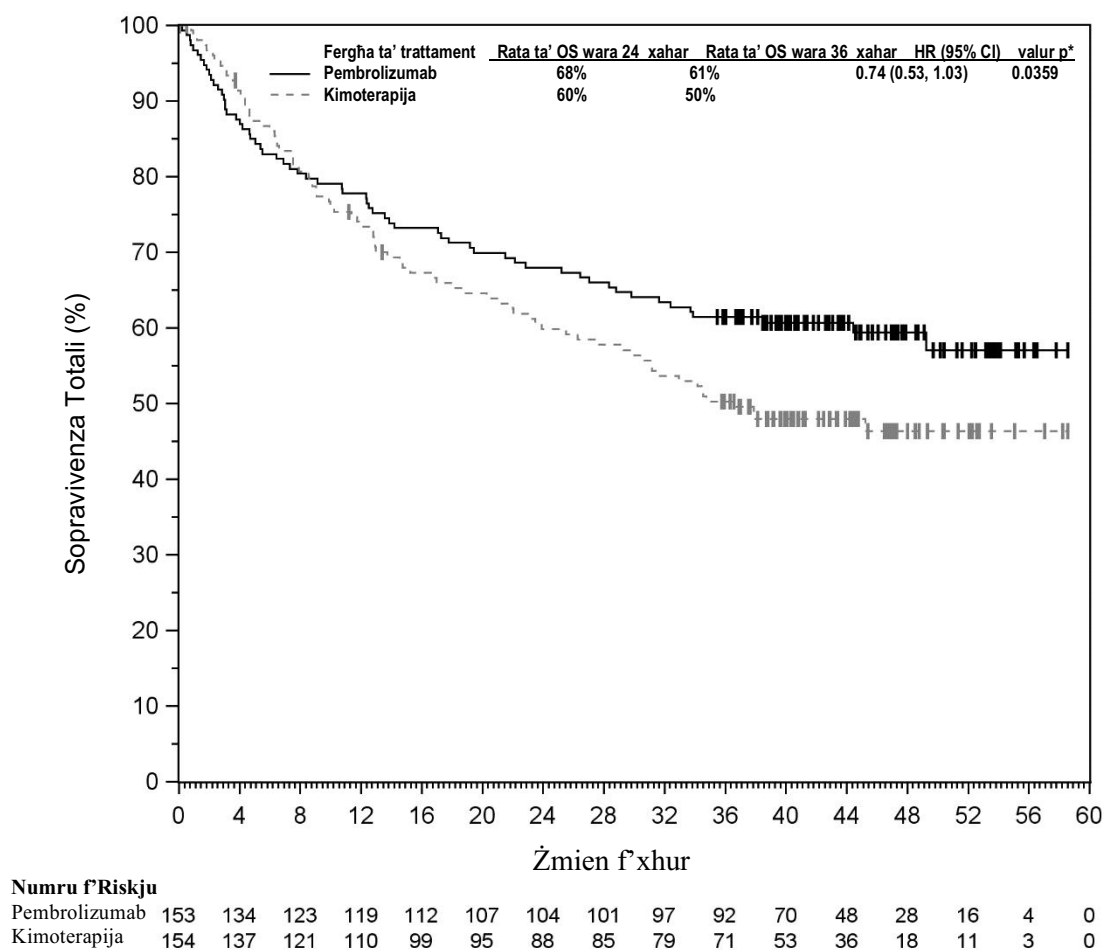


Figura 39: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



*M'huwiex sinifikanti b'mod statistiku wara agġustament għall-multipliċità

KEYNOTE-164: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku li rċievew terapija preċedenti

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-164, studju ta' Fażi II, b'hafna ċentri, minghajr għażla arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'koorti multipli, li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku li pprogressa wara terapija preċedenti abbażi ta' fluoropyrimidine flimkien ma' irinotecan u/jew oxaliplatin.

Il-pazjenti rċievew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm ġiet ikkonfermata progressjoni tal-marda. Pazjenti minghajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost il-124 pazjent irreġistrati f'KEYNOTE-164, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 56 sena (35% b'età ta' 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 68% Bojod, 27% Asjatiċi; 41% u 59% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tnax fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet BRAF u 36% kellhom mutazzjonijiet RAS; 39% u 34% ma kinux determinati għall-mutazzjonijiet BRAF u RAS, rispettivament. Sebgha u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 3% kellhom marda M0 (avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni). Sitta u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċievew żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien ta' 37.3 (firxa: 0.1 sa 65.2). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 42.

Tabella 42: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-164

Skop finali	n=124
Rata ta' rispons oġġettiv*	
ORR % (95% CI)	34% (25.6, 42.9)
Rispons shih	10%
Rispons parzjali	24%
Tul ta' żmien tar-rispons*	
Medjan f'xhur (firxa)	NR (4.4, 58.5+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 36 xahar [#]	92%

* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat b'hala ripons shih jew parzjali

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-aħħar stima tal-marda

NR = ma ntlahaqx

Ġew osservati risponsi oġġettivi rrispettivament mill-istat tal-mutazzjoni BRAF jew RAS.

Kanċers li mhumex tal-musrna l-kbira jew tar-rektum

KEYNOTE-158: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'kanċer MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara li kienu rċivew terapija preċedenti
L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata fi 377 pazjent b'tumuri solidi MSI-H jew dMMR mhux CRC li ma setgħux jitneħħew b'operazzjoni jew metastatiċi ġew irregjistrati fi studju ta' Fazi II, b'hafna ċentri, mingħajr għażla arbitrarja fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża (KEYNOTE-158), inkluż pazjenti b'kanċer tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara. L-istat MSI jew MMR tat-tumur ġie determinat prospettivament bl-użu ta' PCR jew IHC, rrispettivament.

Il-pazjenti rċivew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat matul l-ewwel sena, imbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-83 pazjent b'kanċer tal-endometriju, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 42 sa 86); 46% b'età ta' 65 sena jew aktar; 84% Bojod, 6% Asjatiċi, u 4% Suwed; u PS ta' ECOG ta' 0 (46%) u 1 (54%). Tmienja u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 2% kellhom marda M0. Sebgha u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost is-67 pazjent b'kanċer tal-istonku, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 68 sena (firxa: 41 sa 89); 61% b'età ta' 65 sena jew aktar; 64% irġiel, 61% Bojod, 25% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (43%) u 1 (57%). Il-pazjenti kollha kellhom marda M1. Hamsa u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost it-33 pazjent b'kanċer tal-musrana ż-żgħira, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 21 sa 78); 39% b'età ta' 65 sena jew aktar; 58% irġiel, 85% Bojod, 9% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (52%) u 1 (48%). Sebgha u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard M1 u 3% kellhom mard M0. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar. Il-pazjenti kollha kellhom adenokarċinoma b'hala istologija tat-tumur.

Fost it-22 pazjent b'kanċer tal-marrara, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: 40 sa 77); 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 73% irġiel, 91% Bojod, 9% Asjatiċi; PS ta' ECOG ta' 0 (45%) u 1 (55%); u 82% b'mard M1 u 18% b'mard M0. Wiehed u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċievu 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi t-tul taż-żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien 53.5 (firxa: 1.5 sa 99.4) għal kanċer tal-endometriju, 12.9 (firxa: 1.0 sa 102.6) għal kanċer tal-istonku, 39.4 (firxa 4.2 sa 103.0) għal kanċer tal-musrana ż-żghira, u 19.4 (firxa: 1.1 sa 97.1) għal kanċer tal-marrara. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 43.

Tabella 43: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-158

Skop finali	Kanċer tal-endometriju n=83	Kanċer tal-istonku [¶] n=65	Kanċer tal-musrana ż-żghira [¶] n=32	Kanċer tal-marrara n=22
Rata ta' rispons oġġettiv*				
ORR % (95% CI)	52% (40.6, 62.9)	40% (28.0, 52.9)	63% (43.7, 78.9)	45% (24.4, 67.8)
Rispons shiħ	18%	18%	19%	14%
Rispons parzjali	34%	22%	44%	32%
Tul ta' żmien tar-rispons*				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.9, 91.9+)	NR (1.9+, 96.1+)	NR (3.7+, 91.4+)	NR (6.2, 92.1+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar [#]	86%	88%	87%	90%
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 60 xahar [#]	64%	72%	72%	50%

* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bħala ripons shiħ jew parzjali

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-aħħar stima tal-marda

NR = ma ntlaxq

[¶] Il-popolazzjoni tal-analiżi tal-effikaċja tikkonsisti minn parteċipanti fil-popolazzjoni "Parteċipanti Kollha kif Ittrattati" (ApaT, *All Participants as Treated*), li ġew irreġistrati mill-inqas 26 ġimgħa qabel id-data meta ma baqgħetx tingabar id-data

Karċinoma tal-esofagu

KEYNOTE-590: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'karċinoma tal-esofagu li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija ġiet investigata f'KEYNOTE-590, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollata bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'karċinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika jew karċinoma GEJ (tip 1 ta' Siewert). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, kondizzjoni medika li tkun teħtieġ immunosoppressjoni jew pazjenti b'adenokarċinoma GEJ pożittiva għal HER-2 ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata permezz tal-istologija tat-tumur (karċinoma taċ-ċellula skwamuża vs. adenokarċinoma), reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux fl-Asja), u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 vs. 1).

Il-pazjenti intaġġżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' cisplatin 80 mg/m² IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m² IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.
- Placebo f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' 80 mg/m² IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m² IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.

It-trattament b'pembrolizumab jew bil-kimoterapija tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda jew massimu ta' 24 xahar. Il-pazjenti li ntaġġżlu b'mod

arbitrarju għal pembrolizumab thallew ikomplu wara l-ewwel progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 jekk kienu stabbli b'mod kliniku sakemm kien hemm l-ewwel evidenza radjografika ta' progressjoni tal-marda giet ikkonfermata mill-anqas 4 ġimgħat wara b'repetizzjoni tal-immaġini. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost is-749 pazjent f'KEYNOTE-590, 383 (51%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 abbażi tal- Kitt ta' PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn it-383 pazjent kienu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 28 sa 89), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 34% Bojod u 56% Asjatiċi; 43% u 57% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tlieta u disghin fil-mija kellhom mard M1. Hamsa u sebgħin fil-mija kellhom istoloġija tat-tumur ta' karċinoma ta' ċelluli skwamużi, u 25% kellhom adenokarċinoma.

Il-kejl primarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu OS u PFS kif stmat permezz tal-investigatur skont RECIST 1.1 f'istoloġija ta' ċelluli skwamużi, CPS ≥ 10 , u fil-pazjenti kollha. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u PFS għall-popolazzjonijiet kollha tal-istudju speċifikati minn qabel. Fil-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, meta mqabbla ma' kimoterapija l-HR ta' OS kien 0.73 (95% CI 0.62-0.86) u l-HR ta' PFS HR kien 0.65 (95% CI 0.55-0.76). Kejl sekondarju tar-riżultati tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST 1.1 kif stmat mill-investigatur. Tabella 44 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti minn analiżi speċifikata minn qabel f'pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 10 f'KEYNOTE-590 li saret fi żmien ta' segwitu medjan ta' 13.5 xhur (firxa: 0.5 sa 32.7 xhur). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS qed jintwerew f'Figuri 40 u 41.

Tabella 44: Riżultati ta' effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-590 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b’Cisplatin 5-FU n=186	Trattament Standard* n=197
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	124 (66.7%)	165 (83.8%)
Medjan f’xhur [†] (95% CI)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
Proporzjon ta’ periklu [‡] (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
Valur p [§]	< 0.0001	
PFS [¶]		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	140 (75.3%)	174 (88.3%)
Medjan f’xhur [†] (95% CI)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta’ periklu [‡] (95% CI)	0.51 (0.41, 0.65)	
Valur p [§]	< 0.0001	
Rata ogġettiva ta’ rispons [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51.1 (43.7, 58.5)	26.9 (20.8, 33.7)
Rispons shih	5.9%	2.5%
Rispons parzjali	45.2%	24.4%
Valur p [#]	< 0.0001	
Tul ta’ żmien tar-rispons ^b		
Medjan f’xhur (firxa)	10.4 (1.9, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)
% b’tul ta’ żmien ta’ ≥ 6 xhur [†]	80.2%	47.7%

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b'Cisplatin 5-FU n=186	Trattament Standard* n=197
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12 -il xahar [†]	43.7%	23.2%
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 18 -il xahar [†]	33.4%	10.4%

* Cisplatin u 5-FU

[†] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

[‡] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[§] Valur p one sided abbażi tat-test log-rank stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Asja versus il-Kumplement tad-Dinja) u l-istologija tat-tumur (Adenokarcinoma versus Karcinoma taċ-Ċellula Skwamuża) u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 versus 1)

[¶] Stmat mill-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.1

[#] Valur p one-sided għall-ittestjar. H0: differenza f'f% = 0 versus H1: differenza f'f% > 0

[Ⓛ] L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Total ta' 32 pazjent b'età ≥ 75 sena għal PD-L1 CPS ≥ 10 ġew irreġistrati f'KEYNOTE-590 (18 fil-kombinazzjoni ta' pembrolizumab u 14 fil-kontroll). Data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija huma limitati wisq f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Figura 40: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-590 b'espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 10)

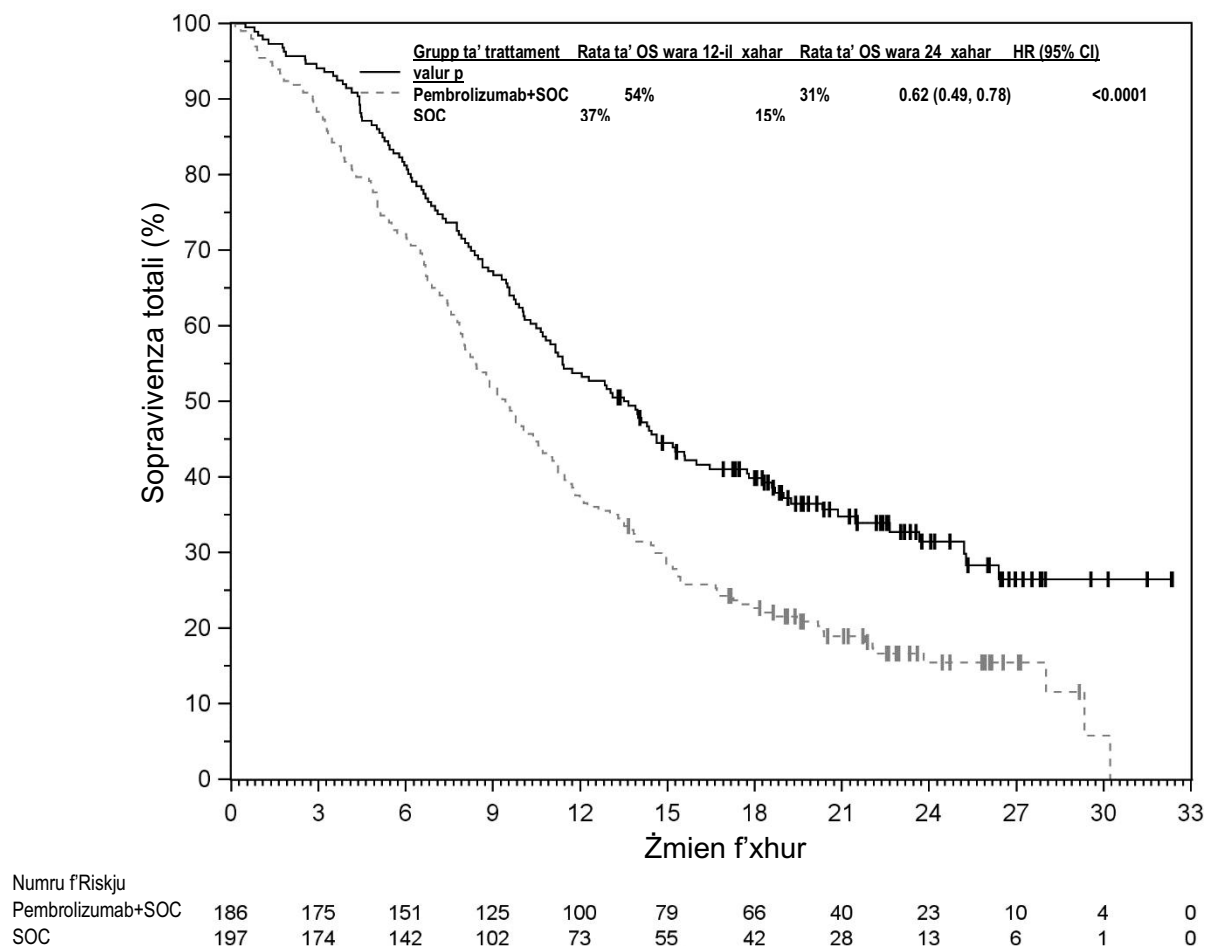
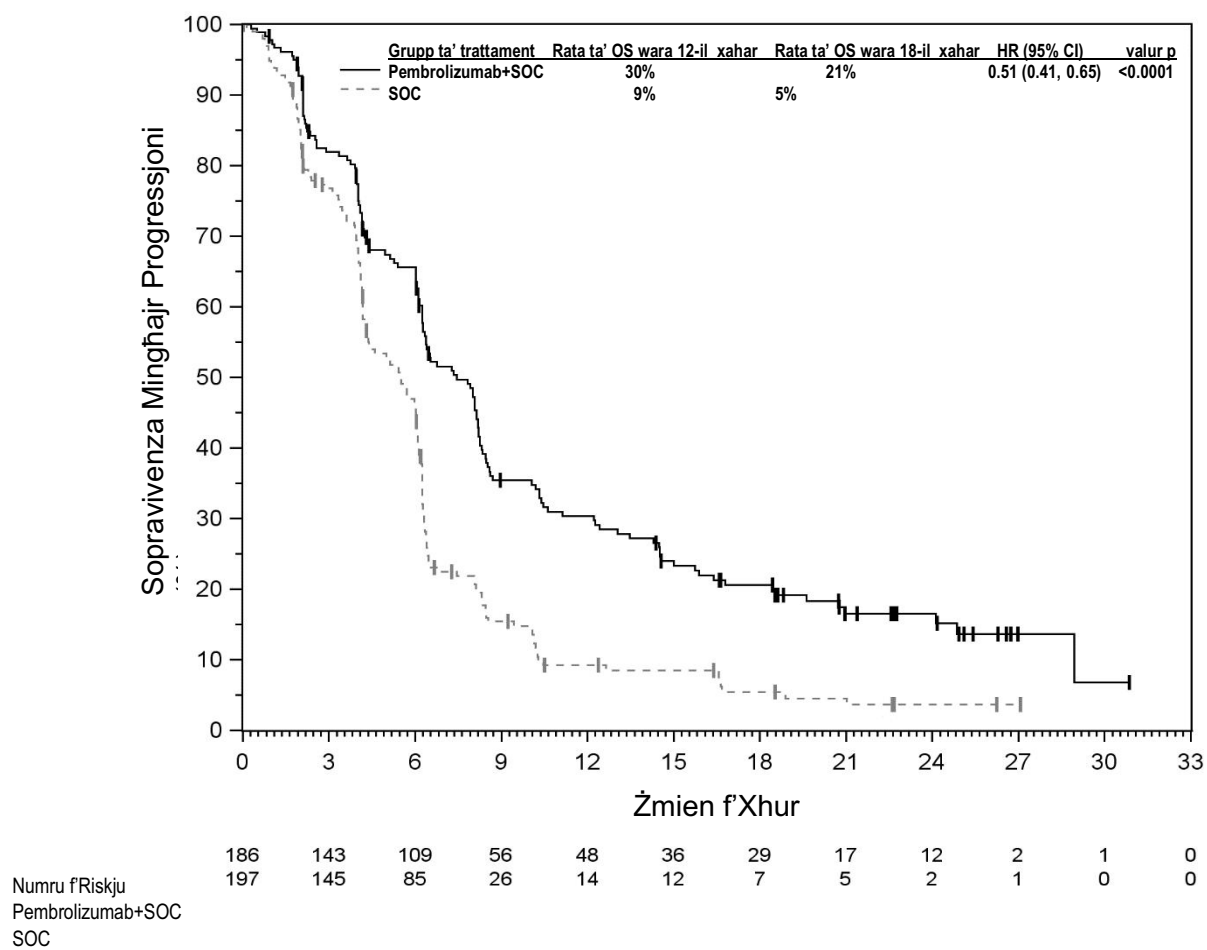


Figura 41: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-590 b'esspressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)



Kanċer tas-sider negattiv tripplu

KEYNOTE-522: Studju kkontrollat ta' terapija addizzjonali mogħtija qabel u terapija addizzjonali f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokali, infjammatorju jew fi stadju bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija bħala trattament addizzjonali mogħti qabel li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni ġie investigat fl-istudju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża KEYNOTE-522. Jekk indikat, il-pazjenti rċievu terapija b'radjazzjoni addizzjonali qabel jew fl-istess waqt ma' pembrolizumab mogħti b'mod addizzjonali qabel jew placebo. Il-kriterji ta' eleggibilità l-aktar importanti għal dan l-istudju kienu TNBC avanzat lokali, infjammatorju, jew fi stat bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza (daqs tat-tumur dijametru ta' > 1 cm iżda ≤ 2 cm b'involvement tan-noduli jew daqs tat-tumur dijametru ta' > 2 cm irrispettivament mill-involvement tan-noduli), irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istat tan-noduli (pożittivi vs. negattivi), id-daqs tat-tumur (T1/T2 vs. T3/T4), u l-għażla ta' carboplatin (mogħti darba kull 3 ġimgħat vs. darba fil-ġimgħa). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu pembrolizumab jew placebo permezz ta' infużjoni ġol-vini:

- Erba' ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament
jew AUC 1.5 mg/mL/min kull ġimgħa f'Jum 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament **u**
 - Paclitaxel 80 mg/m² kull ġimgħa fil-Jiem 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament
- Segwiti minn erba' ċikli addizzjonali ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
 - Doxorubicin 60 mg/m² **jew** epirubicin 90 mg/m² kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament **u**
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament
- Wara l-operazzjoni, ingħataw 9 ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompla sat-tmien tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faġi ta' trattament addizzjonali qabel, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 1 174 pazjent intagħzlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: medjan tal-età 49 sena (firxa: 22 sa 80); 11% età ta' 65 sena jew aktar; 99.9% nisa; 64% Bojod; 20% Asjatiċi, 5% Suwed, u 2% Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (87%) u 1 (13%); 56% kienu fl-istat qabel il-menopawsa u 44% kienu fl-istat wara l-menopawsa; 7% kienu Tumour 1 (T1), 68% T2, 19% T3, u 7% T4; 49% kienu involviment tan-noduli 0 (N0), 40% N1, 11% N2, and 0.2% N3; 1.4% tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju; globalment 75% tal-pazjenti kienu fl-Istadju II u 25% kienu fl-Istadju III.

Il-kejl tar-riżultati doppji tal-effikaċja primarja kienu rata shiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, pathological complete response) u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival). pCR kien iddefinit bħala n-nuqqas ta' koanċer invażiv f'is-sider u l-għoqiedi tal-limfa (ypT0/Tis ypN0) u ġie stmat mill-patoloġist lokali li ma kienx jaf liema sistanza kienet qed tintuża fiż-żmien tal-operazzjoni definittiva. EFS ġie ddefinit bħala ż-żmien mill-għażla arbitrarja għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wahda mill-avvenimenti li ġejjin: progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni

definittiva, rikorrenza lokali jew imbiegħda, it-tieni tumur malinn primarju, jew mewt minn kwalunkwe kawża. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fir-rata ta' differenza ta' pCR fl-analizi primarja tagħha speċifikata minn qabel (n=602), ir-rati ta' pCR kienu 64.8% (95% CI: 59.9%, 69.5%) fil-grupp ta' pembrolizumab u 51.2 % (95% CI: 44.1%, 58.3%) fil-grupp tal-plaċebo, b'differenza fit-trattament ta' 13.6% (95% CI: 5.4%, 21.8%; Valur p 0.00055). L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-EFS fl-analizi speċifikata minn qabel tiegħu. Il-kejl tar-risultat ta' effikaċja sekondarja kien OS. Fiż-żmien tal-analizi ta' EFS, ir-risultati ta' OS kienu għadhom mhumiex maturi (45% tal-avvenimenti meħtieġa għal analizi finali). Fl-analizi interim speċifikata minn qabel, iż-żmien medjan ta' segwitu għall-pazjenti kollha kien 37.8 xhur (firxa: 2.7-48 xahar). Tabella 45 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti ta' effikaċja minn analizi speċifikati minn qabel. Il-kurva Kaplan-Meier għal EFS u OS qed jintwerew fil-Figuri 42 u 43.

Tabella 45: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-522

Skop finali	Pembrolizumab ma' Kimoterapija/Pembrolizumab	Plaċebo ma' Kimoterapija/Plaċebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Numru ta' pazjenti b'pCR	428	182
Rata ta' pCR (%) (95% CI)	64.0 (60.2, 67.6)	54.7 (49.1, 60.1)
Stima (95% CI) tad-differenza fit-trattament (%)†	9.2 (2.8, 15.6)	
Valur-p‡	0.00221	
EFS§	n=784	n=390
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	159 (20.3%)	114 (29.2%)
24 xahar tar-rata ta' EFS (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¶	0.63 (0.48, 0.82)	
Valur p#	0.00031	
OS^b		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	80 (10.2%)	55 (14.1%)
24-xahar ta' rata ta' OS (95% CI)	92.3 (90.2, 94.0)	91.0 (87.7, 93.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¶	0.72 (0.51, 1.02)	

* Abbażi ta' analizi finali pCR speċifikata minn qabel (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0028)

† Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

‡ Valur p one sided għall-ittestjar. H0: differenza fil-% = 0 versus H1: differenza fil-% > 0

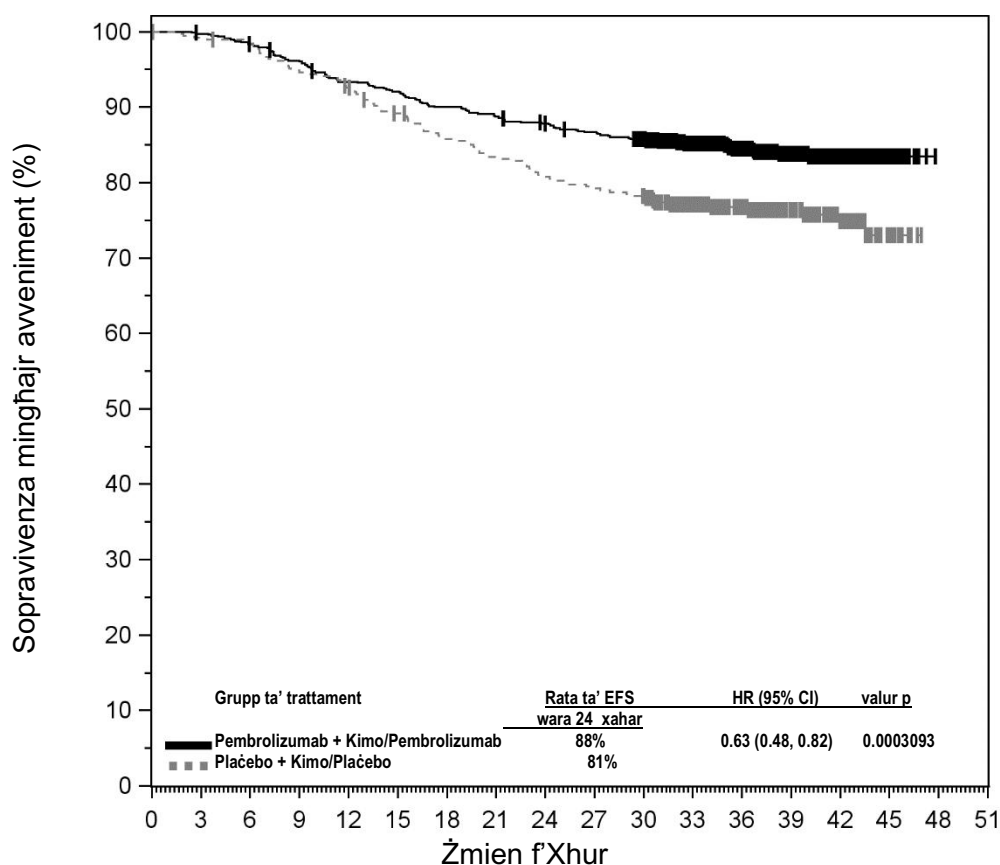
§ Abbażi ta' analizi interim speċifikata minn qabel ta' EFS (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0052)

¶ Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bħala kovarjant stratifikat skont l-istat nodali, daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

Valur p one sided abbażi tal-log rank test stratifikat skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

^b Riżultati ta' OS fl-analizi interim ma ssodisfax il-limitu ta' effikaċja ta' 0.00085861 għal sinifikanza statistika.

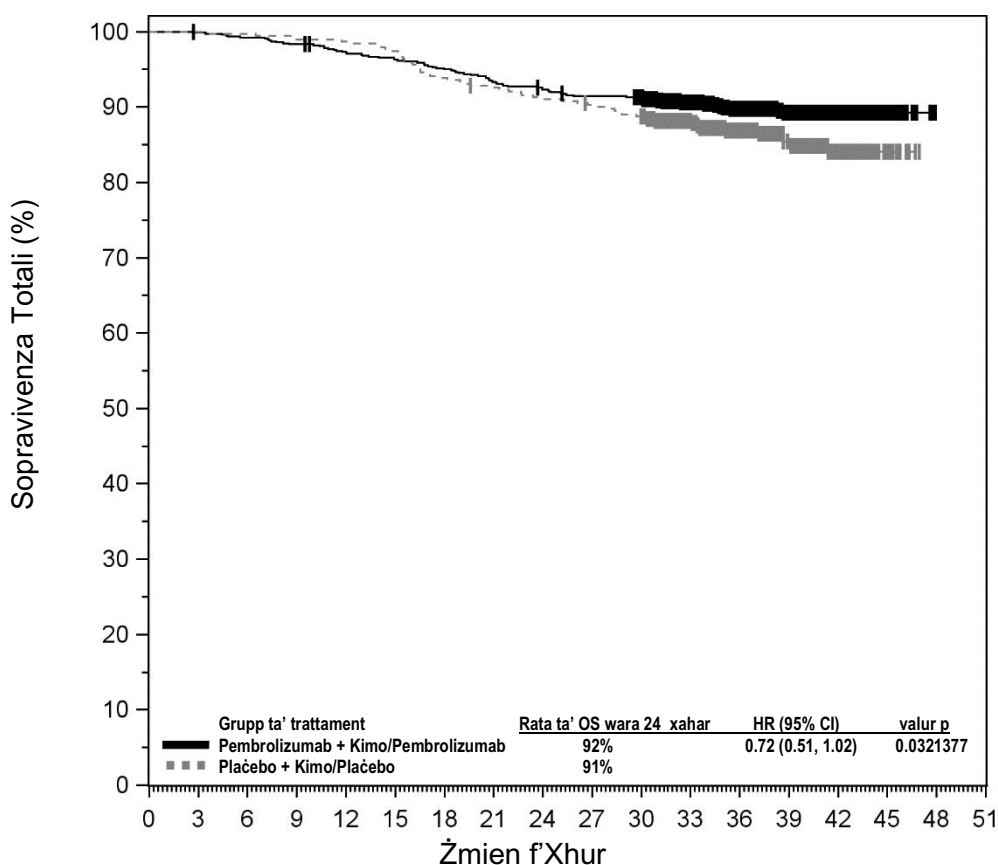
Figura 42: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr avveniment skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab + Kimo/Pembrolizumab:	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Plaċebo + Kimo/Placebo:	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Figura 43: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

KEYNOTE-355: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'TNBC li ma kinux ġew trattati qabel għal mard metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin ġiet investigata f'KEYNOTE-355, studju b'għażla arbitrarja, b'hafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għal eligibilità kienu TNBC rikurrenti lokali li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, li ma kinu ġew trattati b'kimoterapija preċedenti fl-ambjent avanzat. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont il-kimoterapija tat-trattament (paclitaxel jew nab-paclitaxel vs. gemcitabine u carboplatin), l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CPS $\geq$ 1 vs. CPS < 1), u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Il-pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju (2:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni minn ġol-vini:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 kull 3 ġimgħat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m² fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

- Placebo f'Jum 1 kull 3 ġimgħat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m² fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

It-trattament b'pembrolizumab jew placebo, it-tnejn li huma flimkien mal-kimoterapija, tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Il-kimoterapija setgħet titkompla skont il-kura standard. Inġhata permess biex l-ġhoti ta' pembrolizumab jtkompla wara li tkun seħħet progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent ikun qed jieħu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-Ġimgħat 8, 16, u 24, imbagħad 9 ġimgħat għall-ewwel sena, u kull 12-il ġimgħa wara dan.

Fost it-847 pazjent magħzula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-355, 636 (75%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u 323 (38%) kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDxTM ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tat-323 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10 kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 53 sena (medda: 22 sa 83); 20% b'età ta' 65 jew aktar; 100% nisa; 69% Bojod, 20% Asjatiċi, u 5% Suwed; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (61%) u 1 (39%); 67% bi stat wara l-menopawsa; 3% kellhom storja medika ta' metastasi fil-moħħ; u 20% kellhom interval ta' < 12-il xahar mingħajr mard.

Il-kejl tar-riżultati primarji doppji tal-effikaċja kienu PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 u OS. Il-kejl tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel (HR 0.65; 95% CI 0.49, 0.86; valur p 0.0012) u OS fl-analiżi finali għal pazjenti b'tumur li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 magħzula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija imqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 46 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u Figuri 44 u 45 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' żmien ta' 20.2 xhur (firxa: 0.3 sa 53.1 xhur) għal pazjenti b'tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 .

Tabella 46: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-355 f'pazjenti b'CPS ≥ 10

Skop finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija* n=220	Plaċebo mal-kimoterapija* n=103
PFS[†]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	144 (65%)	81 (79%)
Proporzjon ta' periklu [‡] (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
Valur p [§]	0.0018	
Medjan f'xhur (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	155 (70%)	84 (82%)
Proporzjon ta' periklu [‡] (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valur p [¶]	0.0093	
Medjan f'xhur (95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Rata oġġettiva ta' rispons[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Rispons shih	17%	14%
Rispons parzjali	35%	27%
Tul ta' żmien tar-rispons[†]		
Medjan f'xhur (firxa)	12.8 (1.6+, 45.9+)	7.3 (1.5, 46.6+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [#]	82%	60%
% b'tul ta' żmien ≥ 12 -il xahar [#]	56%	38%

* Kimoterapija: paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin

[†] Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

[‡] Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament b'hal kovarjant stratifikat permezz tal-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le)

[§] Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Fl-analiżi interim ta' PFS speċifikata minn qabel (żmien medjan ta' segwitu ta' 19.2 xahar), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal PFS fejn pembrolizumab/kimoterapija tqabbel ma' plaċebo/kimoterapija Valur p 0.0012

[¶] Valur p one sided abbażi ta' test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Ir-rizultati ta' OS issodisfaw il-limitu tal-effikaċja ta' 0.0113 speċifikat minn qabel għal sinifikat statistiku

[#] Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għal data ċċensurata

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-ahħar evalwazzjoni tal-marda

Figura 44: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)

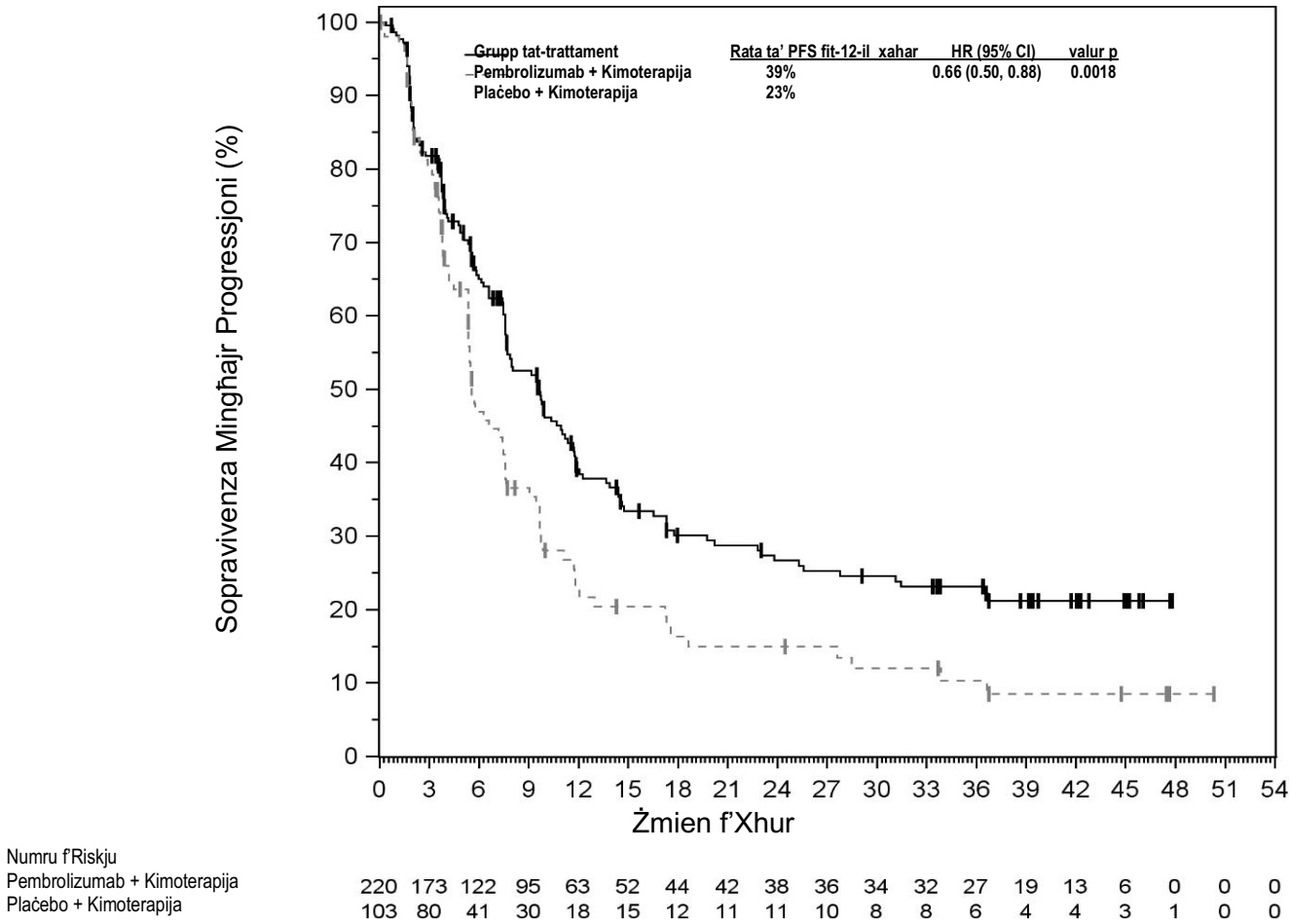
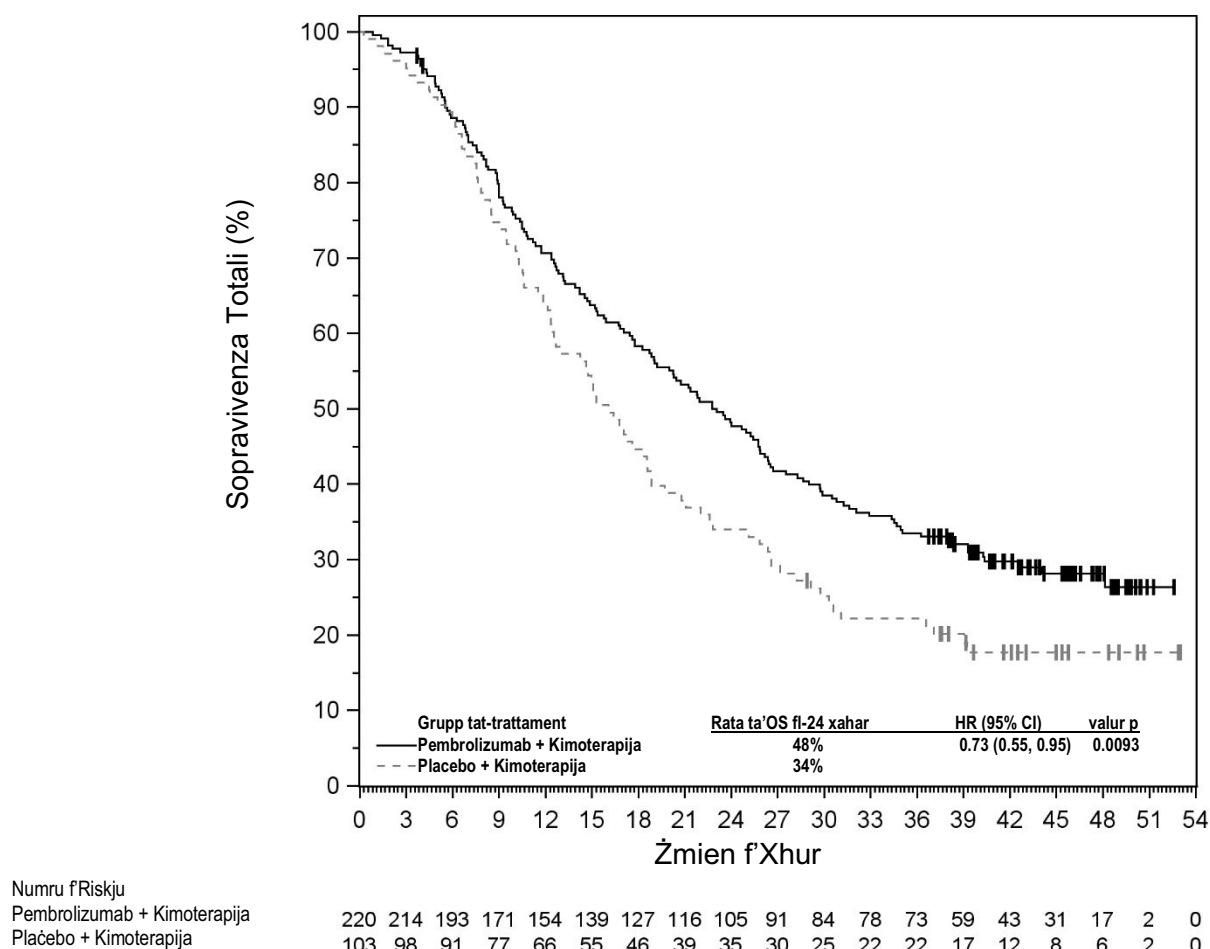


Figura 45: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-fergħa tat-trattament urve f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)



Karċinoma tal-endometriju

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni għat-trattament ta' pazjenti b'EC primarja avvanzata jew rikorrenti

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel u carboplatin giet investigata f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018), studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollat bi placebo fi 810 pazjenti b'karċinoma tal-endometriju avvanzata jew rikorrenti, inklużi dawk b'tumuri dMMR u pMMR. Il-pazjenti ma kinux irċewew terapija sistemika minn qabel jew kienu rċewew kimoterapija minn qabel fl-ambjent awżiljarju. Pazjenti li kienu rċewew kimoterapija awżiljarja minn qabel kienu eliġibbli jekk kellhom intervall ta' mill-inqas 12-il xahar mingħajr kimoterapija. Pazjenti b'sarkoma tal-endometriju, inkluża karċinosarkoma, jew pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat tal-MMR, il-PS ta' ECOG (0 jew 1 vs. 2), u l-kimoterapija awżiljarja preċedenti. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat, paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min għal 6 ċikli, segwiti minn pembrolizumab 400 mg kull 6 ġimgħat sa 14-il ċiklu.
- Placebo kull 3 ġimgħat, paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min għal 6 ċikli, segwiti minn placebo kull 6 ġimgħat sa 14-il ċiklu.

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw b'haġla infużjoni ġol-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament. It-trattament tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew

massimu ta' 20 ciklu (sa madwar 24 xahar). Pazjenti b'mard li jista' jitkejjel li kellhom mard stabbli jew rispons parzjali definit minn RECIST fit-tmiem ta' ciklu 6 thallew ikompli jirċievu paclitaxel u carboplatin ma' pembrolizumab jew placebo sa 10 cikli kif determinat mill-investigatur. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat għall-ewwel 9 xhur u kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-810 pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju, 222 (27%) kellhom stat tat-tumur dMMR u 588 (73%) kellhom stat tat-tumur pMMR.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni dMMR kienu: età medjana ta' 66 sena (medda: 37 sa 86), 55% b'età ta' 65 sena jew aktar; 79% Bojod, 9% Suwed u 3% Asjatiċi; 5% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; 64% b'PS ta' ECOG ta' 0, 33% b'PS ta' ECOG ta' 1 u 3% b'PS ta' ECOG ta' 2; 61% kellhom mard rikorrenti u 39% kellhom mard primarju jew persistenti; 5% rċevew kimoterapija awżiljarja minn qabel u 43% rċevew radjuterapija minn qabel. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrojd (24% ta' grad 1, 43% ta' grad 2, u 14% ta' grad 3), adenokarċinoma Mhux Speċifikata Mod Ieħor (NOS, *Not Otherwise Specified*) (11%), u oħrajn (8% li jinkludu epiteljali dedifferenzjati/mhux differenzjati, serous u mħallta).

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni pMMR kienu: età medjana ta' 66 sena (medda: 29 sa 94), 54% b'età ta' 65 sena jew aktar; 72% Bojod, 16% Suwed, u 5% Asjatiċi; 6% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; 67% b'PS ta' ECOG ta' 0, 30%, b'PS ta' ECOG ta' 1 u 3% b'PS ta' ECOG ta' 2; 56% kellhom mard rikorrenti u 44% kellhom mard primarju jew persistenti; 26% rċevew kimoterapija awżiljarja minn qabel u 41% rċevew radjuterapija minn qabel. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrojd (17% ta' grad 1, 19% ta' grad 2, u 16% ta' grad 3), serous (26%), adenokarċinoma NOS (10%), karċinoma taċ-ċellula ċara (7%), u oħrajn (5% li jinkludu epiteljali mħallta u dedifferenzjati/mhux differenzjati).

Il-kejl tar-rizultati tal-effikaċja primarja kien PFS kif stmat permezz tal-investigatur skont RECIST 1.1 fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. Kejl tar-rizultati tal-effikaċja sekondarja kien jinkludi l-OS, l-ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel mal-placebo flimkien mal-kimoterapija fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 13.6 xahar (firxa: 0.6 sa 39.4 xahar), u 8.7 xhur (firxa: 0.1 sa 37.2 xahar) fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR, rispettivament. L-iskop finali tal-OS ma ġiex stmat formalment fi hdan il-kontroll tal-multipliċità. Ir-rizultati tal-OS ma kinux maturi. Ir-rizultati tal-effikaċja skont l-istat MMR huma mqassra f'Tabella 47. Il-kurvi Kaplan-Meier għal PFS skont l-istat MMR qed jintwerew f'Figuri 46 u 47, rispettivament.

Tabella 47: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Skop finali	Popolazzjoni dMMR		Popolazzjoni pMMR	
	Pembrolizumab bil-kimoterapija * n=110	Plaċebo bil-kimoterapija * n=112	Pembrolizumab bil-kimoterapija * n=294	Plaċebo bil-kimoterapija * n=294
PFS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	NR 30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)	13.1 (10.6, 19.5)	8.7 (8.4, 11.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.34 (0.22, 0.53)		0.57 (0.44, 0.74)	
Valur p [‡]	< 0.0001		< 0.0001	
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28.0 21.4, NR)	27.4 19.5, NR)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.55 (0.25, 1.19)		0.79 (0.53, 1.17)	
Rata oġġettiva ta' rispons				
Numru ta' parteċipanti b'mard li jitkejjel fil-linja bażi	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (CI ta' 95%)	78% (68, 86)	69% (59, 79)	61% (55, 68)	51% (45, 58)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (0.0+, 33.0+)	4.4 (0.0+, 32.8+)	7.1 (0.0+, 32.8+)	6.4 (0.0+, 20.1+)

* Kimoterapija (paclitaxel u carboplatin)

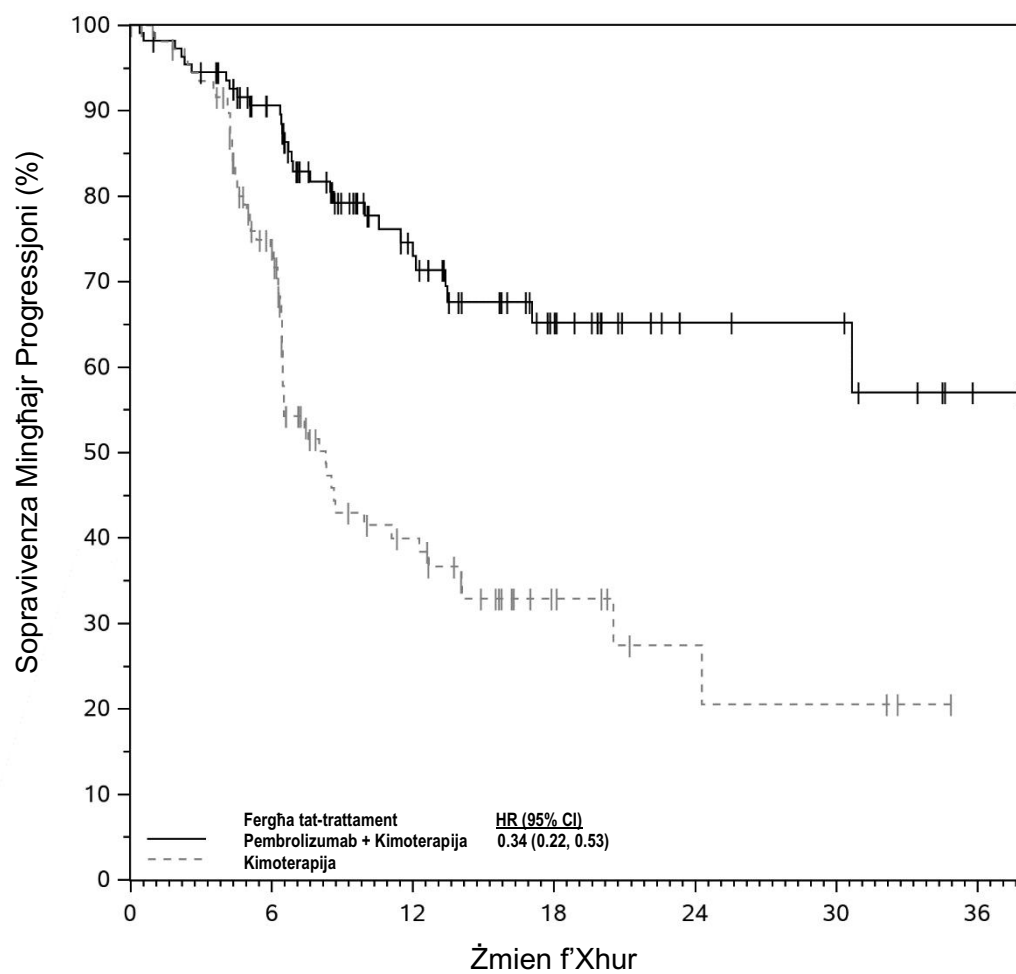
† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

‡ Valur p fuq naħa waħda abbażi tat-test log-rank stratifikat (meta mqabbel ma' limitu alfa ta' 0.00207 għal dMMR u 0.00116 għal pMMR)

¶ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

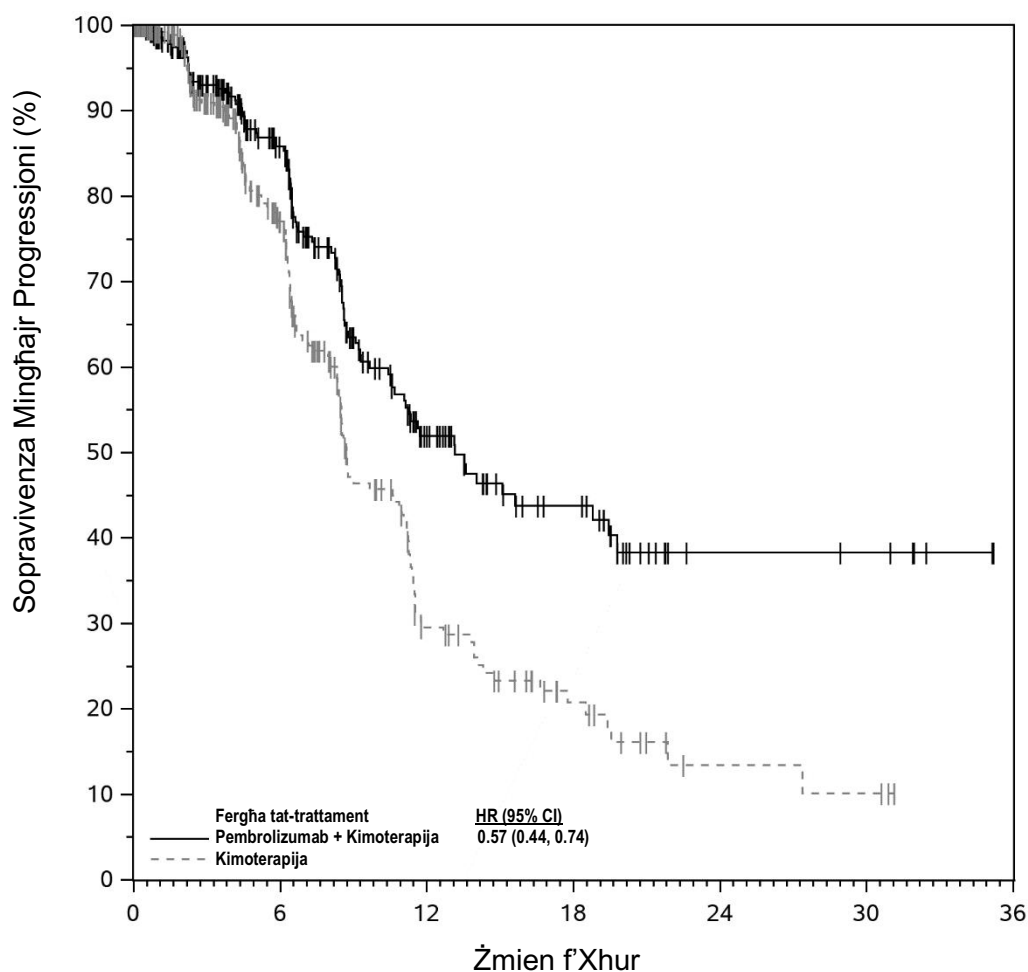
NR = ma ntlahaqx

Figura 46: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018) fil-popolazzjoni dMMR



Numru f'Riskju							
Pembrolizumab + Kimoterapija	110	85	45	24	10	9	2
Kimoterapija	112	69	25	9	4	3	0

Figura 47: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018) fil-popolazzjoni pMMR



Numru f'Riskju							
Pembrolizumab + Kimoterapija	294	162	57	29	7	6	0
Kimoterapija	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'EC avvanzata li kienu ġew trattati b'kimoterapija sistemika qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib giet investigata f'KEYNOTE-775, studju arbitrarju, b'hafna ċentri, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar f'pazjenti b'EC avvanzata li qabel kienu ġew trattati b'tal-anqas regimen wiehied preċedenti ta' kimoterapija abbażi tal-platinum fi kwalunkwe ambjent, inkluż fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. Il-partiċipanti setgħu kienu rċivew b'kollox sa 2 terapiji li kien fihom il-platinum, ladarba waħda minnhom tkun inghatat fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. L-istudju eskluda pazjenti b'sarkoma tal-endometriju, karċinosarkoma, fistula ta' Grad ≥ 3 li kienet diġà preżenti, BP ($> 150/90$ mmHg) mhux ikkontrollata, indeboliment kardjovaskulari sinifikanti jew avveniment fi żmien it-12-il xahar preċedenti, jew pazjenti li kellhom mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat tal-MMR (dMMR jew pMMR [profiċjent ta' tiswija ta' tqabbil hażin]) bl-użu ta' test validat tal-IHC. L-istratun pMMR gie stratifikat aktar permezz tal-istat ta' esekuzzjoni ta' ECOG, reġjun ġeografiku u passat mediku ta' radjazzjoni tal-pelviċi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehied mill-gruppi ta' trattamenti li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimghat flimkien ma' lenvatinib 20 mg darba kuljum mill-ħalq.
- għażla tal-investigatur li tikkonsisti f'doxorubicin 60 mg/m² kull 3 ġimghat, jew paclitaxel 80 mg/m² kull ġimgha, 3 ġimghat iva/ġimgha le.

It-trattament b'pembrolizumab u lenvatinib kompli sād-definizzjoni ta' RECIST v1.1 ta' progressjoni tal-marda vverifikat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-ghoti tat-trattament tal-istudju seta' jtkompli wara l-progressjoni tal-marda definita minn RECIST jekk il-pazjent kien kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku u li t-trattament kien ittollerat. Total ta' 121/411 (29%) pazjent trattati b'pembrolizumab u lenvatinib irċivew it-komplija tat-terapija tal-istudju wara l-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST. It-tul ta' żmien medjan tat-terapija wara l-progressjoni kien ta' 2.8 xhur. L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 8 ġimgħat.

Total ta' 827 pazjent ġew irreġistrati u ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib (n=411) jew l-għażla tal-investigatur ta' doxorubicin (n=306) jew paclitaxel (n=110). Il-karatterisitiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: età medjana ta' 65 sena (firxa: 30 sa 86), 50% b'età ta' 65 sena jew aktar; 61% Bojod, 21% Asjatiċi, u 4% Suwed; PS ta' ECOG ta' 0 (59%) jew 1 (41%), u 84% bi stat tat-tumur pMMR u 16% bi stat tat-tumur dMMR. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometroid (60%), serous (26%), karċinoma taċ-ċellula ċara (6%), imħallta (5%), u oħra (3%). Kull wieħed mit-827 pazjent kienu rċivew terapija sistemika preċedenti għal EC: 69% ħadu terapija sistemika preċedenti waħda, 28% ħadu tnejn, u 3% ħadu tliet terapiji sistemiki preċedenti jew aktar. 37% tal-pazjenti kienu rċivew biss trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju.

Il-kejl tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-riżultati sekondarji kien jinkludi ORR, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (firxa: 0.3 sa 26.9 xhur), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u PFS. L-analiżi tal-OS finali speċifikata minn qabel b'madwar 16-il xahar ta' dewmien ta' segwitu addizzjonali mill-analiżi interim (żmien medjan ta' segwitu globali ta' 14.7 xhur [firxa: 0.3 sa 43.0 xhur]) twettqet mingħajr aġġustament tal-multipliċità. Ir-riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi MMR kienu konsistenti mar-riżultati globali tal-istudju. Ir-riżultati tal-PFS, tal-ORR u tad-dewmien tar-rispons fl-analiżi interim u r-riżultati tal-OS fl-analiżi finali huma mqassra f'Tabella 48. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-analiżi tal-OS finali u tal-PFS interim qed jintwerew fil-Figuri 48 u 49, rispettivament.

Tabella 48: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-775

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat Lenvatinib n=411	Kimoterapija* n=416
OS		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	276 (67%)	329 (79%)
Medjan f'xhur (95% CI)	18.7 (15.6, 21.3)	11.9 (10.7, 13.3)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.65 (0.55, 0.77)	
Valur p ^b	< 0.0001	
PFS^b		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	281 (68%)	286 (69%)
Medjan f'xhur (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata Ogġettiva ta' Rispons^b		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	25%	12%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons^b		
Medjan f'xhur [#] (firxa)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

* Doxorubicin jew Paclitaxel

[†] Abbażi tal-mudell ta' regressjoni Cox stratifikat

^b Valur p nominali one sided għal analiżi finali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel tal-OS bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), superjorità statistikament sinifikanti nkisbet għall-OS imqabbel mal-kombinament ta' pembrolizumab u lenvatinib b'kimoterapija (HR: 0.62 [95% CI: 0.51, 0.75] Valur p < 0.0001)

^B FI-analiżi interim speċifikata minn qabel

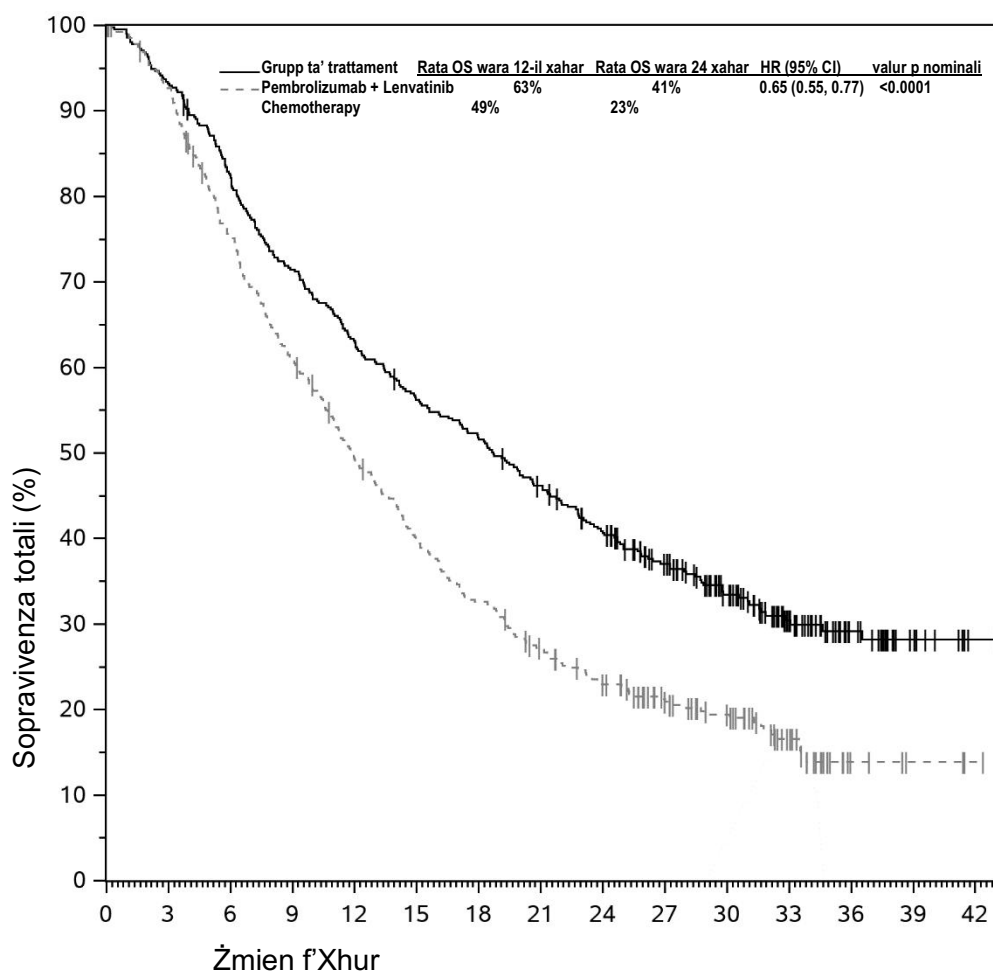
[‡] Valur p one sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-istat ta' MMR, l-istat ta' eżekuzzjoni ECOG, reġjun ġeografiku, u passat mediku ta' radjazzjoni fil-pelviċi

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

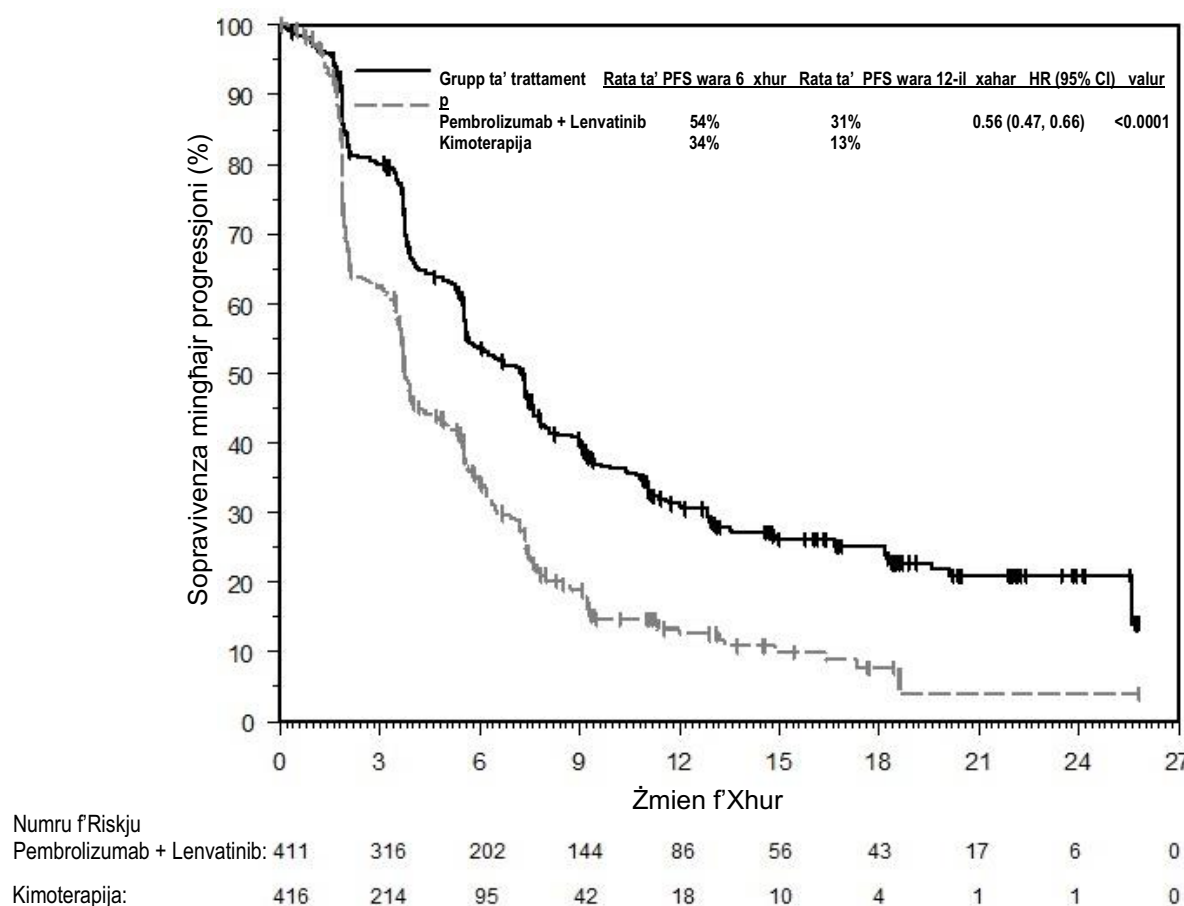
Figura 48: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numbru fir-Riskju

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

Figura 49: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Kanċer tal-ġhonq tal-utru

KEYNOTE-A18: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'CRT f'pazjenti b'kanċer tal-ġhonq tal-utru avvanzat lokament

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' cisplatin u terapija bir-radjażzjoni b'raġġi esterni (EBRT, *external beam radiation therapy*) segwita minn brakiterapija (BT, *brachytherapy*) ġiet investigata f'KEYNOTE-A18, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 1 060 pazjent b'kanċer tal-ġhonq tal-utru avvanzat lokament li ma kinux irċevew kirurġija definittiva, radjażzjoni, jew terapija sistemika minn qabel għall-kanċer tal-ġhonq tal-utru. Kien hemm 601 pazjent b'mard ta' Stadju III-IVA (involvement tat-tumur tal-parti t'isfel tal-vaġina b'estensjoni fuq il-ħajt tal-ġenb tal-pelvi, idronefrosi/kilwa li mhux taħdem, li nfirx għal organi pelviċi fil-madwar jew mingħajr dawn tal-aħħar) skont FIGO (Federazzjoni Internazzjonali tal-Ġinekoloġija u l-Ostetrija, *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 jew bil-marda li nfirxet fil-glandoli limfatiċi jew b'dik li ma nfirxet fil-glandoli limfatiċi u 459 pazjent b'mard ta' Stadju IB2-IIB (leżjonijiet tat-tumur ta' > 4 cm jew leżjonijiet klinikament vizibbli li nfirxu lil hinn mill-utru iżda li ma estendewx fuq il-ħajt tal-pelvi jew lejn it-terz t'isfel tal-vaġina) skont FIGO 2014 bil-marda li nfirxet fil-glandoli limfatiċi. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jehtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn tat-trattament jew b'kundizzjoni medika li kienet tehtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont it-tip ippjanat ta' EBRT (Terapija bir-radjażzjoni modulata skont l-intensità [IMRT, *Intensity-modulated radiation therapy*] jew terapija volumetrika bl-ark modulata [VMAT, *volumetric modulated arc therapy*] vs. mhux IMRT u mhux VMAT), skont l-istadju waqt l-iscreening tal-kanċer tal-ġhonq tal-utru (Stadju IB2-IIB vs. Stadju II-IVA skont FIGO 2014) u skont id-doża totali tar-radjuoterapija ppjanata ([doża EBRT + BT] ta' < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy skont id-doża ekwivalenti [EQD2]). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal waħda miż-żewġ ferġhat ta' trattament:

- Pembrolizumab 200 mg IV kull 3 ġimghat (5 ċikli) flimkien ma' cisplatin 40 mg/m² IV kull ġimgha (5 ċikli, tista' tinghata s-sitt infużjoni fakultattiva skont il-prattika lokali) u radjuterapija (EBRT segwita minn BT), segwiti minn pembrolizumab 400 mg IV kull 6 ġimghat (15-il ċiklu).
- Placebo IV kull 3 ġimghat (5 ċikli) flimkien ma' cisplatin 40 mg/m² IV kull ġimgha (5 ċikli, tista' tinghata s-sitt infużjoni fakultattiva skont il-prattika lokali) u radjuterapija (EBRT segwita minn BT), segwiti minn placebo IV kull 6 ġimghat (15-il ċiklu).

It-trattament tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST v1.1 kif determinata mill-investigatur jew minn tossiċità mhux aċċettabbli. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 12-il ġimgha għall-ewwel sentejn, kull 24 ġimgha fi 3 snin, imbagħad kull sena.

Fost is-601 pazjent b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 irreġistrati f'KEYNOTE-A18, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 51 sena (firxa: 22 sa 87), 16% ta' 65 sena jew aktar; 36% Bojod, 1% Suwed, 34% Asjatiċi, 38% Ispaniċi jew Latino; 68% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 32% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1; 93% b'CPS ≥ 1; 71% kellhom glandola/i limfatika/ċi tal-pelvi u/jew para-aortika/ċi affettwati, 29% ma kellhomx il-glandola limfatika tal-pelvi jew dik para-aortika affettwata, 86% b'EBRT IMRT jew VMAT, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Erbgħa u tmenin fil-mija kellhom karċinoma taċ-ċelluli skwamużi u 16% kellhom istoloġija mhux skwamuża.

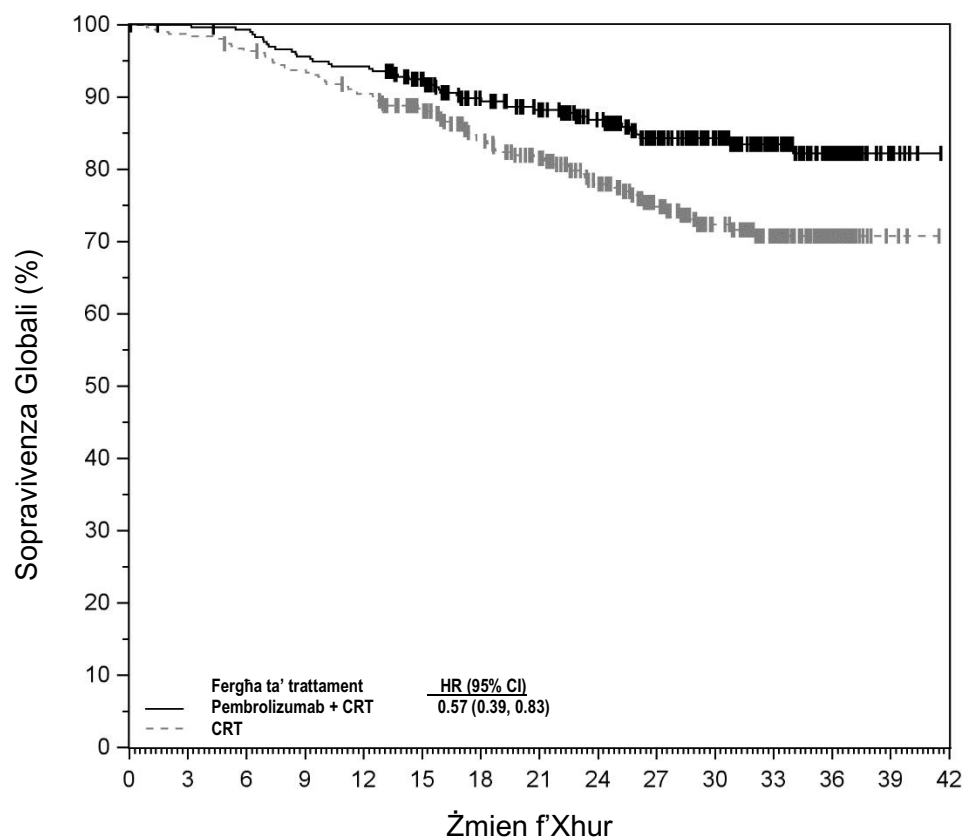
Ir-riżultati tal-effikaċja primarja kienu PFS (kif stmat minn investigatur skont RECIST v1.1 jew konferma istopatoloġika) u OS. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS [0.70 (CI ta' 95% 0.55, 0.89; Valur p 0.0020)] mill-ewwel analiżi interim speċifikata minn qabel u f'OS [0.67 (CI ta' 95% 0.50, 0.90; Valur p 0.0040)] mit-tieni analiżi interim speċifikata minn qabel fil-popolazzjoni globali għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab b'CRT meta mqabbel mal-placebo b'CRT. Tabella 49 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti tal-effikaċja mit-tieni analiżi interim speċifikata minn qabel f'pazjenti b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 b'segwitu medjan ta' 26.6 xahar (firxa: 0.9 sa 41.7 xahar). Il-kurvi Kaplan-Meier f'pazjenti b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 għal OS u PFS abbażi ta' din l-analiżi huma murija f'Figuri 50 u 51, rispettivament.

Tabella 49: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-A18 għal pazjenti b'kanċer tal-ghonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat u 400 mg kull 6 ġimghat b’CRT n=296	Placebo b’CRT n=305
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	43 (15%)	73 (24%)
Medjan f’xhur (CI ta’ 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta’ periklu* (CI ta’ 95%)	0.57 (0.39, 0.83)	
PFS skont l-investigatur		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	79 (27%)	125 (41%)
Medjan f’xhur (CI ta’ 95%)	NR (NR, NR)	NR (26.3, NR)
Proporzjon ta’ periklu* (CI ta’ 95%)	0.57 (0.43, 0.76)	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikat ta' Cox
 CRT = Kimoradjuterapija
 NR = ma ntlahaqx

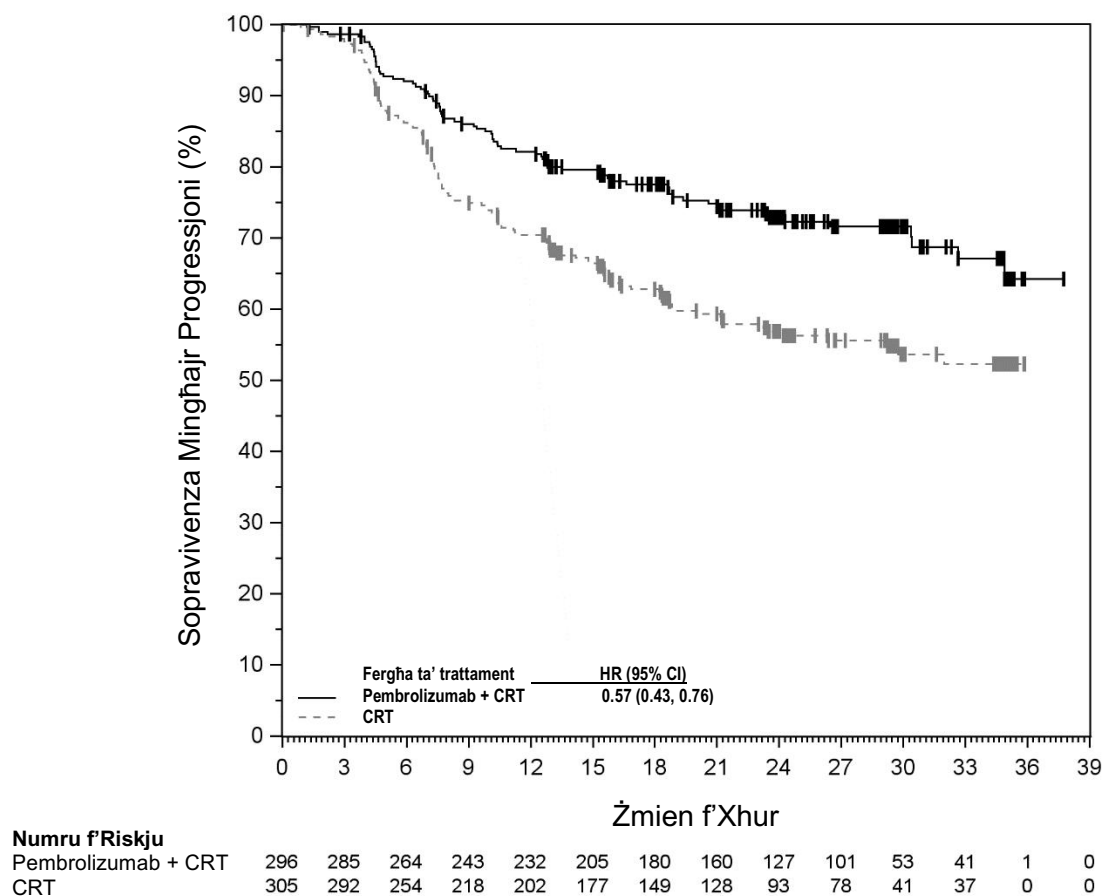
Figura 50: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-A18 għal pazjenti b'kanċer tal-ghonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014



Numru f'Riskju

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

Figura 51: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-A18 għal pazjenti b'kanċer tal-ghonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014



KEYNOTE-826: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-ghonq tal-utru

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin, flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru, għet investigata f'KEYNOTE-826, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 617-il pazjent b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku inizjali tal-ghonq tal-utru li ma kinux ġew trattati b'kimoterapija hliet meta din fl-istess waqt intużat b'hala sustanza li tqawwi r-radjuterapija. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jehtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja għet stratifikata skont l-istat metastatiku fid-dijanjsi originali, id-deċiżjoni tal-investigatur jużax bevacizumab, u l-istat ta' PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 sa < 10 vs. CPS ≥ 10). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament:

- Grupp 1 ta' Trattament: Pembrolizumab 200 mg flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru
- Grupp 2 ta' Trattament: Placebo flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru

L-investigatur għażel waħda mill-erba' reġimens ta' trattamenti li ġejjin qabel l-għażla arbitrarja:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15-il mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/mL/min

4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15-il mg/kg Il-medicini kollha tal-istudju nghataw bhala infużjoni fil-vini. It-trattamenti kollha tal-istudju nghataw f'Jum 1 ta' kull ciklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat. Cisplatin seta' jingħata f'Jum 2 ta' kull ciklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat. L-ghażla li jintuża bevacizumab saret b'ghażla tal-investigatur qabel l-ghażla arbitrarja. It-trattament b'pembrolizumab kompli sa progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab kien permess wara l-progressjoni tal-marda ddefinit permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u meqjus mill-investigatur li kien qed jiehu benefiċċju. Stima tal-istat tat-tumur saret f'Ġimgħa 9 imbagħad kull 9 ġimgħat fl-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Mis-617-il pazjent irreġistrat, 548 pazjent (89%) kellhom tumuri jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Fost dawn il-548 pazjent irreġistrati b'tumuri li jesprimu PD-L1, 273 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru, u 275 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-548 pazjent kienu: età medjana ta' 51 sena (firxa: 22 sa 82), 16% b'età ta' 65 sena jew aktar; 59% Bojod, 18% Asjatiċi, u 1% Suwed; 37% Ispaniċi jew Latino; 56% u 43% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 63% irċiew bevacizumab bhala trattament tal-istudju; 21% kellhom adenokarċinoma u 5% kellhom istoloġija adenoskwamuża; għall-pazjenti b'mard persistenti jew rikurrenti b'metastasi bogħod mis-sors jew mingħajrha, 39% kienu rċiew kimoradjazzjoni biss qabel u 17% kienu rċiew kimoradjazzjoni flimkien ma' operazzjoni.

Il-kejl tar-risultati ta' effikaċja primarja kienu OS u PFS kif stmat mill-investigatur skont RECIST v1.1. Il-kejl tar-risultati ta' effikaċja sekondarja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST v1.1, kif stmat mill-investigatur. F'analizi interim speċifikata minn qabel, l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.64; 95% CI 0.50, 0.81; Valur p = 0.0001) u PFS (HR 0.62; 95% CI 0.50, 0.77; Valur p < 0.0001) għal pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 1 u li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru mqabbel ma' placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-OS u PFS fil-popolazzjoni globali. Tabella 50 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għal pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 f'KEYNOTE-826 fl-analizi finali b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' 21.3 xahar. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analizi finali qed jintwerew fil-Figuri 52 u 53.

Tabella 50: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-826 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat flimkien mal- Kimoterapija * u ma’ bevacizumab jew mingħajru n=273	Plaċebo flimkien mal-Kimoterapija * u ma’ bevacizumab jew mingħajru n=275
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti bl-avveniment	153 (56%)	201 (73%)
Medjan f’xhur(95% CI)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
Proporzjon ta’ periklu [†] (95% CI)	0.60 (0.49, 0.74)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
PFS		
Numru (%) ta’ pazjenti bl-avveniment	171 (63%)	220 (80%)
Medjan f’xhur (95% CI)	10.5 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Proporzjon ta’ periklu [†] (95% CI)	0.58 (0.47, 0.71)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata oġġettiva ta’ rispons		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63, 74)	51% (45, 57)
Rispons shiħ	26%	15%
Rispons parzjali	43%	36%
Tul ta’ żmien tar-rispons		
Medjan f’xhur (firxa)	19.2 (1.3+, 40.9+)	10.4 (1.5+, 40.7+)
% b’tul ta’ żmien ≥ 12-il xahar [#]	56	45
% b’tul ta’ żmien > 24 xahar [#]	48	30

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin)

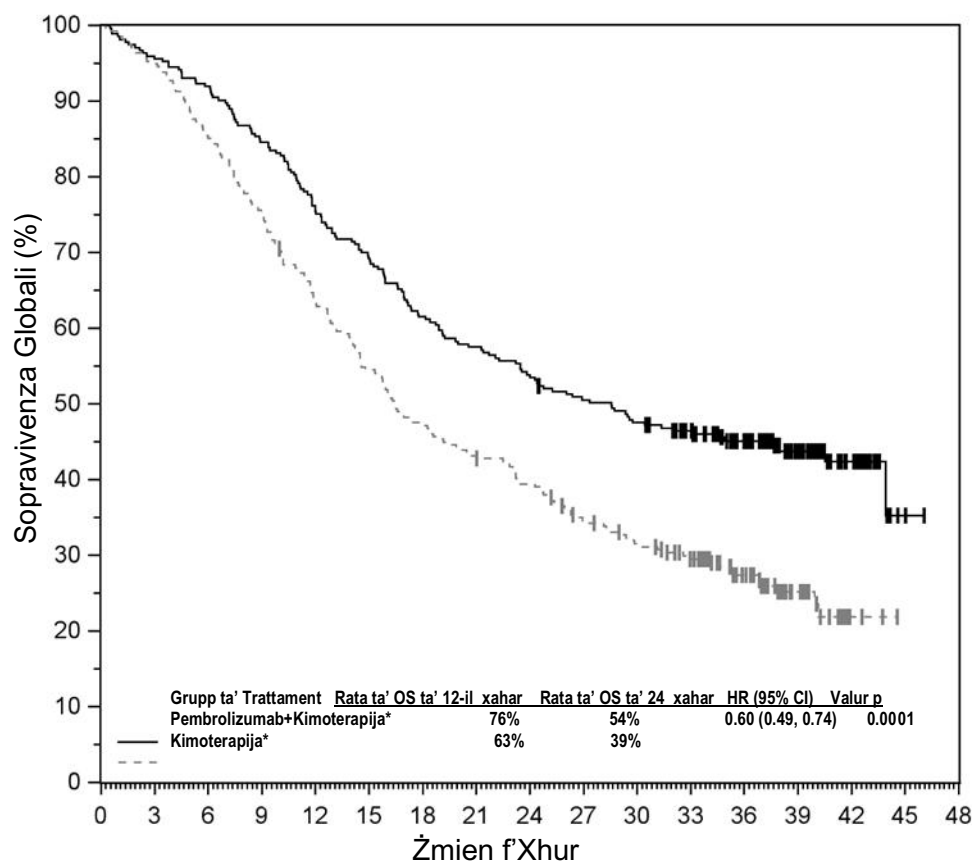
[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Valur p nominali abbażi ta' test log-rank stratifikat

[¶] Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 52: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

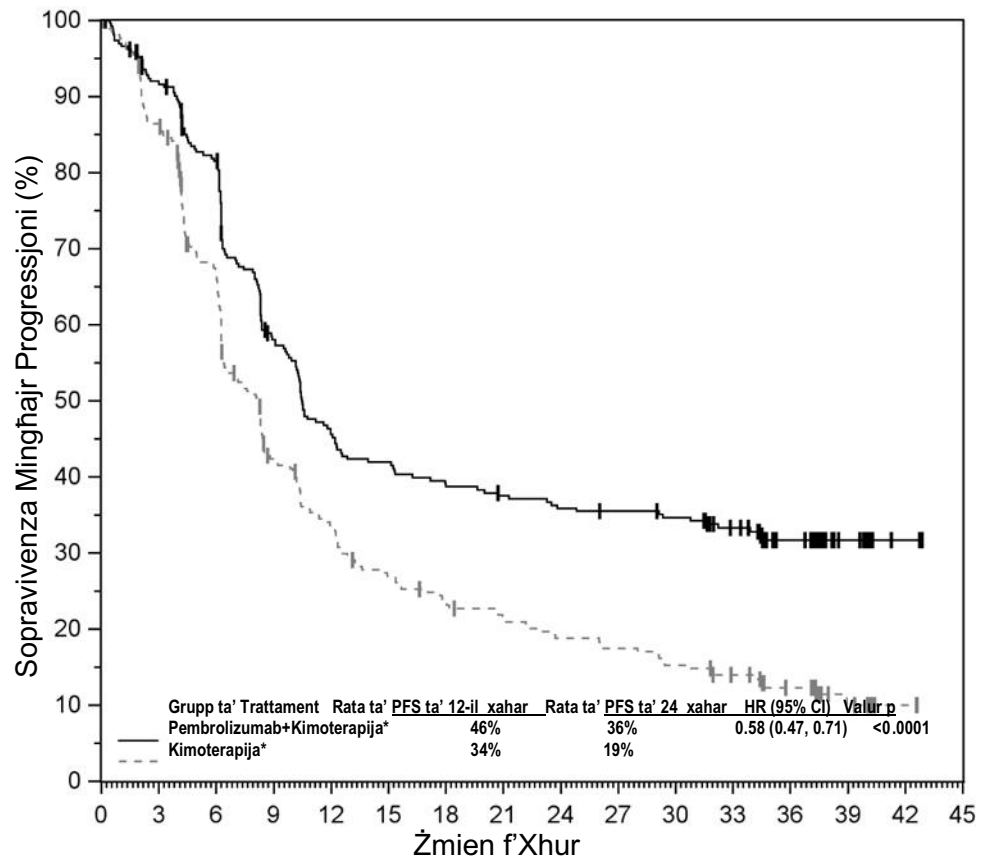


Numru f'Riskju

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

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew mingħajru

Figura 53: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)



Numru f'Riskju

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

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew mingħajru

Adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ)

KEYNOTE-811: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarċinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pozzittiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel.

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum giet evalwata f'KEYNOTE-811, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 698 pazjent b'adenokarċinoma avanzata tal-istonku jew GEJ pozzittiva għal HER2 irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċievew terapija sistemika għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli.

L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS $\geq$ 1 jew < 1), regimen ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumplement tad-Dinja). Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bħala infużjoni fil-vini għal kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'ċikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² sa 6 ċikli u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² sa 6-8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX). Pembrolizumab ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.
- Il-plaċebo, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'ċikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² sa 6 ċikli u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² sa 6-8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX). Il-plaċebo ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab, trastuzumab u kimoterapija jew plaċebo, trastuzumab u kimoterapija kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat.

Fost is-698 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-811, 594 (85%), kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDxTM ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-594 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 1 kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 19 sa 85); 43% b'età ta' 65 jew aktar; 80% irġiel; 63% Bojod, 33% Asjatiċi, u 0.7% Suwed; 42% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 58% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1. Tmienja u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 2% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa u disgħin fil-mija (n=562) kellhom tumuri li ma kinux MSI H, 1% (n=8) kellhom tumuri li kienu MSI H, u f'4% (n=24) l-istat ma kienx magħruf. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċewew CAPOX.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kienu PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1, u OS. Il-kejl tar-riżultati ta' effikaċja sekondarja kienu jinkludu ORR u DoR abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

Fit-tieni analiżi interim fil-popolazzjoni globali, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60, 0.87; Valur p 0.0002) għal pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija. F'din l-analiżi interim, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fir-rigward ta' OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 15.4 xhur (medda: 0.3 sa 41.6 xhur). Fl-ewwel analiżi interim imwettqa fuq l-ewwel 264 pazjent magħżula b'mod arbitrarju fil-popolazzjoni globali (133 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab u 131 fil-grupp tal-plaċebo), ġie osservat titjib statistikament sinifikanti f'ORR (74.4% kontra 51.9%, li jirrapreżenta differenza ta' 22.7% f'ORR, [CI ta' 95%: 11.2, 33.7]; Valur p 0.00006).

Tabella 51 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ewlenin ta' effikaċja fit-tieni analiżi interim għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u Figuri 54 u 55 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS.

Tabella 51: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-811 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Skop finali	Pembrolizumab Trastuzumab u Kimoterapija n=298	Plaċebo Trastuzumab u Kimoterapija n=296
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	199 (67%)	215 (73%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.7 (0.58, 0.85)	
Valur p [†]	0.0001	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	167 (56%)	183 (62%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.79 (0.64, 0.98)	
Valur p [†]	0.0143	
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR [‡] % (CI ta' 95%)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
Rispons shih	14%	10%
Rispons parzjali	59%	49%
Valur p [#]	0.00008	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	11.3 (1.1+, 40.1+)	9.5 (1.4+, 38.3+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [¶]	75%	67%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xahar [¶]	49%	41%

* Abbazi tal-mudell ta' periklu proporzjonali Cox mhux stratifikat

† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Rispons: L-ahjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

Valur p nominali abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Abbazi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 54: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-811 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

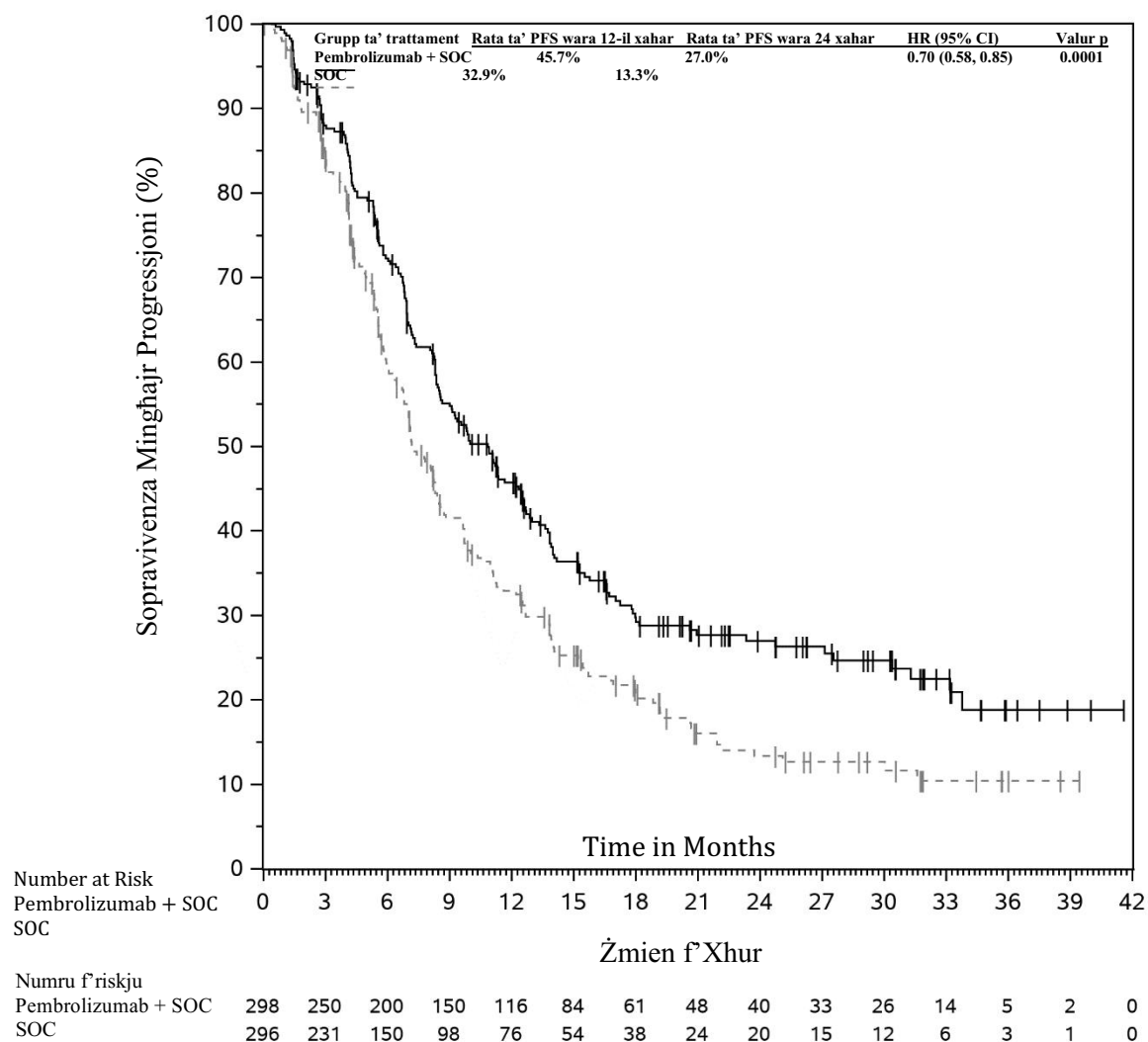
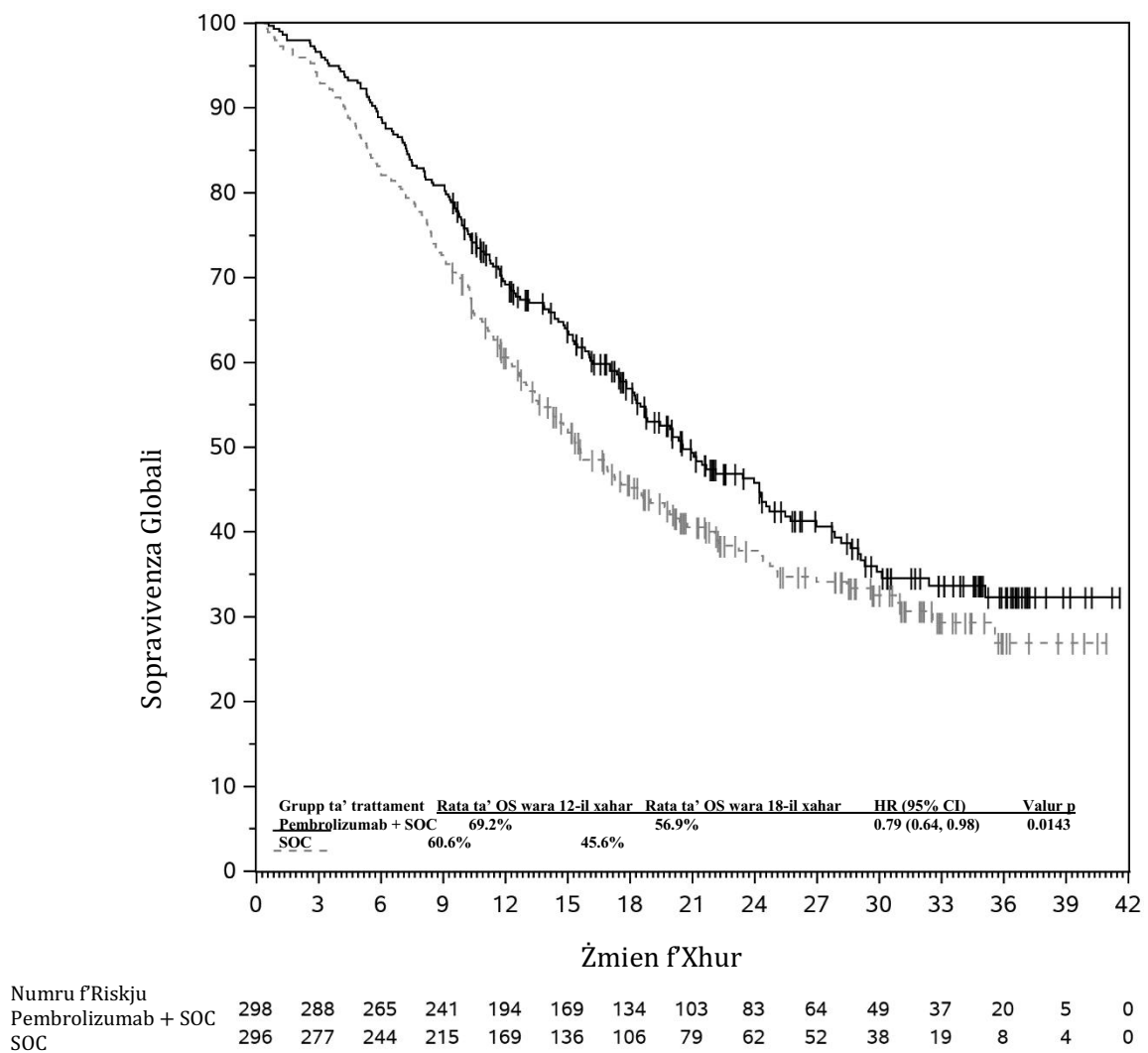


Figura 55: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-811 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-859: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-gastro-oesophageal junction negattiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum ġiet evalwata f'KEYNOTE-859, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 1 579 pazjent b'adenokarċinoma avvanzata tal-istonku jew GEJ negattiva għal HER2 irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċivew terapija sistemika għal mard metastatiku. It-terapija neoawżiljarja u/jew awżiljarja minn qabel kienet permessa jekk tkun tlestiet mill-inqas 6 xhur qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew pazjenti li kienu rċivew trattament minn qabel b'inibituri tal-punti ta' kontroll immuni ma kinux eliġibbli.

L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 1 jew < 1), kors ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumplament tad-Dinja).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li għejjin; il-mediċini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bħala infużjoni fil-vini għal kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.
- Il-plaċebo, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Il-plaċebo ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab u l-kimoterapija jew bil-plaċebo u l-kimoterapija kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat.

Fost l-1 579 pazjent f'KEYNOTE-859, 1 235 (78%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-1 235 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 1 kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 24 sa 86); 40% b'età ta' 65 jew aktar; 70.4% irġiel; 55.5% Bojod, 33.1% Asjatiċi; 36.5% PS ta' ECOG ta' 0 u 63.5% PS ta' ECOG ta' 1. Sitta u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 4% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa fil-mija (n=66) kellhom tumuri li kienu MSI-H. Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċivew CAPOX.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja addizzjonali kien jinkludi PFS, ORR, u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS (HR 0.78; 95% CI 0.70, 0.87; valur p < 0.0001), fil-PFS (HR 0.76; 95% CI 0.67, 0.85; valur p < 0.0001) u fl-ORR (51% [95% CI 47.7, 54.8] vs 42% [95% CI 38.5, 45.5]; valur p 0.00009) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' chemotherapy meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' kimoterapija fil-popolazzjoni globali. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 12-il xahar (firxa: 0.1 sa 45.9-il xahar). Tabella 52 tiġbor fil-qosor ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u Figuri 56 u 57 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS.

Tabella 52: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-859 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal-Platinum n=618	Plaċebo Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal- Platinum n= 617
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	464 (75%)	526 (85%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.74 (0.65, 0.84)	
Valur p‡	< 0.0001	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	443 (72%)	483 (78%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.63, 0.82)	
Valur p‡	< 0.0001	
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR§ (95% CI)	52% (48.1, 56.1)	43% (38.7, 46.6)
Rispons shih	10%	6%
Rispons parzjali	42%	37%
Valur p¶	0.00041	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur* (firxa)	8.3 (1.2+, 41.5+)	5.6 (1.3+, 34.2+)
% bid-dewmien > 12-il xahar*	41%	26%

* Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

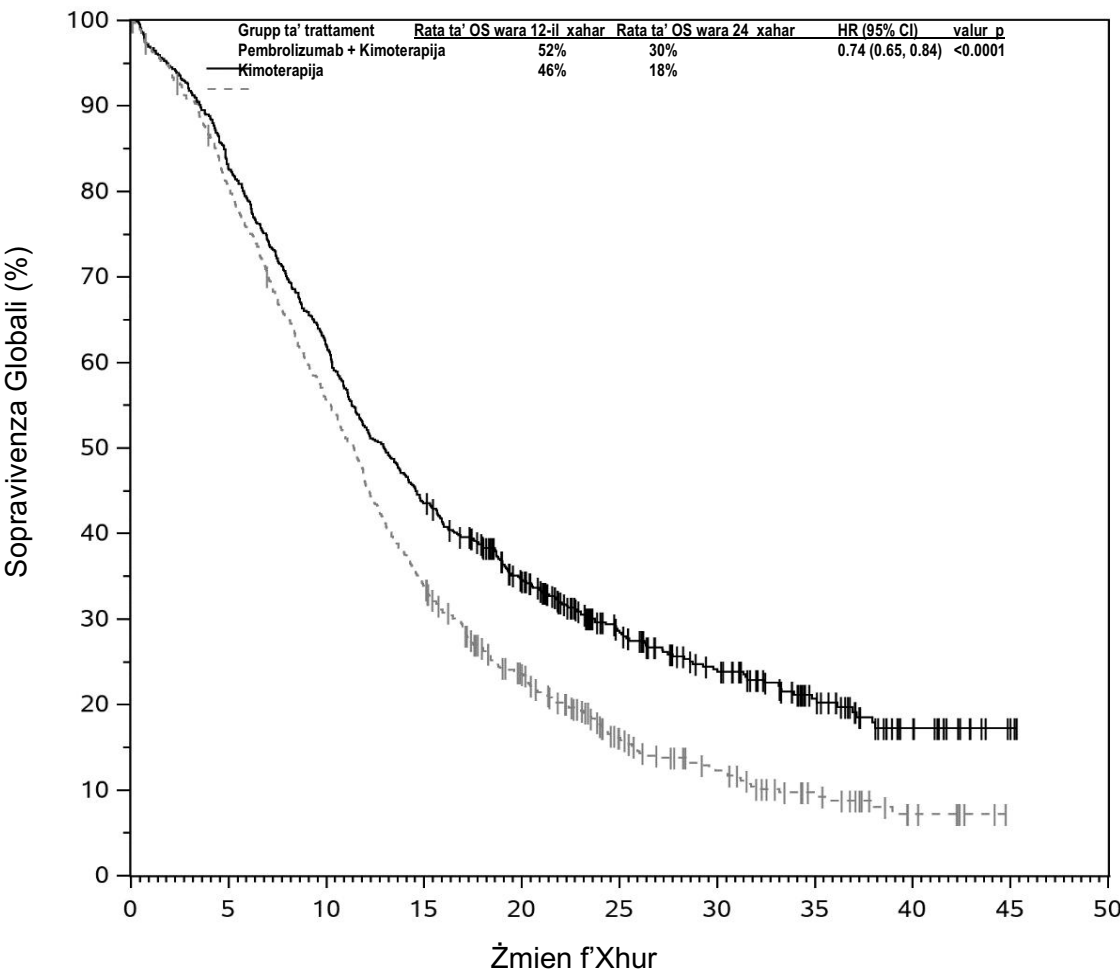
† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Valur p one-sided abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

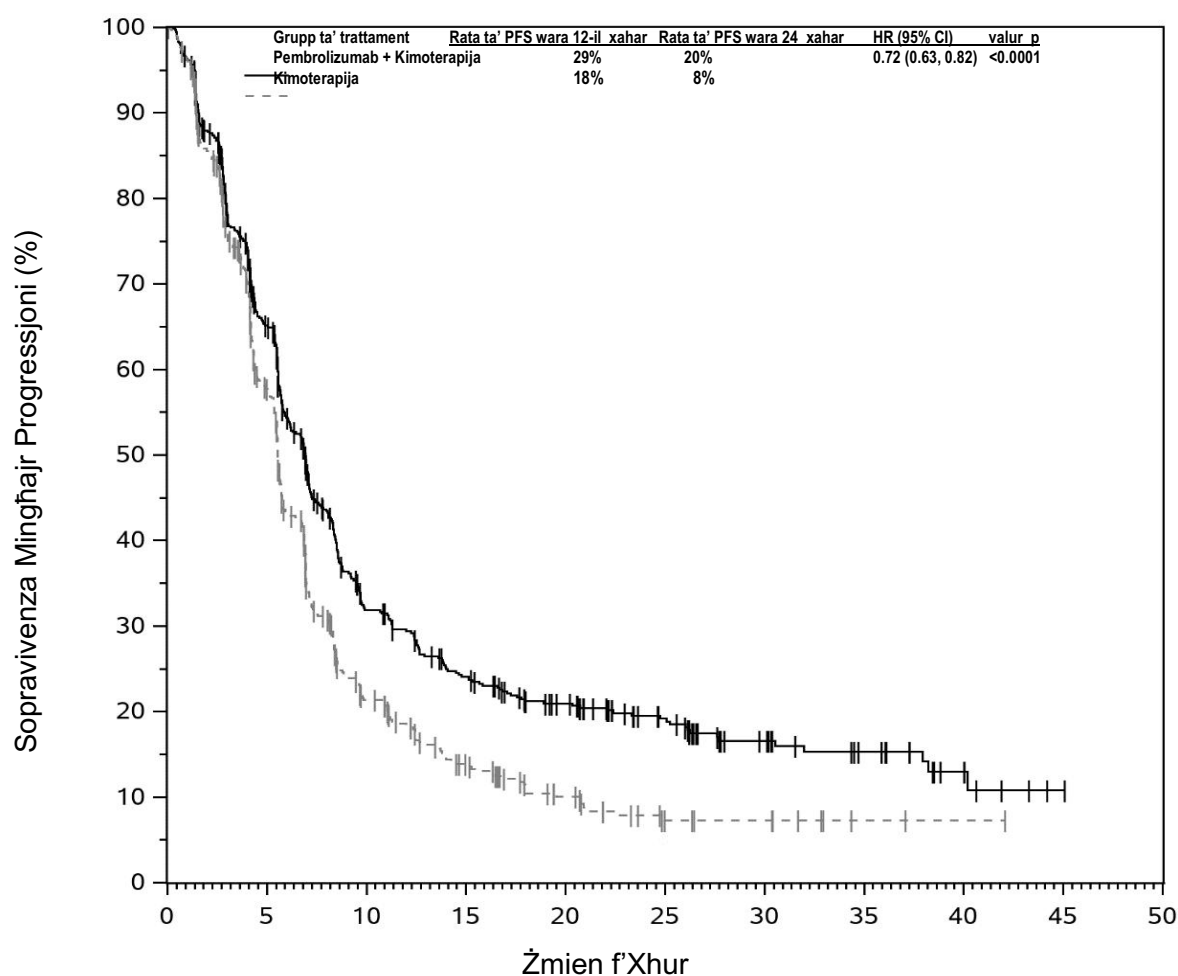
¶ Valur p one-sided abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat

Figura 56: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Riskju											
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kimoterapija	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figura 57: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Riskju											
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kimoterapija	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Saret analiżi f'KEYNOTE-859 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 sa < 10 jew CPS ≥ 10 fiż-żewġ gruppi (ara Tabella 53).

Tabella 53: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-859

Punt finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=337	Kimoterapija n=345	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=279	Kimoterapija n=272
	CPS ≥ 1 sa < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95% CI)	0.83 (0.70, 0.98)*		0.65 (0.53, 0.79)†	
PFS HR (95% CI)	0.83 (0.70, 0.99)*		0.62 (0.51, 0.76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39.7, 50.6)	42% (37.0, 47.7)	61% (54.6, 66.3)	43% (37.1, 49.1)

* Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikat ta' Cox

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

§ Rispons: L-aħjar rispons oggettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Karċinoma tal-passaġġ tal-bila

KEYNOTE-966: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' gemcitabine u cisplatin giet evalwata f'KEYNOTE-966, studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistrat fiha 1 069 pazjent b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika, li ma kinux irċivew terapija sistemika minn qabel fl-ambjent ta' mard avvanzat. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-pazjenti ried ikollhom livelli aċċettabbli ta' bilirubin fis-serum ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$ jew bilirubin dirett $\leq \text{ULN}$ għal parteċipanti b'livelli tal-bilirubin totali $> 1.5 \times \text{ULN}$) u kwalunkwe ostruzzjoni tal-bila klinikament sinifikanti kellha tgħaddi qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux l-Asja), avvanzata lokali versus metastatika, u s-sit tal-orġini (marrara, kolanġjokarċinoma intraepatika jew estraepatika).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat
- Placebo f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw bħala infużjoni fil-vini. It-trattament tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Għal pembrolizumab, it-trattament tkompla għal massimu ta' 35 ċiklu, jew madwar 24 xahar. Għal cisplatin, it-trattament seta' jingħata għal massimu ta' 8 ċikli u għal gemcitabine, it-trattament seta' jitkompla wara 8 ċikli. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, imbagħad kull 6 ġimgħat sa 54 ġimgħa, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu età medjana ta' 64 sena (firxa: 23 sa 85), 47% b'età ta' 65 jew aktar; 52% irġiel; 49% Bojod, 46% Asjatiċi; 46% PS ta' ECOG ta' 0 u 54% PS ta' ECOG ta' 1; 31% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite B, u 3% kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite Ċ.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien OS u l-kejl sekondarju tal-effikaċja kien PFS, ORR u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS fl-analiżi finali għal pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla mal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 54 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti tal-effikaċja u Figuri 58 u 59 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 11.6-il xahar (firxa: 0.2 sa 37.5 xahar).

Tabella 54: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-966

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat b'gemcitabine/cisplatin n=533	Plaċebo b'gemcitabine/cisplatin n=536
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	414 (78%)	443 (83%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valur p [†]	0.0034	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	428 (80%)	448 (84%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (4.9, 6.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.87 (0.76, 0.99)	
Valur p [‡]	0.0171	
Rata oġġettiva ta' ripons		
ORR% (CI ta' 95%)	29.3% (25.4, 33.3)	28.4% (24.6, 32.4)
Rispons shih	2.6%	1.7%
Rispons parzjali	26.6%	26.7%
Valur p ^α	0.3610	
Tul ta' żmien tar-rispons ^{§, ¶}		
Medjan f'xhur (medda)	8.3 (1.2+, 33.0+)	6.8 (1.1+, 30.0+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [¶]	65%	55%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xhar [¶]	38%	27%

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-riżultat ta' OS issodisfa l-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0200

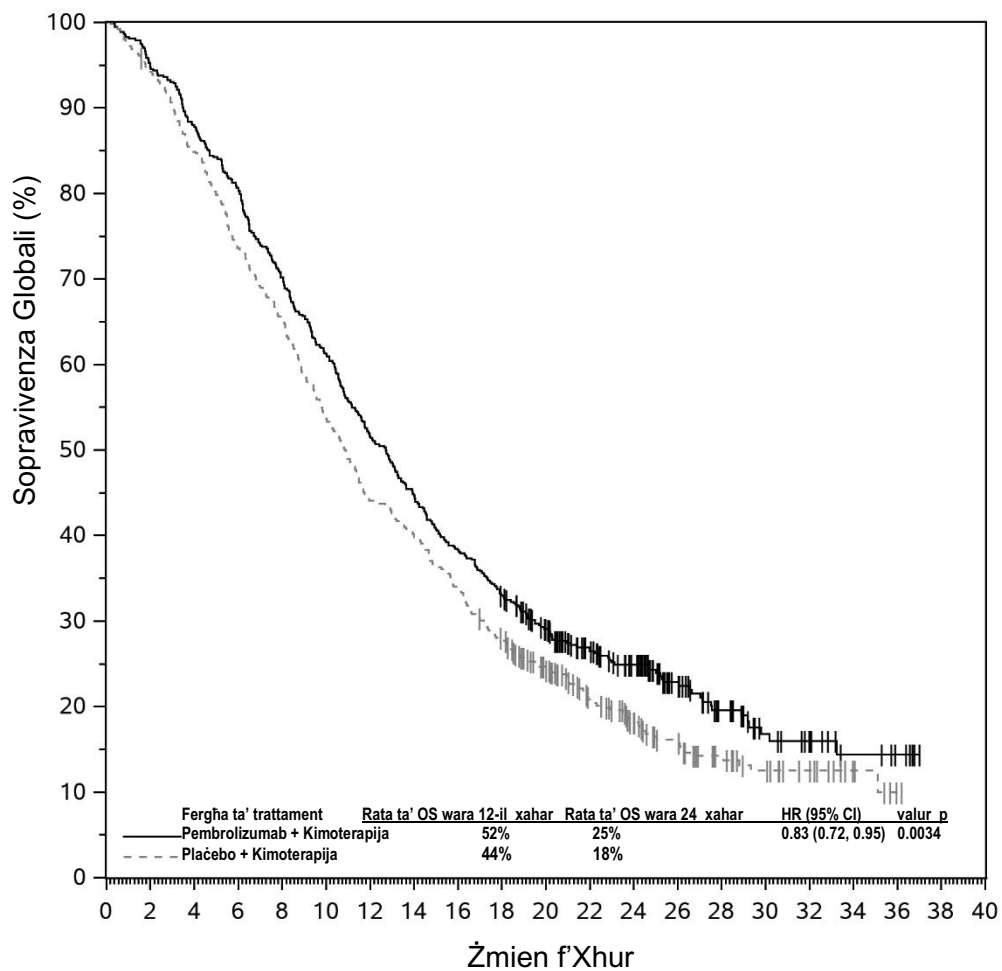
‡ Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-riżultat PFS ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

α Valur p one-sided abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikata. Ir-riżultat ORR ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

§ Ibbażat fuq pazjenti b'rispons oġġettiv b'hala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

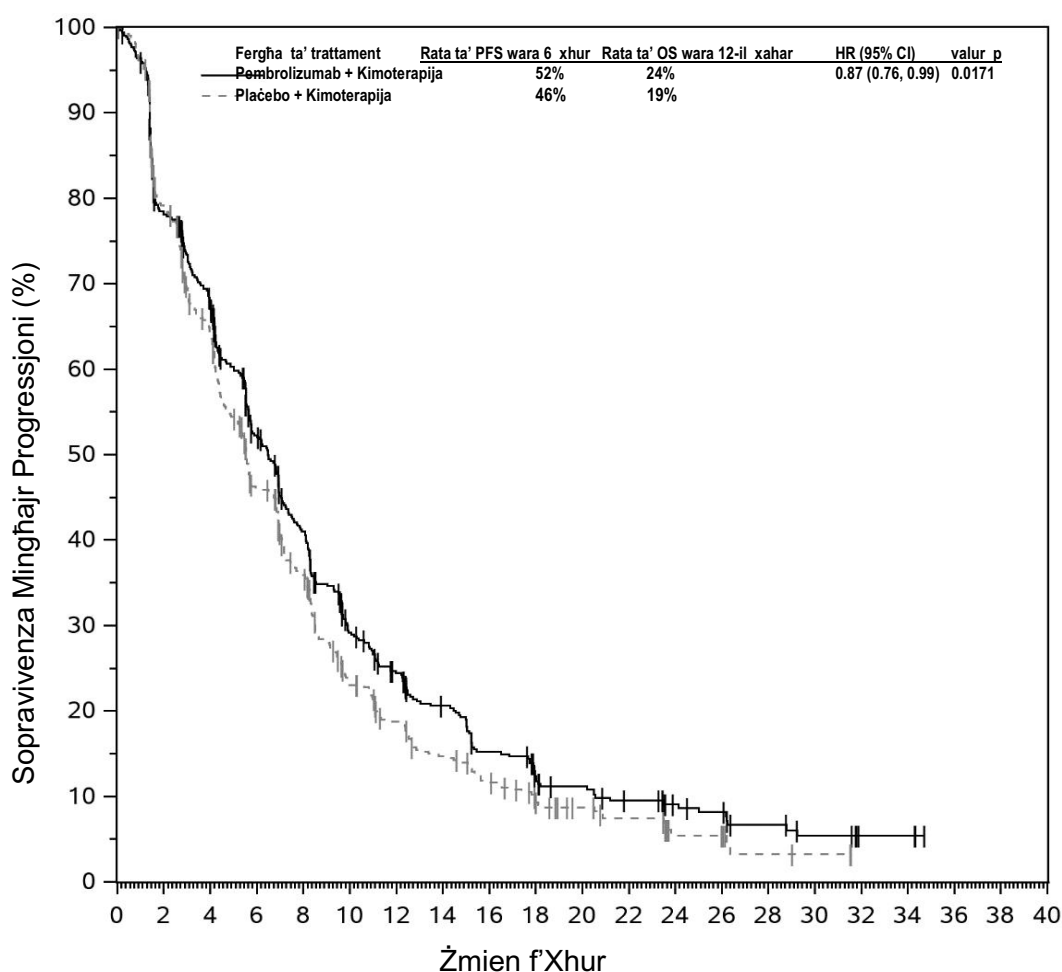
Figura 58: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

Figura 59: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

Popolazzjoni anzjana

Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà f'pazjenti b'età ≥ 75 sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu monoterapija b'pembrolizumab. Abbażi ta' data limitata dwar is-sigurtà minn pazjenti b'età ≥ 75 sena, meta jingħata flimkien ma' kimoterapija pembrolizumab wera tollerabilità anqas f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Għal data dwar effikaċja f'pazjenti b'età ≥ 75 sena jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni rilevanti ta' kull indikazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

F'KEYNOTE-051, 161 pazjent pedjatriku (62 tifel u tifla b'età minn 9 xhur sa inqas minn 12-il sena u 99 adolexxent b'età minn 12-il sena sa 17-il sena) b'melanoma avvanzata jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avvanzati, li rkadew, jew li ma rrispondewx għat-trattament jew limfoma ngħataw pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti kollha rċievew pembrolizumab għal medjan ta' 4 dozi (firxa: 1-35 dozi), b'138 pazjent (85.7%) li rċievew pembrolizumab għal 2 dozi jew aktar. Il-partecipanti ġew irregġistrati minn 28 tip ta' tumur skont id-dijanjsi primarja. L-aktar tipi ta' tumuri komuni skont l-istoloġija kienu limfoma ta' Hodgkin (13.7%), glioblastoma multiforme (9.3%), newroblastoma (6.2%), osteosarkoma (6.2%) u melanoma (5.6%). Mill-161 pazjent, 137 ġew irregġistrati b'tumuri solidi, 22 b'limfoma ta' Hodgkin, u 2 b'limfomi oħra. F'pazjenti b'tumuri solidi u limfomi oħra, l-ORR kien ta' 5.8%, l-ebda pazjent ma kellu rispons shih u 8 pazjenti (5.8%) kellhom rispons parzjali. Fil-popolazzjoni tal-limfoma ta' Hodgkin, (n=22), f'pazjenti b'età minn 11-il sena sa 17-il sena, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu età medjana ta' 15-il sena; 64% kienu rġiel; 68% kienu Bojod; 77% kellhom skala 90-100 u 23% kellhom skala 70-80 ta' Lansky/Karnofsky. Sitta u tmenin

fil-mija kellhom żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar u 64% kellhom Stadju 3 jew aktar. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi b'cHL, l-ORR stmat permezz ta' BICR skont il-kriterji tal-IWG tal-2007 kien ta' 54.5%, pazjent 1 (4.5%) kellu rispons sħiħ u 11-il pazjent (50.0%) kellhom rispons parzjali, u l-ORR stmat permezz tal-kriterji Lugano tal-2014 kien 63.6%, 4 pazjenti (18.2%) kellhom rispons sħiħ u 10 pazjenti (45.5%) kellhom rispons parzjali. *Data* minn studji kliniċi f'pazjenti adolexxenti b'melanoma hija limitata ħafna u ntużat estrapolazzjoni minn *data* fl-adulti biex tistabbilixxi l-effikaċja. Fost il-5 parteċipanti adolexxenti b'melanoma avvanzata trattati f'KEYNOTE-051, l-ebda pazjent ma kellu rispons sħiħ jew rispons parzjali, u pazjent wieħed kellu marda stabbli.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'pembrolizumab f'wieħed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' limfoma ta' Hodgkin (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġiet studjata f'2 993 pazjent b'melanoma li ma setgħetx titneħħa b'operazzjoni jew li kienet metastatika, NSCLC, jew karċinoma li rċivew dożi li varjaw: minn 1 sa 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn, 2 sa 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat jew 200 mg kull 3 ġimgħat.

Assorbiment

Pembrolizumab jingħata permezz tar-rotta fil-vini u għalhekk ikun bijodisponibbli immedjatament u kompletament.

Distribuzzjoni

B'mod konsistenti ma' distribuzzjoni ekstravaskulari limitata, il-volum ta' distribuzzjoni ta' pembrolizumab fl-istat fiss huwa żgħir (~6.0 L; CV: 20%). Kif mistenni minn antikorp, pembrolizumab ma jintrabatx mal-proteini tal-plażma b'mod speċifiku.

Bijotrasformazzjoni

Pembrolizumab jiġi kkatabolizzat permezz ta' sensiela ta' reazzjonijiet mhux speċifiċi; il-metaboliżmu ma jikkontribwixx għat-tneħħija tiegħu.

Eliminazzjoni

Is-CL ta' pembrolizumab hija madwar 23% aktar baxxa (medja ġeometrika, 195 mL/jum [CV%: 40%]) wara li tinkiseb l-ogħla bidla fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża (252 mL/jum [CV%: 37%]); dan it-tnaqqis fis-CL mal-ħin mhuwiex meqjus li għandu sinifikat kliniku. Il-valur ġeometriku medju (CV%) għal *half-life* terminali huwa 22 jum (32%) fl-istat fiss.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponiment għal pembrolizumab kif irrappreżentat mill-konċentrazzjoni massima (C_{max}) jew l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u l-ħin (AUC - *area under curve*) żdied fi proporzjon mad-doża fil-firxa li fiha d-doża kienet effikaċi. Il-konċentrazzjonijiet ta' pembrolizumab fl-istat fiss intlaħqu mas-16 il-ġimgħa ta' għoti ta' doži ripetuti b'reġimen ta' kull 3 ġimgħat u l-akkumulazzjoni sistemika kienet 2.1 darba aktar. Il-medjan tal-inqas konċentrazzjonijiet (C_{trough}) fl-istat fiss kienu madwar 22 mcg/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 29 mcg/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat. Il-medjan tal-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin fi stat fiss fuq 3 ġimgħat ($AUC_{0-3\text{ġimgħat}}$) kien 794 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 1 053 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat.

Wara l-għoti ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'cHL, il-medjan tas- C_{trough} osservat fi stat fiss kien sa 40% oġġla minn dak f'tipi ta' tumuri oħra ttrattati bl-istess dożaġġ; madankollu il-firxa tal-inqas konċentrazzjonijiet hija simili. M'hemm l-ebda differenzi notevoli fis- C_{max} medjan bejn cHL u tipi ta' tumuri oħra. Abbażi tad-*data* ta' sigurtà disponibbli f'cHL u tipi ta' tumuri oħra, dawn id-differenzi mhumiex klinikament sinifikanti.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' diversi kovarjati fuq il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġew ivvalutati f' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett importanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab: età (firxa: minn 15-94 sena), sess, razza, indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi, indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied u l-kwantità ta' tumur fil-ġisem. Ir-relazzjoni bejn il-piż tal-ġisem u t-tneħħija ssostni l-użu ta' doża fissa jew għoti ta' doži abbażi tal-piż tal-ġisem biex jiġi pprovdut kontroll xieraq u simili tal-esponiment. L-esponiment għal pembrolizumab bl-għoti ta' doži abbażi tal-piż ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimġat f' pazjenti pedjatriċi (≥ 3 sa 17-il sena) huma kumparabbli ma' dawg ta' adulti bl-istess doża.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab ġie ivvalutat permezz ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f' pazjenti b' indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tneħħija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi u pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Pembrolizumab ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab ġie vvalutat permezz ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f' pazjenti b' indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (kif iddefinit bl-użu tal-kriterji ta' funzjoni ħażina tal-fwied tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti) mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-fwied. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tneħħija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied u b' funzjoni normali tal-fwied. Pembrolizumab ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sigurtà ta' pembrolizumab ġiet ivvalutata fi studju ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur f' xadini Cynomolgus li nġataw doži ta' 6, 40 jew 200 mg/kg bw mill-vini darba fil-ġimġa fl-istudju ta' xahar u darba kull ġimagħtejn fl-istudju ta' 6 xhur, segwiti minn perjodu ta' 4 xhur mingħajr trattament. Ma ġew osservati l-ebda sejbiet ta' sinifikat tossikoloġiku u l-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL – no observed adverse effect level) fiż-żewġ studji kien ≥ 200 mg/kg bw, li pproduċa multipli ta' esponiment ta' 19-il darba u 94 darba aktar mill-esponiment fil-bnedmin bid-doži ta' 10 u 2 mg/kg bw, rispettivament. Il-multiplu tal-esponiment bejn in-NOAEL u d-doża tal-bniedem ta' 200 mg kien 74.

Ma sarux studji dwar riproduzzjoni fl-annimali b' pembrolizumab. Is-sensiela ta' reazzjonijiet PD-1/PD-L1 hija maħsuba li hija involuta biex tinżamm it-tolleranza għall-fetu matul it-tqala kollha. L-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 f' mudelli ta' tqala tal-ġrieden jew annimali bħallhom intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal żieda fit-telf tal-fetu.

Ma sarux studji ta' fertilità fl-annimali b' pembrolizumab. Fl-istudji ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur fix-xadini, ma kien hemm l-ebda effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi ta' riproduzzjoni tal-irġiel u n-nisa; mandankollu, ħafna annimali f' dawn l-istudji ma kinux maturi sesswalment.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ
Sentejn.

Wara l-preparazzjoni għall-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 42 jum f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew minn 23 °C sa 27 °C. Ilqa' mid-dawl.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 7 ijiem f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet azzettati kkontrollati u vvalidati. Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

4 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1 ta' 10 mL, b'tapp griż tal-chlorobutyl jew bromobutyl miksi u sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'daqqa ta' saba' ta' lewn blu skur, li fih 100 mg pembrolizumab.

Kull kaxxa tal-kartun fiha kunnett wieħed.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infużjoni

- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f'temperatura ta' 25 °C jew anqas).
- Qabel id-dilwizzjoni, il-kunjett tal-likwidu jista' jkun ilu barra mill-frigġ (f'temperatura ta' 25 °C jew anqas) sa 24 siegħa.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jingħataw. Il-konċentrat huwa soluzzjoni minn ċara sa ftit tkangi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- Iġbed il-volum meħtieġ sa 4 mL (100 mg) ta' konċentrat u ttrasferixxi ġo borża għal għoti fil-vini li fiha 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) glucose biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 10 mg/mL. Kull kunnett ikollu mili żejjed ta' 0.25 mL (kontenut totali 4.25 mL f'kull kunnett) biex jiġi aċċertat l-irkupru ta' 4 mL ta' konċentrat. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taht fuq bil-mod.
- Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw. Fis-soluzzjoni ddilwita jista' jidher frak magħmul mill-proteina li jkun minn semitrasparenti sa abjad. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni fil-vini fuq

perjodu ta' 30 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew filtru li jizzied apparti, sterili, mhux piroġeniku, ta' 0.2 sa 5 µm bi rbit baxx mal-proteini.

- Taghtix prodotti mediċinali oħra flimkien miegħu mill-istess pajp tal-infużjoni.
- KEYTRUDA qiegħed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1024/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Lulju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Marzu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KEYTRUDA 395 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

KEYTRUDA 790 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

KEYTRUDA 395 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed ta' 2.4 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 395 mg ta' pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett wiehed ta' 4.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 790 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 165 mg ta' pembrolizumab.

Pembrolizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat kontra mewt iprogrammat taċ-ċellula-1 (PD-1-*programmed cell death-1*) (isotip IgG4/kappa b' modifikazzjoni fis-sekwenza biex tistabilizza fiż-żona Fc) magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara sa ftiit tkangi, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.3 – 5.9.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'melanoma avvanzata (li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew li hija metastatika).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC jew III u li saritilhom operazzjoni bi tneħħija sħiħa tat-tumur (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC - non-small cell lung carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu bħala trattament addizzjonali mogħti qabel, u li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali, huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li tista' titneħħa b'operazzjoni f'adulti li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza wara tnehhija kompluta b'operazzjoni u kimoterapija abbażi tal-platinum (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'puntegġ ta' proporzjon tat-tumur (TPS - *tumour proportion score*) ta' $\geq 50\%$ mingħajr tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum, huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar mhux skwamuża metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom ma jkunux pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew nab-paclitaxel, huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar skwamuża metastatika fl-adulti.

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar avvanzata lokali jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta' $\geq 1\%$ u li jkunu rċiew mill-inqas skeda waħda ta' kimoterapija qabel. Pazjenti b'tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK għandhom ukoll ikunu rċiew terapija mmirata qabel ma jirċievu KEYTRUDA.

Mesoteljoma plewrali malinna (MPM - *malignant pleural mesothelioma*)

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum, huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' adulti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojde li ma tistax titneħħa b'operazzjoni.

Linfoma klassika ta' Hodgkin (cHL - *classical Hodgkin lymphoma*)

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'limfoma klassika ta' Hodgkin li reġghet tfaċċat mill-gdid jew li ma rrispondietx għat-trattament, li ma ħadimx fuqhom trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT - *autologous stem cell transplant*) jew wara mill-anqas żewġ terapiji preċedenti meta ASCT ma tkunx għażla ta' trattament.

Karċinoma uroteljali

KEYTRUDA, flimkien ma' enfortumab vedotin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni fl-adulti.

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li jkunu rċiew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li mhumiex eligibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'puntegġ pożittiv ikkombinat (CPS - *combined positive score*) ≥ 10 (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq (HNSCC - *head and neck squamous cell carcinoma*)

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni bhala trattament addizzjonali mogħti qabel, li jitkompla bhala trattament addizzjonali flimkien ma' terapija bir-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess hin jew mingħajru u mbagħad bhala monoterapija f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija bi platinum u 5-fluorouracil (5-FU), huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq metastatika jew rikurrenti li ma tistax titneħħa b'operazzjoni f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fir-ras u fl-għonq rikurrenti jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta' $\geq 50\%$ u li tipgressa waqt jew wara kimoterapija li jkun fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC - Renal Cell Carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien ma' axitinib, huwa indikat bħala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat bħala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali b'żieda fir-riskju ta' rikorrenza wara tneħħija ta' kilwa jew parti minn kilwa b'operazzjoni, jew wara tneħħija b'operazzjoni ta' kilwa jew parti minn kilwa u tneħħija ta' leżjonijiet metastatiċi (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

Kanċers b'instabilità mikrosatellita metastatika (MSI-H metastatic microsatellite instability) jew b'nuqqas ta' tiswiġa tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient)

Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum (CRC, colorectal cancer)

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għal adulti b'kanċer MSI-H jew dMMR tal-musrana l-kbira jew tar-rektum fl-ambjenti li ġejjin:

- bħala trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer metastatiku tal-musrana l-kbira u r-rektum;
- għat-trattament ta' kanċer tal-musrana l-kbira u tar-rektum li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku wara terapija ta' kombinazzjoni abbażi ta' fluoropyrimidine;

Kanċers li mhumex tal-musrana l-kbira u r-rektum

KEYTRUDA bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tat-tumuri MSI-H jew dMMR li ġejjin f'adulti li jkollhom:

- karċinoma avvanzata jew rikorrenti tal-endometriju, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent li mhumex kandidati għal operazzjoni jew radjazzjoni li tikkura;
- kanċer tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija wahda preċedenti.

Karċinoma tal-esofagu

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija abbażi ta' platinum u fluoropyrimidine, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-esofagu fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tas-sider negattiv tripplu (TNBC, Triple-negative breast cancer)

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija bħala trattament addizzjonali mogħti qabel, li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni, huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'kanċer tas-sider avvanzat lokali, jew negattiv tripplu fi stat bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija, huwa indikat għat-trattament ta' kanċer tas-sider negattiv tripplu rikorrenti lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 u li ma jkunux irċivew kimoterapija preċedenti għal mard metastatiku (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-endometriju (EC)

KEYTRUDA, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, huwa indikat bħala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-endometriju primarja avvanzata jew rikorrenti f'adulti li huma kandidati għal terapija sistemika.

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-endometriju avvanzata jew rikorrenti f'adulti li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent u li ma jkunux kandidati għal operazzjoni li tikkura jew radjazzjoni.

Kanċer tal-għonq tal-utru

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoradjuterapija (terapija bir-radjazzjoni b'raġġi esterni segwita minn brakiterapija), huwa indikat għat-trattament tal-kanċer tal-għonq tal-utru avvanzat lokali ta' Stadju III-IVA skont il-klassifikazzjoni ta' FIGO 2014 f'adulti li ma jkunux irċevew terapija definitiva minn qabel.

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapoja b'bevacizumab jew mingħajru, huwa indikat għat-trattament ta' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

Adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ, gastro-oesophageal junction)

KEYTRUDA, flimkien ma' trastuzumab, fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adenokarċinoma avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pożittiva għal HER2 fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adenokarċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika negattiva għal HER2 tal-istonku jew tal-gastro-oesophageal junction fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-passaġġ tal-bila (BTC)

KEYTRUDA, flimkien ma' gemcitabine u cisplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-passaġġ tal-bila fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pazjenti li jirċievu pembrolizumab fil-vini jistgħu jeqilbu għal pembrolizumab taħt il-gilda bid-doża skedata li jmiss tagħhom. Pazjenti li jirċievu pembrolizumab taħt il-gilda jistgħu jeqilbu għal pembrolizumab fil-vini bid-doża skedata li jmiss tagħhom.

Ittestjar għal PD-L1

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, 4.8 u 5.1).

Ittestjar għal MSI-H/dMMR

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-istat MSI-H/dMMR tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fl-adulti hija jew:

- 395 mg kull 3 ġimgħat mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda fuq perjodu ta' minuta 1 jew
- 790 mg kull 6 ġimgħat mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda fuq perjodu ta' 2 minuti.

Għal użu flimkien ma' mediċini oħra, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - Summary of Product Characteristics) tat-terapiji konkomitanti.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (u sat-tul ta' żmien massimu tat-terapija jekk dan ikun speċifikat għal indikazzjoni). Ġew osservati risponsi atipici (i.e. żieda temporanja fil-bidu fid-daqs tat-tumur jew leżjonijiet żgħar ġodda fl-ewwel ftit xhur segwiti minn tumur li jiċkien). Huwa rakkomandat li għall-pazjenti li huma stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda, tkompli t-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda tiġi kkonfermata.

Għat-trattament addizzjonali ta' melanoma, NSCLC, jew RCC, KEYTRUDA għandu jingħata sakemm il-marda terġa' titfaċċa mill-ġdid, ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal tul ta' żmien sa sena.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 4 dożi ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 2 dożi ta' 790 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bħala monoterapija għal 13-il doża ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 7 dożi ta' 790 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jesperjenzaw progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel bħala monoterapija għal 2 dożi ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew doża waħda ta' 790 mg jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA flimkien mar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru għal 3 dożi ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 2 dożi ta' 790 mg kull 6 ġimgħat segwit minn KEYTRUDA bħala monoterapija għal 12-il doża ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 6 dożi ta' 790 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jesperjenzaw progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel bħala monoterapija m'għandhomx jingħataw KEYTRUDA flimkien mar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess ħin jew mingħajru bħala trattament addizzjonali.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' TNBC, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 8 dożi ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 4 dożi ta' 790 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-

marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bħala monoterapija għal 9 doži ta' 395 mg kull 3 ġimgħat jew 5 doži ta' 790 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jkollhom progressjoni li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

Għal kanċer tal-ġhonq tal-utru avvanzat lokali, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA flimkien ma' kimoradjuterapija, segwiti minn KEYTRUDA bħala monoterapija. KEYTRUDA jista' jingħataw jew bħala 395 mg kull 3 ġimgħat jew 790 mg kull 6 ġimgħat sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar.

Dewmien fl-ġhoti jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA. KEYTRUDA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew għalkollox biex jiġu mmanigġjati reazzjonijiet avversi kif deskritt fit-Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fit-trattament rakkomandati għall-KEYTRUDA

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni	Severità	Modifika fit-trattament
Pulmonite	Grad 2	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Gradi 3 jew 4, jew Grad 2 rikurrenti	Waqqfu għalkollox
Kolite	Gradi 2 jew 3	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqfu għalkollox
Nefrite	Grad 2 bi kreatinina > 1.5 sa ≤ 3 darbjet iktar mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - <i>upper limit of normal</i>)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad ≥ 3 bi kreatinina > 3 darbjet iktar mill-ULN	Waqqfu għalkollox
Endokrinopatiji	Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite ta' Grad 2	Tagħtix it-trattament sakemm jiġu kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni
	Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Gradi 3 jew 4 Dijabete tat-tip 1 assoċjata ma' ipergliċemija ta' Grad ≥ 3 (glukosju > 250 mg/dL jew > 13.9 mmol/L) jew assoċjata ma' ketoacidoži Ipertirojdzmu ta' Grad ≥ 3	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1* Għall-pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li jitjiebu għal Grad 2 jew inqas u huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab wara t-tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn tal-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni	Severità	Modifika fit-trattament
	Ipotirojdiżmu	L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmanigġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament.
Epatite NOTA: għall-pazjenti b'RCC ittrattati b' pembrolizumab flimkien ma' axitinib li jkollhom żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, ara l-linji gwida dwar l-għoti tad-doża wara din it-tabella.	Grad 2 b'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3 sa 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 1.5 sa 3 darbiet oġhla mill-ULN	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad ≥ 3 b'AST jew ALT > 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 3 darbiet oġhla mill-ULN	Waqqu għalkollox
	F'każ ta' metastasi fil-fwied b'livell għoli ta' AST jew ALT ta' Grad 2 mil-linja bażi, epatite b'żidiet ≥ 50% fl-AST jew l-ALT u li ddum ≥ 1 ġimgħa	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet fil-gilda	Grad 3 jew suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - <i>Stevens-Johnson syndrome</i>) jew nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew konferma ta' SJS jew TEN	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni	Abbażi tas-severità u t-tip ta' reazzjoni (Grad 2 jew Grad 3)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Mijokardite ta' Gradi 3 jew 4 Enċefalite ta' Gradi 3 jew 4 Sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4	Waqqu għalkollox
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni	Gradi 3 jew 4	Waqqu għalkollox

Nota: il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Jekk tossiċità marbuta mat-trattament ma tirkuprawx għal Gradi 0-1 fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA, jew jekk id-doża tal-kortikosteroid ma tistax titnaqqas għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum fi żmien 12-il ġimgħa, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf għalkollox.

Is-sigurtà li tinbeda terapija b'pembrolizumab mill-ġdid f'pazjenti li kellhom mijokardite preċedenti medjata mis-sistema immuni mhijiex magħrufa.

KEYTRUDA, bħala monoterapija jew bħala terapija kombinata, għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni ta' Grad 4 jew ta' Grad 3 rikurrenti, sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor f'Tabella 1.

Għal tossiċità ematoloġika ta' Grad 4, fil-pazjenti biss li għandhom cHL, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.

KEYTRUDA flimkien ma' axitinib f'RCC

Għal pazjenti b'RCC ittrattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib, ara l-SmPC dwar l-għoti tad-doża ta' axitinib. Meta jintuża flimkien ma' pembrolizumab, tista' titqies żieda fid-doża ta' axitinib aktar mid-doża tal-bidu ta' 5 mg f'intervalli ta' sitt ġimgħat jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

Għal židiet fl-enzimi tal-fwied, f'pazjenti b'RCC li jkunu qed jiġu trattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib:

- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu ≥ 3 drabi aktar mill-ULN iżda < 10 drabi mill-ULN mingħajr bilirubin totali ≥ 2 drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1. Tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi. Tista' titqies l-introduzzjoni mill-ġdid ta' mediċina waħda jew introduzzjoni sekwenzjali mill-ġdid taż-żewġ mediċini wara l-irkupru. Jekk tkun qed tintroduċi axitinib mill-ġdid, jista' jitqies tnaqqis fid-doża skont l-SmPC ta' axitinib.
- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu ≥ 10 drabi aktar mill-ULN jew > 3 drabi aktar mill-ULN b'bilirubin totali ≥ 2 drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti u tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi.

KEYTRUDA flimkien ma' lenvatinib

Meta jintuża flimkien ma' lenvatinib, waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma għandhom jitwaqqfu skont kif ikun xieraq. Lenvatinib għandu jitwaqqaf b'mod temporanju, titnaqqas id-doża, jew jitwaqqaf għalkollox skont l-istruzzjonijiet fl-SmPC ta' lenvatinib għall-kombinazzjoni ma' pembrolizumab. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA.

Pazjenti ttrattati b'KEYTRUDA għandhom jingħataw il-kard għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' KEYTRUDA (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti ta' ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. KEYTRUDA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. KEYTRUDA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tfal b'età taht it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati. Data disponibbli bħalissa għal pembrolizumab fil-vini hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija dwar KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketta tal-kunjett biex taċċerta ruħek li tkun qed tithejja u tingħata l-formulazzjoni t-tajba (fil-vini jew taht il-ġilda) lill-pazjent kif preskritt, biex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni hija għal użu għal taht il-ġilda biss. Tagħtix KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fil-vini.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni m'għandux jintuża minflok pembrolizumab fil-vini jew jiġi sostitwit bih minhabba li għandhom dożaġġi rakkomandati differenti u rotot differenti mnejn jingħataw.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għal injezzjoni taht il-ġilda fil-koxxa jew fl-addome biss.

Qabel l-ghoti, nehhi KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni mill-frigġ u halli s-soluzzjoni tilhaq temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta. Għall-istruzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġjar ta' KEYTRUDA souzzjoni għall-injezzjoni qabel l-ghoti, irreferi għal sezzjoni 6.6.

Injetta KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tessut ta' taht il-ġilda tal-koxxa jew tal-addome, filwaqt li tevita żona ta' 5 cm madwar iż-żokkra. Tinjetta f'ġilda li saritilha ħsara, b'feriti, imbengla, b'ċikatriċi, bil-qxur, jew li għandha rqajja' homor. Alterna s-siti tal-injezzjoni għal injezzjonijiet sussegwenti.

Matul it-trattament b'KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni, tagħtix prodotti mediċinali oħra għal użu għal taht il-ġilda fl-istess sit bħal KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni.

Meta KEYTRUDA jingħata bħala parti minn kombinazzjoni ma' kimoterapija fil-vini, KEYTRUDA għandu jingħata l-ewwel.

Meta KEYTRUDA jingħata bħala parti minn kombinazzjoni ma' enfortumab vedotin, KEYTRUDA għandu jingħata wara enfortumab vedotin meta jingħata fl-istess jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandu jitnizzel b'mod ċar.

Stima tal-istat ta' PD-L1

Meta wiehed jistma l-istat ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tingħażel metodoloġija validata tajjeb u robusta biex jitnaqqsu d-determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni, inklużi każijiet severi u fatali, sehhew f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li sehhew waqt it-trattament b'pembrolizumab kienu reversibbli u mmanijġjati b'interruzzjonijiet ta' pembrolizumab, għoti ta' kortikosteroidi u/jew kura ta' sostenn. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni sehhew ukoll wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem jistgħu jsehhu fl-istess hin.

Għal reazzjonijiet avversi susspettati li huma medjati mis-sistema immuni, għandu jiġi aċċertat li jkun hemm valutazzjoni suffiċjenti biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi. Malli titjeb għal $\text{Grad} \leq 1$, għandu jinbeda t-tnaqqis bil-ftit il-ftit tal-kortikosteroidi li jkompli u jispiċċa għal xejn fuq perjodu ta' mill-inqas xahar. Abbażi ta' *data* limitata minn studji kliniċi f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mis-sistema immuni ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu tal-kortikosteroidi, jista' jitqies l-ghoti ta' immunosoppressanti sistemiċi oħra.

Pembrolizumab jista' jinbeda mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\text{Grad} \leq 1$ u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal $\leq 10 \text{ mg}$ ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' $\text{Grad} 3$ li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe tossiċità ta' $\text{Grad} 4$ minn reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni, hlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti b'mard awtoimmuni diġà eżistenti (AID, *pre-existing autoimmune disease*), data minn studji ta' osservazzjoni tissuġġerixxi li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni wara terapija bl-inibitur checkpoint għall-kontroll tas-sistema immuni jista' jiżied meta mqabbel mar-riskju f'pazjenti mingħajr AID diġà eżistenti. Barra minn hekk, sintomi tal-AID sottostanti kienu frekwenti, iżda l-maġġoranza kienu ħfief u setgħu jiġu mmanigġjati.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata pulmonite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Pulmonite ssuspettata, għandha tiġi kkonfermata bi xbihat radjografiċi u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad ≥ 2 (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħataw f'pulmonite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'pulmonite ta' Grad 3, Grad 4 jew pulmonite ta' Grad 2 rikurrenti (ara sezzjoni 4.2).

Kolite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata kolite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad ≥ 2 (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħataw f'kolite ta' Grad 2 jew Grad 3, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'kolite ta' Grad 4 jew kolite rikurrenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.2). Għandu jitqies r-riskju possibbli ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata epatite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied (fil-bidu tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u kif ikun indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sintomi ta' epatite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (doża tal-bidu ta' 0.5-1 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad 2) u 1-2 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad ≥ 3) prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn) u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-enzimi tal-fwied, pembrolizumab m'għandux jingħataw jew għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata nefrite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi, u kawżi oħra ta' funzjoni ħażina tal-kliwi għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għal każijiet ta' Grad ≥ 2 jew aktar (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn), u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-kreatinina, pembrolizumab m'għandux jingħataw f'nefrite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'nefrite ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

Endokrinopatiji severi, inkluż insuffiċjenza tal-glandoli adrenali, ipofisite, dijabete mellitus tat-tip 1, ketoaċidożi tad-dijabete, ipotiroidiżmu, u ipertiroidiżmu ġew osservati bi trattament b'pembrolizumab.

Tista' tkun meħtieġa terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni.

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (primarja u sekondarja) ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Ġiet irrappurtata wkoll ipofisite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite (inkluż ipopitwariżmu) u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw biex tiġi ttrattata l-insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u sostituzzjoni tal-ormoni oħra għandha tingħata kif indikat b'mod kliniku. Pembrolizumab m'għandux jingħataw għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite ta' Grad 2 sakemm l-avveniment jiġi

kkontrollat b'sostituzzjoni tal-ormoni. Pembrolizumab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew għalkollox għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Grad 3 jew 4. It-tkomplija ta' pembrolizumab tista' titqies wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun mehtieg. (ara sezzjoni 4.2). Il-funzjoni tal-glandola pitwitarja u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Ġiet irrappurtata dijabete mellitus tat-Tip 1, inkluż ketoaċidożi tad-dijabete, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal ipergliċemija jew sinjali u sintomi oħra tad-dijabete. L-insulina għandha tingħata għal dijabete tat-tip 1, u pembrolizumab m'għandux jingħata f'każijiet ta' dijabete tat-tip 1 assoċjati ma' ipergliċemija ta' Grad > 3 jew ketoaċidożi sakemm jinkiseb kontroll metaboliku (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojda, inkluż ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab li jistgħu jsehhu fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament. Ipotirojdiżmu jiġi rrapportat aktar frekwenti f'pazjenti b'HNSCC b'terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojda (fil-bidu tat-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament u kif indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sinjali u sintomi kliniċi ta' disturbi tat-tirojda. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmanigġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi mmanigġjat abbażi tas-sintomi. Pembrolizumab m'għandux jingħata f'ipertirojdiżmu ta' Grad ≥ 3 sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 . Il-funzjoni tat-tirojda u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Għal pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li tjeibu għal Grad 2 jew inqas u li huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab, wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun mehtieg. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet severi fil-ġilda ssuspettati u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Abbażi tal-qawwa tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal reazzjonijiet ta' Grad 3 fil-ġilda sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 jew għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet fil-ġilda ta' Grad 4, u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS – *Stevens-Johnson syndrome*) u nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - *toxic epidermal necrolysis*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Meta jkun hemm suspett ta' SJS jew TEN, pembrolizumab m'għandux jingħata u l-pazjent għandu jiġi riferut f'qasam speċjalizzat għal evalwazzjoni u trattament. Jekk tiġi kkonfermata SJS jew TEN, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Għandha tintuża kawtela meta jitqies l-użu ta' pembrolizumab f'pazjent li jkun diġà garrab reazzjoni avversa severa jew ta' theddida għall-ħajja fil-ġilda bi trattament qabel b'sustanzi immunostimolatorji oħra kontra l-kanċer.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali medjati mis-sistema immuni, sinifikanti b'mod kliniku, li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi jew mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq: uveite, artrite, mijosite, mijokardite, pankreatite, sindrome ta' Guillain-Barré, sindromu mijasteniku, anemija emolitika, sarkojdożi, enċefalite, mijelite, vaskulite, kolanġite li tisklerotizza, gastrite, ċistite mhux infettiva u ipoparatiroidiżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Abbażi tas-severità u t-tip tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal avvenimenti ta' Grad 2 jew Grad 3 u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi.

Pembrolizumab jista' jinbeda mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\text{Grad} \leq 1$ u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal $\leq 10 \text{ mg}$ ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 3 li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 4.

Għal mijokardite, enċefalite jew is-sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet avversari mabuta ma' trapjant

Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu

F'sitwazzjonijiet wara t-tqeghid fis-suq ġie rrapportat rifjut ta' trapjant ta' organu solidu f'pazjenti li kienu ngħataw trattament b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'pembrolizumab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jkunu rċewew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab kontra r-riskju tal-possibiltà ta' rifjut ta' organu.

Komplikazzjonijiet ta' Trapjant Ematopoetiku ta' Ċelluli Stem (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant) alloġenejku

HSCT alloġenejku wara t-trattament b'pembrolizumab

Każijiet ta' marda tal-graft kontra l-persuna li tirċivha (GVHD - *graft-versus-host-disease*) u marda okklussiva tal-vini (VOD - *veno-occlusive disease*) epatiċi ġew osservati f'pazjenti b'cHL li kien qed isir ilhom HSCT alloġenejku wara esponiment preċedenti għal pembrolizumab. Sakemm issir disponibbli aktar *data*, il-benefiċċji possibbli ta' HSCT u ż-żieda li jista' jkun hemm fir-riskju ta' komplikazzjonijiet marbuta mat-trapjant għandhom jitqiesu b'attenzjoni skont il-każ (ara sezzjoni 4.8).

HSCT alloġenejku qabel it-trattament b'pembrolizumab

F'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku, ġew irrappurtati GVHD akuta, inkluż GVHD fatali, wara trattament b'pembrolizumab. Pazjenti li kellhom GVHD wara l-proċedura tat-trapjant tagħhom jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' GVHD wara trattament b'pembrolizumab. Qis il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab versus ir-riskju tal-possibbiltà ta' GVHD f'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet severi marbuta mal-infużjoni, inklużi sensittività eċċessiva u anafilassi, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Għal reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 3 jew 4, l-injezzjoni għandha titwaqqaf u pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti b'reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 1 jew 2 jistgħu jkomplu jirċievu pembrolizumab b'monitoraġġ mill-qrib; tista' titqies premedikazzjoni b'medicina kontra d-deni u b'antiistamina.

L-użu ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija

Pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti ≥ 75 sena wara li titqies b'attenzjoni l-possibbiltà tal-benefiċċju u r-riskju fuq bażi individwali (ara sezzjoni 5.1).

Prekawzzjonijiet speċifiċi għall-marda

L-użu ta' pembrolizumab f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li jkunu rċewew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum

It-tobba għandhom iqisu l-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel ma jibdwew it-trattament f'pazjenti b'fatturi pronjoſtiċi inferjuri u/jew mard aggressiv. Fil-karċinoma uroteljali, ġie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien xahrejn b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Il-fatturi assoċjati ma' mwiet bikrija kienu marda progressiva mgħaġġla waqt terapija preċedenti bil-platinum u metastasi fil-fwied.

L-użu ta' pembrolizumab f'pazienti b'karċinoma uroteljali għall-pazienti li huma meqjusa li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10

Il-karatteristiċi fil-linja bażi u pronjożi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju ta' KEYNOTE-052 kienu jinkludu proporzjon ta' pazienti eliġibbli għal kombinazzjoni abbażi ta' carboplatin, li għalihom il-benefiċċju gie stmat fi studju komparattiv (KEYNOTE-361). F'KEYNOTE-361, gie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 6 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b'monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku jew fatturi speċifiċi assoċjati ma' mwiet bikrija. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel jibdew it-trattament f'pazienti b'karċinoma uroteljali li jkunu meqjusa eliġibbli għal kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. KEYNOTE-052 inkluda wkoll pazienti eliġibbli għal monokimoterapija, li għalihom l-ebda data dwar l-għażla arbitrarja ma kienet disponibbli. Barra minn hekk, mhux disponibbli data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazienti aktar dgħajfa (eż. stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 3) meqjusa li mhumiex eliġibbli għall-kimoterapija. Fin-nuqqas ta' din id-data, pembrolizumab għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni wara li jitqiesu b'attenzjoni r-riskji u l-benefiċċji li jista' jkun hemm fuq bażi individwali.

L-użu ta' pembrolizumab bħala t-trattament preferut għall-pazienti b'NSCLC

B'mod ġenerali, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għal terapija kombinata ma' pembrolizumab hija osservata li hija oġġla milli għal monoterapija b'pembrolizumab jew kimoterapija waħedha, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' kimoterapija ma' monoterapija b'pembrolizumab mhuwiex disponibbli.

It-tobba għandhom iqisu il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b'pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f'pazienti li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel li jkollhom NSCLC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1.

F'KEYNOTE-042, gie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 4 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b'monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament tal-ewwel għażla għall-pazienti b'HNSCC

B'mod ġenerali, il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab hija osservata li tkun aktar milli għal monoterapija b'pembrolizumab jew kimoterapija waħedhom, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba għandhom iqisu l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b'pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f'pazienti b'HNSCC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament ta' pazienti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avanzata jew rikorrenti tal-endometriju

Mhuwiex disponibbli tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' lenvatinib ma' monoterapija b'pembrolizumab. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet disponibbli ta' trattament (monoterapija b'pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib) qabel jinbeda t-trattament f'pazienti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avanzata jew rikorrenti tal-endometriju.

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament addizzjonali ta' pazienti b'melanoma

Ġiet osservata tendenza ġenerali ta' żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi u serji f'pazienti ≥ 75 sena. Data dwar sigurtà ta' pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali ta' melanoma f'pazienti ≥ 75 sena hija limitata.

L-użu ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC
Meta pembrolizumab jingħata ma' axitinib, ġew irrappurtati frekwenzi oġġla aktar milli mistenni ta' żieda fil-livelli tal-ALT u l-AST ta' Gradi 3 u 4 f'pazjenti b'RCC avanzata (ara sezzjoni 4.8). L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-trattament u kull tant żmien matul it-trattament kollu. Jista' jittqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-enzimi tal-fwied meta mqabbel ma' meta l-mediċini jintużaw f'monoterapija. Għandhom jiġu segwiti linji gwida għall-immaniġġjar mediku għaž-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC ta' axitinib).

L-użu ta' pembrolizumab bħala trattament tal-ewwel għażla f'pazjenti b'CRC MSI-H/dMMR
F'KEYNOTE-177, ir-rati ta' periklu għal avvenimenti ta' sopravivenza globali kienu akbar għal pembrolizumab meta mqabbel ma' kimoterapija għall-ewwel 4 xhur ta' trattament, segwiti minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul għal pembrolizumab (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab bħala trattament tal-ewwel għażla f'pazjenti b'BTC
Il-kolaġite u l-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila_mhumieq rari f'pazjenti b'BTC. Avvenimenti tal-kolaġite ġew irrappurtati f'KEYNOTE-966 fiż-żewġ gruppi ta' trattament (11.2% [n=59] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u 10.3% [n=55] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija). F'KEYNOTE-966, pazjenti bi stents u tubi għall-ħruġ tal-likwidu tal-bila (n=74) kellhom riskju akbar ta' kolaġite u infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila (39.4% [n=13] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija vs. 29.3% [n=12] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija). Pazjenti b'BTC (speċjalment dawk bi stents tal-bila) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp tal-kolaġite jew ta' infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila_qabel il-bidu tat-trattament u, b'mod regolari, wara dan.

Pazjenti li ġew esklużi mill-istudji kliniċi

Il-pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-studji kliniċi: metastasi attiva fis-CNS; ECOG PS ≥ 2 (hlief għal karċinoma uroteljali u RCC); pazjenti b'infezzjoni tal-HIV, tal-epatite B jew tal-epatite C (hlief BTC); mard awtoimmuni sistemiku attiv; mard tal-interstizju tal-pulmun; pulmonite preċedenti li tkun teħtieġ terapija sistemika b'kortikosteroidi; bi storja ta' sensitività eċċessiva severa għal antikorp monoklonali ieħor; li kienu qed jirċievu terapija immunosoppressiva u bi storja ta' reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni minn trattament b'ipilimumab, ddefiniti bħala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun teħtieġ trattament bil-kortikosteroidi (> 10 mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgha. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi ġew esklużi mill-istudji kliniċi u kienu jeħtieġu li l-infezzjoni tagħhom tiġi ttrattata qabel ma jirċievu pembrolizumab. Il-pazjenti li kellhom infezzjonijiet attivi li seħħew waqt it-trattament b'pembrolizumab ġew immaniġġjati b'terapija medika xierqa. Pazjenti b'anormalitajiet tal-kliwi (kreatinina $> 1.5 \times$ ULN) jew tal-fwied (bilirubin $> 1.5 \times$ ULN, ALT, AST $> 2.5 \times$ ULN meta ma jkunx hemm metastasi fil-fwied) sinifikanti b'mod kliniku fil-linja bażi ġew esklużi mill-istudji kliniċi, għalhekk l-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi u b'indeboliment minn moderat sa sever tal-fwied.

Hemm data limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA f'pazjenti b'melanoma fl-għajnejn (ara sezzjoni 5.1).

Wara li titqies b'attenzjoni l-possibbiltà ta' żieda fir-riskju, pembrolizumab jista' jintuża b'immaniġġjar mediku xieraq f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Polysorbate

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' soluzzjoni. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Sodium

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

Kard għall-pazjent

It-tobba kollha li jordnaw KEYTRUDA b'riċetta għandhom ikunu jafu sewwa l-Linji Gwida ta' Informazzjoni u Ġestjoni għat-Tabib. It-tabib li jordnaw b'riċetta għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija b'KEYTRUDA mal-pazjent. Il-pazjent se jingħata l-kard għall-pazjent ma' kull riċetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali dwar interazzjonijiet tal-mediċina b'pembrolizumab. Minhabba li pembrolizumab jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu, ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet metabolici bejn il-mediċina u mediċini oħra.

Għandu jiġi evitat l-użu ta' kortikosteroidi sistemiċi jew immunosoppressanti qabel wiehed jibda pembrolizumab minhabba t-tfixkil li huma jistgħu jgħolqu fl-attività farmakodinamika u fl-effikaċja ta' pembrolizumab. Madankollu, wara li wiehed jibda pembrolizumab kortikosteroidi sistemiċi jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jiġu ttrattati reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premedikazzjoni, meta pembrolizumab jintuża flimkien mal-kimoterapija, bħala profilassi kontra r-rimettar u/jew biex itaffu reazzjonijiet avversi marbuta mal-kimoterapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'pembrolizumab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' pembrolizumab f'nisa tqal. Ma sarux studji ta' riproduzzjoni fl-animali b'pembrolizumab; madankollu, f'mudelli ta' tqala fil-ġrieden jew f'animali bħalhom l-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal-żieda fit-telf tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju possibbli, abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' pembrolizumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż żieda fir-rati ta' abort jew trabi li jitwieldu mejta. Immunoglobulini G4 tal-bniedem (IgG4 - *immunoglobulins G4*) huma magħrufa li jgħaddu minn ġol-plaċenta; għalhekk, minhabba li huwa IgG4, pembrolizumab għandu l-possibbiltà li jgħaddi mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Pembrolizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament b'pembrolizumab.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk pembrolizumab jintrehiex fil-halib tal-bniedem. Minhabba li huwa magħruf li l-antikorpi jistgħu jintrehew fil-halib tas-sider tal-bniedem, ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċizzjoni jekk wiehed iwaqqafx it-treddigh jew iwaqqafx pembrolizumab, meta tqis il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' terapija b'pembrolizumab għall-mara.

Fertilità

Mhemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti li jista' jkollu pembrolizumab fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi riproduttivi tax-xadini nisa u rġiel abbażi ta' studji ta' xahar u 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biexx issuq u thaddem magni

Pembrolizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biexx issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti ġew irrappurtati sturdament u gheja kbira wara l-għoti ta' pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Pembrolizumab huwa assoċjat b'mod l-aktar komuni ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. L-biċċa l-kbira ta' dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiet terapija medika

xierqa jew twaqqif ta' pembrolizumab (ara "Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht). Il-frekwenzi inklużi taht u f' Tabella 2 huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati għall-medicina, irrispettivament mill-kawża li ddetermina l-investigatur.

Formulazzjoni għal taht il-gilda

Il-profil tas-sigurtà ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni flimkien ma' żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbażi ta' platinum (evalwat f' 126 u f' 251 pazjent ittrattati bil-formulazzjonijiet fil-vini u taht il-gilda rispettivament) kien generalment konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' pembrolizumab fil-vini flimkien ma' kimoterapija, b'reazzjoni avversa addizzjonali ta' reazzjonijiet tas-sit tal-injezzjoni (2.4% fil-fergħa ta' pembrolizumab taht il-gilda), li kienu kollha Grad 1.

Pembrolizumab f' monoterapija (ara sezzjoni 4.2)

Is-sigurtà ta' pembrolizumab fil-vini bħala monoterapija giet ivvalutata f' 7 631 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri u f' kull waħda minn erba' dożi (2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 200 mg kull 3 ġimgħat, jew 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat) fi studji kliniċi. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 8.5 xhur (firxa: jum 1 sa 39 xahar) u l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti b'pembrolizumab kienu għeja (31%), dijarea (22%), u nawsja (20%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni u reazzjonijiet avversi severi marbuta mal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4). L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni kienu 37% għall-Gradi kollha u 9% għall-Gradi 3-5 għall-monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali u 25% għall-Gradi kollha u 6% għall-Gradi 3-5 fl-ambjent metastatiku. Ma ġew identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi godda medjati mis-sistema immuni fl-ambjent ta' trattament addizzjonali.

Pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija jew kimoradjuterapija (CRT, chemoradiotherapy) (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' medicina oħra, qabel il-bidu tat-trattament irreferi għall-SmPC tal-komponenti rispettivi tat-terapija ta' kombinazzjoni.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab fil-vini flimkien ma' kimoterapija jew CRT giet evalwata f' 6 334 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri li rċievew 200 mg, 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw pembrolizumab kull 3 ġimgħat, fi studji kliniċi. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu nawsja (52%), anemija (51%), għeja (36%), dijarea (35%), stitikezza (32%), rimettar (28%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (27%), u tnaqqis fl-aptit (27%). Inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f' pazjenti b'NSCLC kienu 69% għal terapija ta' kombinazzjoni ma' pembrolizumab u 61% għal kimoterapija waħedha, f' pazjenti b'HNSCC kienu 85% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 84% għal kimoterapija flimkien ma' cetuximab, f' pazjenti b'karċinoma tal-esofagu kienu 86% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 83% għal kimoterapija waħedha, f' pazjenti b'TNBC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u 77% għal kimoterapija waħedha, f' pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru kienu 77% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru jew flimkien ma' CRT) u 71% għal kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru, jew CRT waħidha, f' pazjenti b'kanċer tal-istonku kienu 74% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab) u 68% għal kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab, f' pazjenti b'karċinoma tal-passaġġ tal-bila kienu 85% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 84% għal kimoterapija waħidha, f' pazjenti b'EC kienu 59% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 46% għal kimoterapija waħidha u f' pazjenti b'mesotelioma plewrali malinna kienu 44% għal terapija ta' kombinazzjoni ta' pembrolizumab u 30% għal kimoterapija waħidha.

Pembrolizumab flimkien ma' inibitur ta' tyrosine kinase (TKI - tyrosine kinase inhibitor) (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, irreferi għall-SmPC ta' axitinib jew lenvatinib qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' lenvatinib marbuta ma' RCC avanzata ara l-SmPC ta' Kisplyx u għal EC avanzata ara l-SmPC ta' Lenvima. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' axitinib għal livelli għolja ta' enzimi tal-fwied ara wkoll sezzjoni 4.4.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab fil-vini flimkien ma' axitinib jew lenvatinib f'RCC avvanzata, u flimkien ma' lenvatinib f'EC avvanzata giet evalwata f'total ta' 1 456 pazjent b'RCC avvanzata jew EC avvanzata li kienu qed jirċievu 200 mg pembrolizumab kull 3 ġimgħat ma' axitinib 5 mg darbtejn kuljum jew lenvatinib 20 mg darba kuljum fi studji kliniċi, skont kif kien xieraq. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu dijarea (58%), pressjoni għolja (54%), ipotirojdiżmu (46%), għeja (41%), tnaqqis fl-apetit (40%), nawsja (40%), artralġja (30%), rimettar (28%), tnaqqis fil-piż (28%), disfonja (28%), uġiġh fl-addome (28%), proteinurja (27%), sindrom ta' eritrositesija tal-keff tal-id u l-qiegħ tas-sieq (26%), raxx (26%), stomatite (25%), stitikezza (25%), uġiġh muskoluskelettriku (23%), uġiġh ta' ras (23%) u soġħla (21%). Reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f'pazjenti b'RCC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib u 71% għal sunitinib waħdu. F'pazjenti b'EC, reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 kienu 89% għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib u 73% għall-kimoterapija waħedha.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi ta' pembrolizumab fil-vini bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija jew CRT jew mediċini oħra kontra t-tumuri jew irrappurati minn użu ta' pembrolizumab wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-iktar serji mniżżlin l-ewwel. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b'pembrolizumab jew bil-komponenti ta' terapija ta' kombinazzjoni mogħtija waħedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti mediċinali mogħtija flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi bit-terapija ta' kombinazzjoni.

Għal informazzjoni addizzjonali dwar sigurtà meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' mediċini oħra, irreferi għall-SmPC tal-komponenti tat-terapija rispettiva mogħtija flimkien miegħu.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab[†]

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni ħafna			infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Komuni	pulmonite	pulmonite	pulmonite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	anemija	anemija, newtropsenja, tromboċitopenija	anemija
Komuni	tromboċitopenija, newtropsenja, limfopenija	newtropsenja bid-deni, lewkopenija, limfopenija	newtropsenja, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija
Mhux komuni	lewkopenija, tromboċitopenija immuni, eosinofilja	anemija emolitika*, eosinofilja	eosinofilja
Rari	anemija emolitika*, limfoistjoċitozi emofagoċitika, aplażja pura taċ-ċelluli ħomor	tromboċitopenija immuni	

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Disturbi fis-sistema immuni			
Komuni	reazzjoni relatata mal-infużjoni*	reazzjoni relatata mal-infużjoni*	reazzjoni relatata mal-infużjoni*
Mhux komuni	sarkojdoži*		
Rari		sarkojdoži	
Mhux magħrufa	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu		
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Komuni ħafna	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu
Komuni	ipertiroidiżmu	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipertiroidiżmu*, tirojdite*	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipertiroidiżmu, tirojdite*
Mhux komuni	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipofisite*, tirojdite*	ipofisite*	ipofisite*
Rari	ipoparatiroidiżmu	ipoparatiroidiżmu	ipoparatiroidiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit	ipokalmija, tnaqqis fl-aptit	tnaqqis fl-aptit
Komuni	iponatremija, ipokalmija, ipokalcimija	iponatrijija, ipokalcimija	iponatremija, ipokalmija, ipokalcimija
Mhux komuni	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*
Disturbi psikjatriċi			
Komuni ħafna		insomnija	
Komuni	insomnija		insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras	newropatija periferali, uġiġħ ta' ras	uġiġħ ta' ras, disgewżja
Komuni	sturdament, newropatija periferali, letargija, disgewżja	sturdament, disgewżja	sturdament, newropatija periferali letargija
Mhux komuni	sindrome mijasteniku*, epilessija	enċefalite*, epilessija, letargija	sindrome mijasteniku*, enċefalite*
Rari	sindrome ta' Guillain-Barré*, enċefalite*, newrite ottika, mijelite*, meningite (asettika)*	sindrome mijasteniku*, sindrome ta' Guillain-Barré*, mijelite, newrite ottika, meningite (asettika)	newrite ottika
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni	ghajnejn xotti	ghajnejn xotti	ghajnejn xotti
Mhux komuni	uveite*	uveite*	uveite*
Rari	sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada		sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada
Disturbi fil-qalb			
Komuni	arritmija tal-qalb [†] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb [†] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb [†] (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)
Mhux komuni	mijokardite, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite*, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite, effużjoni fil-perikardju

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-rad jazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Disturbi vaskulari			
Komuni ħafna			pressjoni għolja
Komuni	pressjoni għolja	pressjoni għolja	
Mhux komuni		vaskulite*	vaskulite*
Rari	vaskulite*		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Komuni ħafna	qtuġh ta' nifs, sogħla	qtuġh ta' nifs, sogħla	qtuġh ta' nifs, sogħla
Komuni	pulmonite*	pulmonite*	pulmonite*
Disturbi gastrointestinali			
Komuni ħafna	dijarea, uġiġh fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza	dijarea, nawsja, rimettar, uġiġh fl-addome*, stitikezza	dijarea, uġiġh fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza
Komuni	kolite*, ħalq xott	kolite*, gastrite*, ħalq xott	kolite*, pankreatite*, gastrite*, ħalq xott
Mhux komuni	pankreatite*, gastrite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	pankreatite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	ulċerazzjoni gastrointestinali*
Rari	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira, marda tas-coeliac	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira, marda tas-coeliac	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira
Mhux magħrufa			insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni	epatite*	epatite*	epatite*
Rari	kolangite li tisklerotizza	kolangite li tisklerotizza*	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Komuni ħafna	ħakk*, raxx*	raxx*, alopeċja, ħakk*	raxx*, ħakk*
Komuni	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, eritema, dermatite, ġilda xotta, vitiligo*, ekżema, alopeċja, dermatite tixbah lill-akne	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, eritema, dermatite, ġilda xotta, dermatite tixbah lill-akne, ekżema	reazzjonijiet severi fil-ġilda*, dermatite, ġilda xotta, eritema, dermatitis tixbah lill-akne, alopeċja
Mhux komuni	psoriasis, keratoži likenuża*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar	psorijaži, keratoži likenuża*, vitiligo*, ponot	ekżema, keratoži likenuża*, psorijaži, vitiligo*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar
Rari	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema nodosum, nekrolisi tossika tal-epidermide	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema nodosum, bidliet fil-kulur tax-xagħar	nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni ħafna	uġiġh muskuloskelettriku*, artralġja	uġiġh muskuloskelettriku*, artralġja	artralġja, uġiġh muskuloskelettriku*, mijosite*, uġiġh fl-estremajtiet
Komuni	mijosite*, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, artrite*	mijosite*, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, artrite*	artrite*

SOC tal-MedDRA u kategorija ta' frekwenza	Monoterapija	Flimkien ma' kimoterapija, terapija bir-radjazzjoni jew kimoradjuterapija	Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib
Mhux komuni	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*
Rari	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Komuni		ħsara akuta fil-kliewi	nefrite*
Mhux komuni	nefrite*	nefrite*, ċistite mhux infettiva	
Rari	ċistite mhux infettiva		ċistite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	għeja, astenja, edima*, deni	għeja, astenja, deni, edima*	għeja, astenja, edima*, deni
Komuni	mard jixbah lill-influwenza, tkexkix ta' bard	mard jixbah lill-influwenza, tkexkix ta' bard, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni [§]	mard jixbah lill-influwenza, tkexkix ta' bard
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna		żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase	żieda fil-lipase, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-kreatinina fid-demmm
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, iperkalċimja, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid-demmm	żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid-demmm, iperkalċimja	żieda fl-amylase, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, iperkalċimja
Mhux komuni	żieda fl-amylase	żieda fl-amylase	

*Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati f'Tabella 2 jistgħu ma jkunux attribwiti kompletament għal pembrolizumab wahdu iżda jista' jkun filhom kontribuzzjonijiet minn mard diġà eżistenti jew minn prodotti mediċinali oħra użati flimkien miegħu.

‡Abbażi ta' mistoqsija standard li tinkludi bradijarritmiji u takijarritmiji.

§Irrappurtata fi studju barra mis-sett ta' data miġbur (relatata mal-injezzjoni taħt il-gilda). Il-frekwenza hija bbażata fuq esponiment għal KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni f'MK-3475A-D77 u tinkludi reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, ebusija fis-sit tal-injezzjoni u wġiħ fis-sit tal-injezzjoni.

*It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kondizzjoni medika aktar milli avveniment wahdu:

- anemija emolitika (anemija emolitika awtoimmuni u anemija emolitika negattiva għal Coombs)
- reazzjoni marbuta mal-infużjoni (sensittività eċċessiva għall-mediċina, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilaktojd, sensittività eċċessiva, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva marbuta mal-infużjoni, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokin u marda tas-serum)
- sarkojdoži (sarkojdoži kutanja u sarkojdoži pulmonari)
- ipotirojdiżmu (miksoedima, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni u ipotirojdiżmu awtoimmuni)
- insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (marda ta' Addison, insuffiċjenza adrenokortikali akuta, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja u insuffiċjenza tal-glandoli adrenali primarja)
- tirojdite (tirojdite awtoimmuni, tirojdite siekta, disturb tat-tirojde, tirojdite akuta u tirojdite medjata mill-immunità)
- ipertirojdiżmu (marda ta' Graves)
- ipofisite (ipopitwitarizmu u ipofisite limfoċitika)
- dijabete mellitus tat-tip 1 (ketoaċidoži tad-dijabete)
- sindrome mijasteniku (myasthenia gravis, inkluż taħrix)
- enċefalite (enċefalite awtoimmuni u enċefalite mhux infettiva)

- sindrome ta' Guillain-Barré (newropatija aksonali u polinewropatija li tiddemajelinizza)
- mijelite (inkluz mijelite transversa)
- meningite asettika (meningite u meningite mhux infettiva)
- uveite (korjoretinite, irite u iridoċiklite)
- mijokardite (mijokardite awtoimmuni)
- vaskulite (vaskulite tas-sistema nervuża ċentrali, aortite u arterite b'ċellula ġiganteska)
- pulmonite (marda tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite sistematizzanti, pulmonite medjata mis-sistema immuni, mard tal-pulmun medjat mis-sistema immuni u mard tal-pulmun awtoimmuni)
- uġiġh fl-addome (skumdità fl-addome, uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome u uġiġh fin-naha t'isfel tal-addome)
- kolite (kolite mikroskopika, enterokolite, enterokolite emorraġika, kolite awtoimmuni u enterokolite medjata mis-sistema immuni)
- gastrite (gastrite erożiva, gastrite emorraġika u gastrite medjata mis-sistema immunitarja)
- pankreatite (pankreatite awtoimmuni, pankreatite akuta u pankatite medjata mis-sistema immuni)
- ulċerazzjoni gastrointestinali (ulċera gastrika u ulċera duodenali)
- epatite (epatite awtoimmuni, epatite medjata mis-sistema immuni, hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina u epatite akuta)
- kolanġite li tisklerotizza (kolanġite medjata mis-sistema immuni)
- ħakk (urtikarja, urtikarja papulari u ħakk ġenitali)
- raxx (raxx b'eritema, raxx follikulari, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk, raxx bl-infafet u raxx ġenitali)
- reazzjonijiet severi fil-ġilda (raxx bil-qxur, pemfigus, u dawn li ġejjin ta' Grad ≥ 3 : vaskulite fil-ġilda, dermatite bulluża, dermatite bil-qxur, dermatite bil-qxur mifruxa, eritema multiforme, liken planus, liken planus fil-ħalq, pemfigojd, ħakk, ħakk fil-ġenitali, raxx, raxx eritematuż, raxx mifruux, raxx makulopapulari, raxx bil-ħakk, raxx bl-infafet, nekrozi fil-ġilda u raxx tossiku li jidher f'daqqa fil-ġilda)
- vitiligo (telf tal-kulur tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda u ipopigmentazzjoni ta' tebqet l-ghajn)
- keratozi likenuża (lichen planus u lichen sclerosus)
- uġiġh muskuluskelettriku (skonfort muskuluskelettriku, uġiġh fid-dahar, ebusija muskuluskelettrika, uġiġh muskuluskelettriku fis-sider u tortikollis)
- mijosite (mijalġja, mijopatija, mijosite li tinnekrotizza, polimijalġja rewmatika u rabdomijolisi)
- artrite (nefha fil-ġogi, poliartrite, effużjoni mill-ġogi, artrite awtoimmuni u artrite medjata mill-immunità)
- sinovite tal-għerq (infjammazzjoni tal-għerq, sinovite u uġiġh fl-għerq)
- nefrite (nefrite awtoimmuni, nefrite medjata mis-sistema immuni, nefrite tubulointerstizjali u insuffiċjenza tal-kliwi, insuffiċjenza akuta tal-kliwi, jew hsara akuta fil-kliwi b'evidenza ta' nefrite, sindrome nefrotiku, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranuża u glomerulonefrite akuta)
- edima (edima periferali, edima mifruxa, ammont eċċessiv ta' fluwidu, żamma ta' fluwidu, edima f'tebqet l-ghajn u edima fix-xoffa, edima fil-wiċċ, edima lokalizzata u edima madwar l-ghajnejn)

Pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' enfortumab vedotin, irreferi għall-SmPC ta' enfortumab vedotin qabel il-bidu tat-trattament.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab fil-vini flimkien ma' enfortumab vedotin giet evalwata f'564 pazjent b'karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni li rċewew 200 mg pembrolizumab f'Jum 1 u enfortumab vedotin 1.25 mg/kg f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. B'mod ġenerali, gie osservat li l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi għal pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin kienet oġhla milli għall-monoterapija b'pembrolizumab, li tirrifletti l-kontribuzzjonij ta' enfortumab vedotin u l-perjodu itwal tat-trattament tat-terapija ta' kombinazzjoni. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'pazjenti li rċewew pembrolizumab jew enfortumab vedotin bħala monoterapija. L-inċidenza tar-raxx makulopapulari kienet ta' 36% għall-Gradi kollha (10% għall-Gradi 3-4), li hija oġhla minn dik li giet osservata fil-monoterapija b'pembrolizumab.

B'mod ġenerali, il-frekwenzi tal-avvenimenti avversi kienu oġhla f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' dawk b'età ta' < 65 sena, b'mod partikolari għal avvenimenti avversi serji (56.3% u 35.3%, rispettivament) u avvenimenti ta' $\geq$ Grad 3 (80.3% u 64.2%, rispettivament), simili għal osservazzjonijiet li saru bil-komparatur tal-kimoterapija.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċewew pembrolizumab fil-vini b'erba' dozi (2 mg/kg bw kull 3 ġimġhat, 10 mg/kg bw kull ġimġachtejn

jew 3 ġimġhat, jew 200 mg kull 3 ġimġhat) fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-linji gwida għall-immuniġġjar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4)

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Il-pulmonite seħhet fi 324 (4.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'143 (1.9%) pazjent, 81 (1.1%) pazjent, 19 (0.2%)-il pazjent u 9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' pulmonite kien 3.9 xhur (firxa: minn jumejn sa 27.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien li damet kien ta' 2.0 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 51.0+ xhur). Il-pulmonite seħhet aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti (8.1%) milli f'pazjenti li ma rċievux radjazzjoni toraċika preċedenti (3.9%). Il-pulmonite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'131 (1.7%) pazjent. Il-pulmonite għaddiet f'196 pazjent, 6 minnhom b'konsegwenzi.

F'pazjenti b'NSCLC, pulmonite seħhet f'230 (6.1%), inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'103 (2.7%), 63 (1.7%), 17 (0.4%) u 10 (0.3%), rispettivament. F'pazjenti b'NSCLC avvanzata lokali jew metastatika, pulmonite seħhet f'8.9% bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti. F'pazjenti b'cHL, l-inċidenza ta' pulmonite (il-Gradi kollha) kellha firxa minn 5.2% sa 10.8% għall-pazjenti b'cHL f'KEYNOTE-087 (n=210) u KEYNOTE-204 (n=148), rispettivament.

Kolite medjata mis-sistema immuni

Kolite seħhet f'158 (2.1%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'49 (0.6%) pazjent, fi 82 (1.1%) pazjent u f'6 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' kolite kien 4.3 xhur (firxa: minn jumejn sa 24.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 1.1 xhur (firxa: minn jum 1 sa 45.2 xhur). Il-kolite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 48 (0.6%) pazjent. Il-kolite għaddiet f'132 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'CRC trattati b'pembrolizumab b'hala monoterapija (n=153), l-inċidenza ta' kolite kienet 6.5% (il-Gradi kollha) b'2.0% ta' Grad 3 u 1.3% ta' Grad 4.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Epatite seħhet fi 80 (1.0%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 12-il (0.2%) pazjent, f'55 (0.7%) pazjent u fi 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan ta' żmien għall-bidu ta' epatite kien 3.5 xhur (firxa: minn 8 ijiem sa 26.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 1.3 xhur (firxa: minn jum 1 sa 29.0+ xhur). L-epatite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'37 (0.5%) pazjent. L-epatite għaddiet f'60 pazjent.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Nefrite seħhet f'37 (0.5%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 11-il (0.1%) pazjent, f'19-il (0.2%) pazjent u f'2 (<0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab b'hala monoterapija. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' nefrite kien 4.2 xhur (firxa: minn 12-il jum sa 21.4 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 3.3 xhur (firxa: minn 6 ijiem sa 28.2+ xhur). In-nefrite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 17-il (0.2%) pazjent. In-nefrite għaddiet f'25 pazjent, 5 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum (n=488), l-inċidenza ta' nefrite kienet ta' 1.4% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 u 0.4% ta' Grad 4.

Endokrinopatiji medjata mis-sistema immuni

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali seħhet f'74 (1.0%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'34 (0.4%), 31 (0.4%) u 4 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali kien 5.4 xhur (firxa: jum 1 sa 23.7 xhur). It-tul ta' żmien medjan ma ntlahaqx (firxa: 3 ijiem sa 40.1+ xhur). Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 13-il (0.2%) pazjent. Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali għaddiet fi 28 pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi.

Ipfosite seħhet fi 52 (0.7%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, jew 4 f'23 (0.3%) pazjent, f'24 (0.3%) pazjent u f'pazjent wiehed (<0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab.

Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipofisite kien 5.9 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 17.7 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 3.6 xhur (firxa: minn 3 jiem sa 48.1+ xhur). L-ipofisite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f' 14-il (0.2%) pazjent. L-ipofisite għaddiet fi 23 pazjent, 8 minnhom b'konsegwenzi.

Ipertirojdiżmu seħh fi 394 (5.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f' 108 (1.4%) pazjenti u f' 9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipertirojdiżmu kien 1.4 xhur (firxa: minn jum 1 sa 23.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam kien 1.6 xhur (firxa: minn 4 ijiem sa 43.1+ xhur). L-ipertirojdiżmu wassal għat-twaqqif ta' pembrolizumab f' 4 (0.1%) pazjenti. L-ipertirojdiżmu għadda fi 326 (82.7%) pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipertirojdiżmu kienet 11.0%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

Ipotirojdiżmu seħh f' 939 (12.3%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f' 687 (9.0%) u 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tal-ipotirojdiżmu kien 3.4 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 25.9 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam ma ntlahaqx (firxa: minn jumejn sa 63.0+ xhur). L-ipotirojdiżmu wassal għat-twaqqif permanenti ta' pembrolizumab f' 6 (0.1%) pazjenti. L-ipotirojdiżmu għadda f' 216-il (23.0%) pazjent, 16 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'cHL (n=389) l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 17%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'HNSCC ittrattati b'pembrolizumab b'hala monoterapija (n=909), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 16.1% (il-Gradi kollha) b'0.3% ta' Grad 3. F'pazjenti b'HNSCC ittrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum u 5-FU (n=276), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 15.2%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti trattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib (n=1 456), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 46.2% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 jew 4. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 18.5%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni seħhew f' 130 (1.7%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 fi 11-il (0.1%) pazjent, f' 103 (1.3%) pazjenti u f' pazjent wiehed (< 0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' reazzjonijiet severi fil-ġilda kien ta' 2.8 xhur (firxa: minn jumejn sa 25.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kien ta' 1.9 xhur (firxa: minn jum 1 sa 47.1+ xhur). Reazzjonijiet severi fil-ġilda wasslu għal twaqqif ta' pembrolizumab fi 18-il (0.2%) pazjent. Reazzjonijiet severi fil-ġilda fiequ fi 95 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN, xi wħud minnhom b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Komplikazzjonijiet ta' HSCT alloġenejku f'cHL

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-013 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 6 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u pazjent 1 irrapporta GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. Żewġ pazjenti kellhom VOD epatika, li waħda minnhom kienet fatali. Pazjent wiehed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mit-32 pazjent f'KEYNOTE-087 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 16-il pazjent irrappurtaw GVHD akuta u 7 pazjenti rrappurtaw GVHD kronika, li tnejn minnhom kienu fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. L-ebda pazjent ma kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-204 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 8 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u 3 pazjenti irrappurtaw GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. Pazjent wiehed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Livell għoli ta' enzimi tal-fwied meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib f'RCC

Fi studju kliniku ta' pazjenti b'RCC li ma kinux ġew ittrattati qabel li kienu qed jirċievu pembrolizumab flimkien ma' axitinib, ġiet osservata inċidenzi oġhla minn dik mistennija ta' żidiet fl-ALT (20%) u fl-AST (13%) ta' Gradi 3 u 4. Il-medjan taż-żmien għall-bidu taż-żieda fl-ALT kien ta' 2.3 xhur (firxa: 7 ijiem sa 19.8 xhur). F'pazjenti b'ALT ≥ 3 darbiet aktar mill-ULN (Gradi 2-4, n=116), l-ALT irkupra għal Gradi 0-1 f'94%. Disgħa u hamsin fil-mija tal-pazjenti b'żieda fl-ALT irċiew kortikosteroidi sistemici. Mill-pazjenti li rkupraw, 92 (84%) reġgħu ngħataw monoterapija b'pembrolizumab (3%) jew b'axitinib (31%) jew bit-tnejn li huma (50%). Minn dawn il-pazjenti, 55% ma reġax kellhom ALT > 3 darbiet aktar mill-ULN, u minn dawk il-pazjenti li reġa' kellhom ALT > 3 darbiet aktar mill-ULN, kollha kemm huma rkupraw. Ma kien hemm l-ebda avvenimenti epatici ta' Grad 5.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' pembrolizumab, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 9.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 7.3% għal tnaqqis fis-sodium, 5.7% għal tnaqqis fl-emoglobina, 4.6% għal żieda fil-glucose, 4.5% għal tnaqqis fil-phosphate, 3.1% għal żieda fl-ALT, 2.9% għal żieda fl-AST, 2.6% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 2.2% għal tnaqqis fil-potassium, 2.1% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.7% għal żieda fil-bilirubin, 1.7% għal tnaqqis fil-plejtlits, 1.7% għal żieda fil-potassium, 1.6% għal żieda fil-calcium, 1.4% għal tnaqqis fl-albumina, 1.3% għal tnaqqis fil-calcium, 1.2% għal żieda fil-kreatinina, 0.8% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 0.8% għal żieda fil-magnesium, 0.6% għal tnaqqis fil-glucose, 0.2% għal tnaqqis fil-magnesium, u 0.2% għal żieda fis-sodium.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija jew CRT, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 37.6% għal tnaqqis fin-newtrofili, 30.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 24.4% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 20.7% għal tnaqqis fl-emoglobina, 12.4% għal tnaqqis fil-plejtlits, 9.3% għal tnaqqis fis-sodium, 7.9% għal tnaqqis fil-potassium, 7.3% għal tnaqqis fil-phosphate, 5.5% għal żieda fil-glucose, 5.1% għal żieda fl-ALT, 4.6% għal żieda fl-AST, 3.5% għal tnaqqis fil-calcium, 3.1% għal żieda fil-bilirubin, 3.0% għal żieda fil-potassium, 3.0% għal żieda fil-kreatinina, 2.4% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 2.3% għal tnaqqis fl-albumina, 1.6% għal żieda fil-calcium, 0.9% għal tnaqqis fil-glucose u 0.4% għal żieda fis-sodium.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 23.0% għal żieda fil-lipase (ma tkejjilx f'pazjenti trattati b'pembrolizumab u axitinib), 12.3% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 11.4% għal tnaqqis fis-sodium, 11.2% għal żieda fl-amylase, 11.2% għal żieda fit-trigliceridi, 10.4% għal żieda fl-ALT, 8.9% għal żieda fl-AST, 7.8% għal żieda fil-glucose, 6.8% għal tnaqqis fil-phosphate, 6.1% għal tnaqqis fil-potassium, 5.1% għal żieda fil-potassium, 4.5% għal żieda fil-kolesterol, 4.4% għal żieda fil-kreatinina, 4.2% għal tnaqqis fl-emoglobina, 4.0% għal tnaqqis fin-newtrofili, 3.1% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 3.0% għal tnaqqis fil-platelets, 2.8% għal żieda fil-bilirubin, 2.2% għal tnaqqis fil-calcium, 2.2% għal żieda fil-magnesium, 1.7% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 1.5% għal tnaqqis fil-magnesium, 1.5% għal żieda fl-INR tal-prothrombin, 1.4% għal tnaqqis fil-glucose, 1.2% għal tnaqqis fl-albumina, 1.0% għal żieda fil-calcium, 0.4% għal żieda fis-sodium, u 0.1% għal żieda fl-emoglobina.

Immunogenicità

Fi studju kliniku f'pazjenti ttrattati b'għoti taht il-gilda ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni 790 mg kull 6 ġimgħat jew għoti fil-vini ta' pembrolizumab 400 mg kull 6 ġimgħat, b'tul ta' żmien medjan tat-trattament fuq pembrolizumab taht il-gilda li jaqbeż 6 xhur (medda: jum 1 sa 12.5 xhur), 1.4% (3/211) tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra pembrolizumab li jfġggu minhabba t-trattament u 0.5% (1/211) żviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw. Fil-fergħa ta' pembrolizumab fil-vini, 0.9% (1/114) tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra pembrolizumab li jfġggu minhabba t-trattament u 0% (0/114) żviluppaw antikorpi newtralizzanti. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' bidla fil-profil farmakokinetiku jew ta' sigurtà bl-iżvilupp tal-antikorp li jintrabat jew li jinnewtralizza kontra

pembrolizumab. Il-profil tal-immunogeniċità ta' pembrolizumab ta' pembrolizumab taht il-ġilda kien konsistenti mal-profil tal-immunogeniċità magħruf ta' pembrolizumab fil-vini.

L-okkorrenza ta' antikorpi kontra berahyaluronidase alfa rikombinanti li jfjggu minhabba t-trattament kienet 1.5% (3/194) b'valuri tat-titru baxxi rrappurtati għat-tliet individwi kollha u l-ebda konċentrazzjoni sistemika identifikabbli ta' berahyaluronidase alfa rikombinanti. Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra berahyaluronidase alfa rikombinanti wara t-trattament b'pembrolizumab taht il-ġilda mhuwix magħruf.

Popolazzjoni pedjatrika

Formulazzjoni għal taht il-ġilda

Is-sigurtà ta' pembrolizumab soluzzjoni għall-injezzjoni f'pazjenti pedjatriċi ma gietx determinata fi studji kliniċi.

Formulazzjoni fil-vini

Is-sigurtà ta' pembrolizumab bħala monoterapija giet evalwata f'161 pazjent pedjatriku b'età minn 9 xhur sa 17-il sena b'melanoma avanzata, limfoma jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avanzati, li rkadew jew ma rrispondewx għat-trattament bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat fl-istudju ta' Fażi I/II KEYNOTE-051. Il-popolazzjoni b'cHL (n=22) kienet tinkludi pazjenti b'età minn 11 sa 17-il sena. Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi b'mod ġenerali kien simili għal dak li deher f'adulti ttrattati b'pembrolizumab. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrappurtati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriċi) kienu deni (33%), rimettar (30%), uġiġħ ta' ras (26%), uġiġħ fl-addome (22%), anemija (21%) soġħla (21%) u stitikezza (20%). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. Sitta u sebghin (47.2%) pazjent kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Gradi 3 sa 5 li minnhom 5 (3.1%) pazjenti kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar li wasslet għall-mewt. Il-frekwenzi huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina kollha li ġew rrappurtati, irrispettivament mill-istima tal-kawża tal-investigatur. *Data* dwar sigurtà fit-tul għal pembrolizumab f'adolesxenti b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC u III trattati fl-ambjent ta' trattament addizzjonali mhijiex disponibbli bħalissa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'pembrolizumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għadhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament xieraq għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' PD-1/PDL-1 (Proteina ta' mewt programmata taċ-ċellula 1/ligand ta' mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF02

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fih is-sustanza attiva pembrolizumab li tipprovdi l-effett terapewtiku ta' dan il-prodott medicinali u berahyaluronidase alfa rikombinanti (varjant ta' hyaluronidase PH20 uman), enzima li tkisser hyaluronan temporanjament u lokalment. Hyaluronan huwa polisakkarid li jinsab fil-matriċi ekstraċellulari tat-tessut ta' taht il-ġilda. L-attività ta'

berahyaluronidase alfa rikombinanti tirriżulta f' dispersjoni u permeazzjoni ikbar, li jiffaċilita t-twassil ta' prodotti mediċinali li jingħataw f' daqqa taht il-ġilda.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

KEYTRUDA huwa antikorp monoklonali umanizzat li jintrabat mar-riċettur ta' mewt ipprogrammata taċ-ċellula 1 (PD-1 - *programmed cell death-1*) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-*ligands* PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regolatur negattiv tal-attività taċ-ċellula T li ntweri li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni taċ-ċellula T. KEYTRUDA jżid il-qawwa tar-risponsi taċ-ċellula T, inkluż risponsi kontra t-tumur, billi jimblokka PD-1 milli jintrabat ma' PD-L1 u PD-L2, li huma espressi f' ċelluli li jipprezentaw l-antiġen u jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur.

L-effett antiaġiogeniku ta' lenvatinib (multi-TKI) flimkien mal-effett stimulatorju tas-sistema immuni ta' pembrolizumab (anti-PD-1) iwassal għal mikroambjent ta' tumor b'attivazzjoni akbar ta' ċelluli T biex jgħin sabiex tingheleb reżistenza primarja u akkwiziżta għal immunoterapija u tista' ttejjeb ir-risponsi tat-tumor meta mqabbla ma' kull wiehed miż-żewġ trattamenti waħedhom. F'mudelli ta' ġrieden qabel l-istudji kliniċi, inibituri ta' PD-1 flimkien ma' TKI urew attività mtejba kontra t-tumor meta mqabbla ma' kwalunkwe waħda mis-sustanzi użata waħedha.

Effikaċja klinika u sigurtà

Dożi ta' pembrolizumab fil-vini ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn ġew evalwati fl-istudji kliniċi ta' melanoma jew ta' NSCLC li kienet ġiet ittrattata qabel. Abbażi ta' mudellar u simulazzjoni tar-relazzjonijiet bejn id-doża/l-esponiment għall-effikaċja u s-sigurtà ta' pembrolizumab, ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti b'mod kliniku fl-effikaċja jew fis-sigurtà fost id-dożi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat, 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 400 mg kull 6 ġimgħat għal pembrolizumab fil-vini fl-iskedi ta' dożaġġ approvati.

L-esponimenti minn dożi ta' 790 mg ta' pembrolizumab taht il-ġilda kull 6 ġimgħat jew 395 mg kull 3 ġimgħat huma fi hdan il-medda ta' esponimenti minn dożi ta' pembrolizumab fil-vini.

Formulazzjoni għal taht il-ġilda

Studju MK-3475A-D77

Studju MK-3475A-D77 kien studju b'għażla arbitrarja, b'hafna ċentri, open-label, ikkontrollat b'mod attiv imwettaq biex iqabbel pembrolizumab taht il-ġilda ma' pembrolizumab fil-vini, it-tnejn flimkien ma' kimoterapija, f'pazjenti b'NSCLC metastatika, skwamuża jew mhux skwamuża li ma kinux irċewew trattament sistematiku preċedenti għal NSCLC metastatika u li fihom ma kien hemm l-ebda aberrazzjoni tat-tumor ġenomiku EGFR, ALK jew ROS1. Studju MK-3475A-D77 kien imfassal biex jevalwa n-nuqqas ta' inferjorità tal-AUC_{0-6ġimgħat} ta' Ċiklu 1 ta' pembrolizumab ibbażat fuq il-mudell u s-C_{trough} ta' pembrolizumab fl-Istat Fiss (Ċiklu 3) taht il-ġilda meta mqabbel ma' pembrolizumab fil-vini (punt finali primarju). Il-punti finali sekondarji inkludew ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) u s-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS, *progression-free survival*) kif ivvalutat minn analiżi ċentrali indipendenti blinded (BICR, *blinded independent central review*) bl-użu tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi ([RECIST], verżjoni 1.1), u sopravivenza globali (OS, *overall survival*).

Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jehtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċewew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgħa ta' qabel ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata mill-istat ta' eżekuzzjoni tal-ECOG (0 vs. 1), l-istoloġija (skwamuża vs. mhux skwamuża), PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥ 50%), u r-reġjun ġeografiku (l-Asja tal-Punent vs. l-Amerka ta' Fuq/l-Ewropa tal-Punent/l-Awstralja/New Zealand vs. / il-Bqija tad-Dinja).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu jew pembrolizumab 790 mg taht il-ġilda kull 6 ġimgħat b'żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbażi ta' platinum jew pembrolizumab 400 mg fil-vini kull 6 ġimgħat b'żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbażi ta' platinum. L-iskedi tal-kimoterapija bbażata fuq l-istoloġija huma kif ġej:

- NSCLC mhux skwamuża: pemetrexed 500 mg/m² u kimoterapija bil-platinum (cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min) fil-vini kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli, segwit minn pemetrexed 500 mg/m² fil-vini kull 3 ġimgħat.
- NSCLC skwamuża: carboplatin AUC 6 mg/mL/min u taxane (paclitaxel 200 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum jew nab-paclitaxel 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum) fil-vini kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.

It-trattament b'pembrolizumab taħt il-ġilda jew pembrolizumab fil-vini kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 18-il ċiklu (madwar 24 xahar). It-trattament b'pembrolizumab taħt il-ġilda jew pembrolizumab fil-vini jista' jerga' jinbada għal progressjoni sussegwenti tal-marda u jingħata għal sa 9 ċikli addizzjonali (madwar sena). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat sa Ġimgħa 18, kull 9 ġimgħat sa Ġimgħa 45 u kull 12-il ġimgħa wara dan.

Fost it-377 pazjent fi Studju MK-3475A-D77 (251 pazjent fil-fergħa ta' pembrolizumab taħt il-ġilda u 126 pazjent fil-fergħa ta' pembrolizumab fil-vini), il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 65 sena (medda: 37 sa 87); 53% b'età ta' 65 sena jew aktar u 14% b'età ta' 75 jew iktar; 71% irġiel; 63% Bojod, 29% Asjatiċi, 3% Suwed, 4% Multirazzjali; 31% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; 35% u 65% bi stat ta' eżekuzzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Dsatax fil-mija kellhom PD-L1 TPS ≥ 50%; 34% kellhom tumuri b'istoloġija skwamuża u 66% kellhom tumuri b'istoloġija mhux skwamuża; 9% bi storja ta' metastasi tal-moħħ.

Il-hin medjan li kien hemm bżonn biex jingħata pembrolizumab 790 mg taħt il-ġilda kien 2 minuti (medda: minuta 1 sa 12-il minuta).

Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 8.6 xahar (medda: 0.2-16.4 xhur). Tabella 3 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja sekondarji.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja fi Studju MK-3475A-D77

Punt finali	Pembrolizumab taħt il-Ġilda + Żewġ Kimoterapiji b'Wahda Minnhom Abbażi ta' Platinum n=251	Pembrolizumab fil-Vini + Żewġ Kimoterapiji b'Wahda Minnhom Abbażi ta' Platinum n=126
Rata ta' rispons oġġettiv*		
ORR [†] % (CI ta' 95%)	45.4% (39.1, 51.8)	42.1% (33.3, 51.2)
Differenza fl-ORR [‡] (CI ta' 95%)	3.5% (-7.0, 13.7)	

* Analizijiet deskrittivi

[†] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

[‡] SC nieqes fergħa IV; abbażi tal-metodu Miettinen and Nurminen stratifikat

Formulazzjoni fil-vini

Melanoma

KEYNOTE-006: Studju kkontrollat f'pazjenti b'melanoma li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-006, studju b'ħafna ċentri, ikkontrollat, ta' Fażi III fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' melanoma avanzata f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu ipilimumab. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn (n=279) jew kull 3 ġimgħat (n=277) jew ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=278). Il-pazjenti b'melanoma bil-mutazzjoni V600E ta' BRAF ma kinux jeħtieġu li jkunu ngħataw terapija ta' inibizzjoni għal BRAF qabel.

Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda giet ikkonfermata. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sal-Ġimgħa 48, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Mit-834 pazjent, 60% kienu rġiel, 44% kellhom ≥ 65 sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 18-89]) u 98% kienu bojod. Hamsa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom stadju M1c, 9% kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ, 66% ma kienu ħadu l-ebda terapija qabel u 34% kienu ħadu terapija waħda qabel. Wieħed u tletin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 69% kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 32% kellhom livell għoli ta' LDH. Mutazzjonijiet BRAF kienu rrappurtati fi 302 (36%) pazjenti. Fost pazjenti b'tumuri b'mutazzjoni BRAF, 139 (46%) kienu ttrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu PFS kif stmat permezz tar-reviżjoni tal-Analiżi Integrata ta' Radjulogija u Onkologija [IRO - *Integrated Radiology and Oncology Assessment*] bl-użu ta' RECIST 1.1 u OS. Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kienu ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin tal-effikaċja f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel fl-analiżi finali li saret wara minimu ta' 21 xahar ta' segwitu. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali qed jintwerew f'Figuri 1 u 2.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-006

Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn n=279	Ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=278
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	Ma ntlaħaqx (24, NA)	Ma ntlaħaqx (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
L-aħjar rispons ogġettiv			
ORR % (CI ta' 95%)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Rispons shih	13%	12%	5%
Rispons parzjali	23%	25%	8%
Tul ta' żmien tar-rispons[‡]			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlaħaqx (2.0, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.8, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.1+, 23.8+)
% li għadu għaddej wara 18-il xahar	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

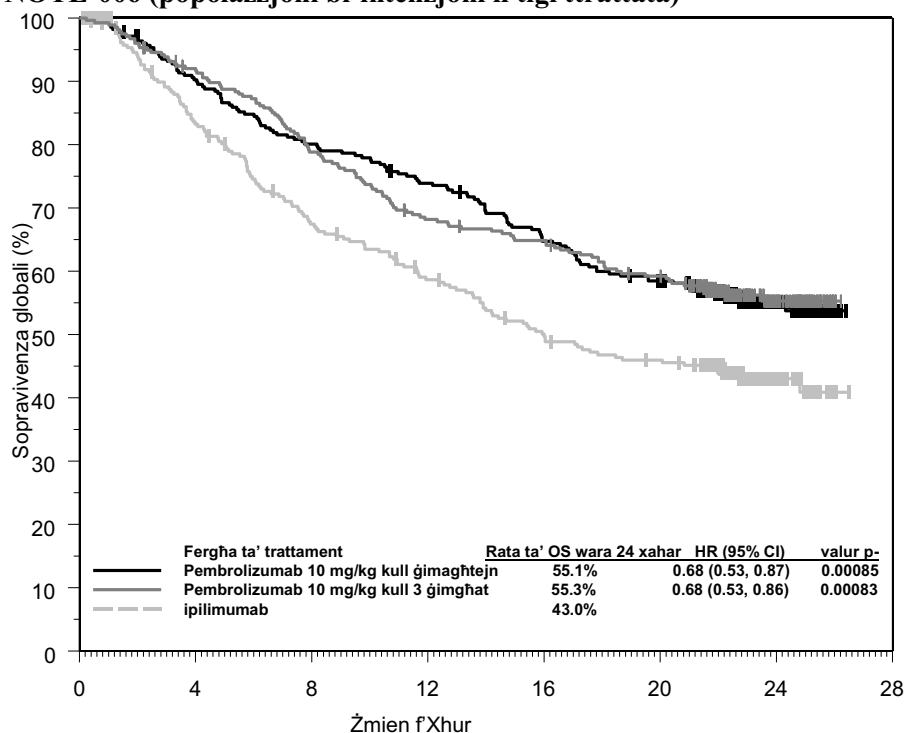
[†] Abbażi tat-test log rank stratifikat

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[§] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NA = mhux disponibbli (not available)

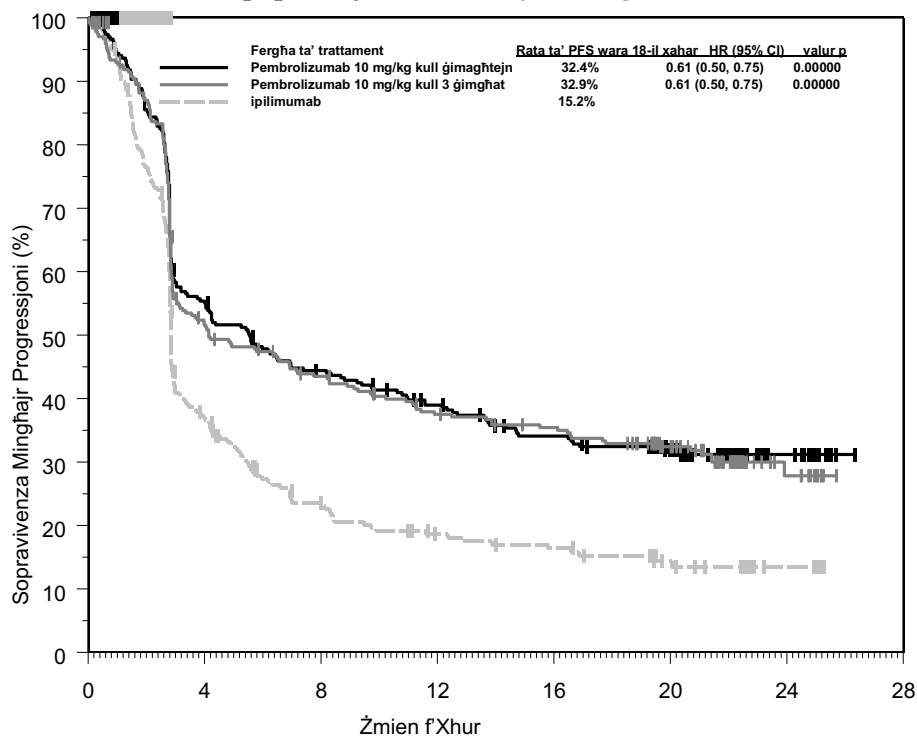
Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimghat:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimghat:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Studju kkontrollat f'pazjenti b' melanoma li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-002, studju b'hafna ċentri, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollat għat-trattament ta' melanoma avvanzata f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel u jekk pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur ta' BRAF jew MEK. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 (n=180) jew 10 mg/kg bw (n=181) kull 3 ġimghat jew kimoterapija (n=179; inkluż dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel, jew carboplatin+paclitaxel). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew dawk li kienu qed jirċievu immunosoppressjoni; kriterji oħra ta' esklużjoni kienu storja ta' reazzjonijiet avversi severi jew ta' periklu għall-ħajja medjati mis-sistema immuni minn trattament b'ipilimumab, ddefinita bħala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun tehtieg trattament b'kortikosteroidi (> 10 mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgha; reazzjonijiet avversi ta' $\geq$ Grad 2 li jkunu għadhom għaddejjin minn trattament preċedenti b'ipilimumab; sensittività eċċessiva severa preċedenti għal antikorpi monoklonali oħra; storja ta' pulmonite jew mard tal-interstizzju tal-pulmun; HIV, infezzjoni b'epatite B jew epatite C u Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2 .

Il-pazjenti kienu ttrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm kienet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Stima tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgha, imbagħad kull 6 ġimghat sal-Ġimgha 48, segwita minn kull 12-il ġimgha minn hemm'il quddiem. Il-pazjenti fuq il-kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda identifikata b'mod indipendenti wara l-ewwel stima skedata tal-marda setgħu jaqilbu u jibdew jirċievu 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimghat b'tali mod li la l-investigatur u lanqas il-pazjent ma kienu jafu liema doża kienet qed tingħata.

Mill-540 pazjent, 61% kienu rġiel, 43% kellhom ≥ 65 sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 15-89]) u 98% kienu bojod. Tnejn u tmenin fil-mija kellhom l-stadju M1c, 73% kienu diġà ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemici għal melanoma avvanzata u 32% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Ħamsa u erbgħin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 40% kellhom LDH għoli u 23% kellhom tumor b'mutazzjoni BRAF.

Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja primarja kienu PFS kif stmat permezz tal-IRO bl-użu ta' RECIST, verżjoni 1.1 u OS. Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja sekondarja kienu l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 5 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin ta' effikaċja fl-analiżi finali f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 3. Il-fergħat ta' pembrolizumab kienu t-tnejn superjuri għall-kimoterapija għal PFS, u ma kien hemm l-ebda differenza bejn id-doži ta' pembrolizumab. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li ma kinitx agġustata għall-effetti li jistgħu ifixxlu wara li saret il-bidla minn trattament għal ieħor. Mill-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-fergħa ta' kimoterapija, 55% qalbu fuq u sussegwentement irċiew trattament b'pembrolizumab.

Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-002

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=181	Kimoterapija n=179
PFS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valur p [†]	0.1173	0.0106 [‡]	---
Medjan f'xhur (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
L-aħjar rispons ogġettiv			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Rispons shiħ	3%	7%	0%
Rispons parzjali	19%	20%	5%
Tul taż-żmien tar-rispons[§]			
Medjan f'xhur (firxa)	22.8 (1.4+, 25.3+)	Ma ntlahaqx (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% li għadu għaddej wara 12-il xahar	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

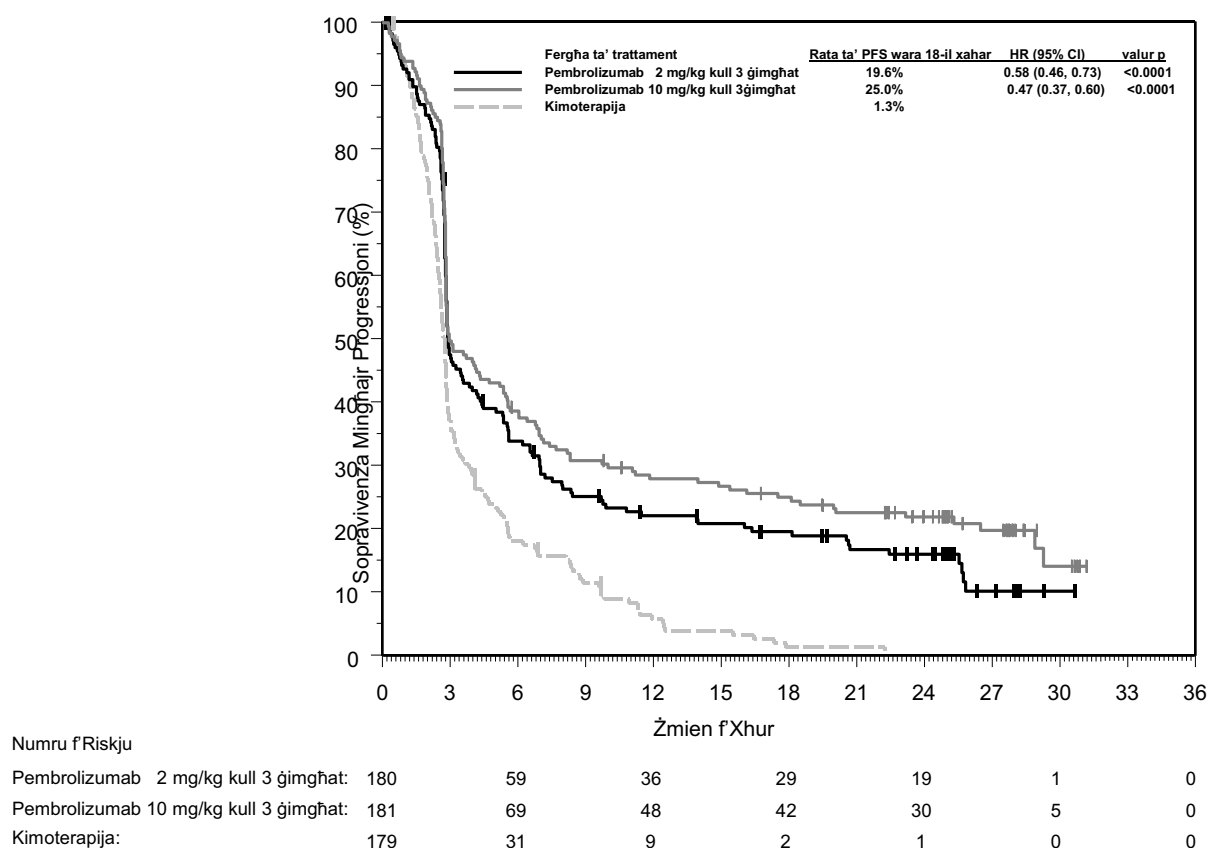
[†] Abbażi tat-test log rank stratifikat

[‡] Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multipliċità

[§] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shiħ jew parzjali ikkonfermat mill-analizi finali

[¶] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-002 (popolazzjoni bil-intenzjoni li tiġi trattata)



KEYNOTE-001: Studju f'pazjenti b'melanoma li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab f'pazjenti b'melanoma avvanzata ġew investigati wkoll fi studju mhux ikkontrollat, KEYNOTE-001, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża. L-effikaċja giet iġġenerata għal 276 pazjent minn żewġ koorti ddefiniti minn qabel, wieħed li kien jinkludi pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel (u jekk kienu pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur BRAF jew MEK) u l-iehor li kien jinkludi pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda tħallaw jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jixbhu lil dawk ta' KEYNOTE-002.

Mid-89 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li kienu ttrattati b'ipilimumab qabel, 53% kienu rġiel, 33% kellhom età ta' ≥ 65 sena u l-medjan tal-età kien 59 sena (firxa: minn 18-88). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief tnejn. Erbgħa u tmenin fil-mija kellhom l-istadju M1c u 8% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Sebghin fil-mija kienu ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemiki preċendenti għal melanoma avvanzata u 35% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu rappurtati fi 13% tal-popolazzjoni tal-istudju. Il-pazjenti kollha b'tumori bil-mutazzjoni BRAF kienu ġew ittrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Mill-51 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel, 63% kienu rġiel, 35% kellhom età ta' ≥ 65 sena u l-medjan tal-età kien 60 sena (firxa: minn 35-80). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief wieħed. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom l-istadju M1c u 2% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Hamsa u erbgħin fil-mija ma kienu ħadu l-ebda terapija għal melanoma avvanzata qabel. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu

rrappurtati f'20 (39%) pazjent. Fost il-pazjenti b'tumuri b'mutazzjoni BRAF, 10 (50%) kienu ġew ittrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżura tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn reviżjoni indipendenti bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu r-rata ta' kontroll tal-marda (DCR - *disease control rate*; inkluż rispons shih, rispons parzjali u mard stabbli), tul taż-żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons tat-tumur ġie stmat f'intervalli ta' 12-il ġimgħa. Tabella 6 tagħti l-miżuri ewlenin ta' effikaċja fil-qosor f'pazjenti li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, li rċewew pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw abbażi ta' żmien minimu ta' segwitu ta' 30 xahar għall-pazjenti kollha.

Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-001

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat f'pazjenti li kienu ġew trattati b'ipilimumab qabel n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel n=51
L-Ahjar Rispons Ogġettiv* permezz ta' IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Rispons shih	7%	12%
Rispons parzjali	19%	24%
Rata ta' kontroll tal-marda %‡	48%	49%
Tul ta' żmien tar-rispons§		
Medjan f'xhur (firxa)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% għadu għaddej wara 24 xahar¶	75%	71%
PFS		
Medjan f'xhur (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar	34%	38%
OS		
Medjan f'xhur (95% CI)	18.9 (11, mhux disponibbli)	28.0 (14, mhux disponibbli)
Rata ta' OS wara 24 xahar	44%	56%

* Jinkludi pazjenti mingħajr mard li jista' jitkejjel, permezz ta' radjologija indipendenti, fil-linja bażi

† IRO = Stima radjologika u ta' onkologista integrata bl-użu ta' RECIST 1.1

‡ Ibbażata fuq l-ahjar rispons ta' mard stabbli jew ahjar

§ Ibbażat fuq pazjenti b'rispons ikkonfermat permezz ta' reviżjoni indipendenti, li beda mid-data li fiha r-rispons ġie ddokumentat għall-ewwel darba; n= 23 għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel; n=18 għal pazjenti li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Ir-riżultati għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=84) qabel u dawk li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=52) li rċewew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimgħat kienu jixbhu dawk li deheru f'pazjenti li rċewew 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimgħat.

Analizi ta' sottopopolazzjoni

L-istat ta' mutazzjoni BRAF f'melanoma

Bħala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=414; 77%) jew b'mutazzjoni fi BRAF li ħadu trattament għal BRAF qabel (n=126; 23%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 7.

Tabella 7: Riżutati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f'KEYNOTE-002

	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=136)	Kimoterapija (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=44)	Kimoterapija (n=42)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.50 (0.39, 0.66)	---	0.79 (0.50, 1.25)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.78 (0.58, 1.04)	---	1.07 (0.64, 1.78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bħala parti mill-analiżi finali saret analiżi ta' sottogrupp ta' KEYNOTE-006 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=525; 63%), bil-mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF (n=163; 20%) u bil-mutazzjoni fi BRAF bi trattament għal BRAF qabel (n=139; 17%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 8.

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f' KEYNOTE-006

	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=52)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	---	0.52 (0.35, 0.78)	---	0.76 (0.51, 1.14)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.68 (0.52, 0.88)	---	0.70 (0.40, 1.22)	---	0.66 (0.41, 1.04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

L-istat ta' PD-L1 f' melanoma

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f' pazjenti li kienu pozzittivi ghal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1 $f \geq 1\%$ tač-ċelluli tat-tumur u ċ-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbli mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur – puntegg MEL) vs. negattivi ghal PD-L1. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata b'mod retrospettiv permezz ta' assaġġ immunoistokimiku (IHC) bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1. Fost il-pazjenti li setghu jiġu vvalutati ghal espressjoni ta' PD-L1 (79%), 69% (n=294) kienu pozzittivi ghal PD-L1 u 31% (n=134) kienu negattivi ghal PD-L1. Tabella 9 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

Tabella 9: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-002

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija
	pozzittivi ghal PD-L1		negattivi ghal PD-L1	
Proporzjon ta' periklu ghal PFS* (95% CI)	0.55 (0.40, 0.76)	---	0.81 (0.50, 1.31)	---
Proporzjon ta' periklu ghal OS* (95% CI)	0.90 (0.63, 1.28)	---	1.18 (0.70, 1.99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbli mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-006 f' pazjenti li kienu pozzittivi ghal PD-L1 (n=671; 80%) vs. negattivi ghal PD-L1 (n=150; 18%). Fost il-pazjenti li setghu jiġu vvalutati ghal espressjoni ta' PD-L1 (98%), 82% kienu pozzittivi ghal PD-L1 u 18% kienu negattivi ghal PD-L1. Tabella 10 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

Tabella 10: Ir-riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-006

Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab
	pozzittivi ghal PD-L1		negattivi ghal PD-L1	
Proporzjon ta' periklu ghal PFS* (95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	---	0.87 (0.58, 1.30)	---
Proporzjon ta' periklu ghal OS* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	---	0.76 (0.48, 1.19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbli ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Melanoma fl-ġhajnejn

F'20 individwu b'melanoma fl-ġhajnejn li ġew inklużi f'KEYNOTE-001, ma ġew irrappurtati l-ebda risponsi oġġettivi; marda stabbli giet irrappurtata f'6 pazjenti.

KEYNOTE-716: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet evalwata f'KEYNOTE-716, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b'operazzjoni. Total ta' 976 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimghat (jew id-doża pedjatrika [età ta' 12 sa 17-il sena] ta' 2 mg/kg minn ġol-vini [sa massimu ta' 200 mg] kull tliet ġimghat) (n=487) jew placebo (n=489), sa sena jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata bl-istadju T tat-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer,

AJCC). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni jew melanoma fil-mukuża jew fl-ghajn ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievew terapija preċedenti għal melanoma ħlief operazzjoni ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull sitt xhur mill-ghażla arbitrarja sar-4^a sena, imbagħad darba fis-sena 5 mill-ghażla arbitrarja jew sakemm kien hemm rikorrenza, skont liema minnhom seħħet l-ewwel.

Fost id-976 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: medjan tal-età ta' 61 sena (firxa: 16-87; 39% b'età ta' 65 sena jew aktar; 2 pazjenti adolexxenti [wieħed/waħda f'kull grupp ta' trattament]); 60% irġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (93%) u 1 (7%). Erba' u sittin fil-mija kellhom Stadju IIB u 35% kellhom Stadju IIC.

Il-kejl tar-rizultat tal-effikaċja primarja kien sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, recurrence-free survival) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha, fejn RFS kien definit bħala ż-żmien bejn id-data tal-ghażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbagħda) jew mewt, skont liema seħħet l-ewwel. Il-kejl tar-rizultati sekondarji kienu sopravivenza mingħajr metastasi imbagħda (DMFS, distant metastasis-free survival) u OS fil-popolazzjoni kollha. OS ma kienx stmat b'mod formali fiż-żmien ta' din l-analiżi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'RFS (HR 0.65; 95% CI 0.46, 0.92; valur p = 0.00658) għal pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Rizultati rrapportati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal RFS b'segwitu medjan ta' 20.5 xhur huma mqassra f'Tabella 11. Rizultati aġġornati ta' RFS b'segwitu medjan ta' 38.5 xhar kienu konsistenti mal-analiżi finali għal pazjenti RFS magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo (HR 0.62; 95% CI 0.49, 0.79) (ara Figura 4). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fid-DMFS (HR 0.64; 95% CI 0.47, 0.88; Valur p = 0.00292) għall-pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel wara medjan ta' segwitu ta' 26.9 xhar. Ir-rizultati rrapportati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal DMFS wara żmien medjan ta' segwitu ta' 38.5 xhar huma mqassra f'Tabella 11 u Figura 5.

Tabella 11: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-716

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=487	Plaċebo n=489
RFS		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	72 (15%)	115 (24%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (29.9, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.61 (0.45, 0.82)	
Valur p (log-rank stratifikat)†	0.00046	
DMFS		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	74 (15.2%)	119 (24.3%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu * (95% CI)	0.59 (0.44, 0.79)	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

[†] Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont l-istadju T tat-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

NR (*not reached*) = ma ntlahaqx

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr rikorrenza skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

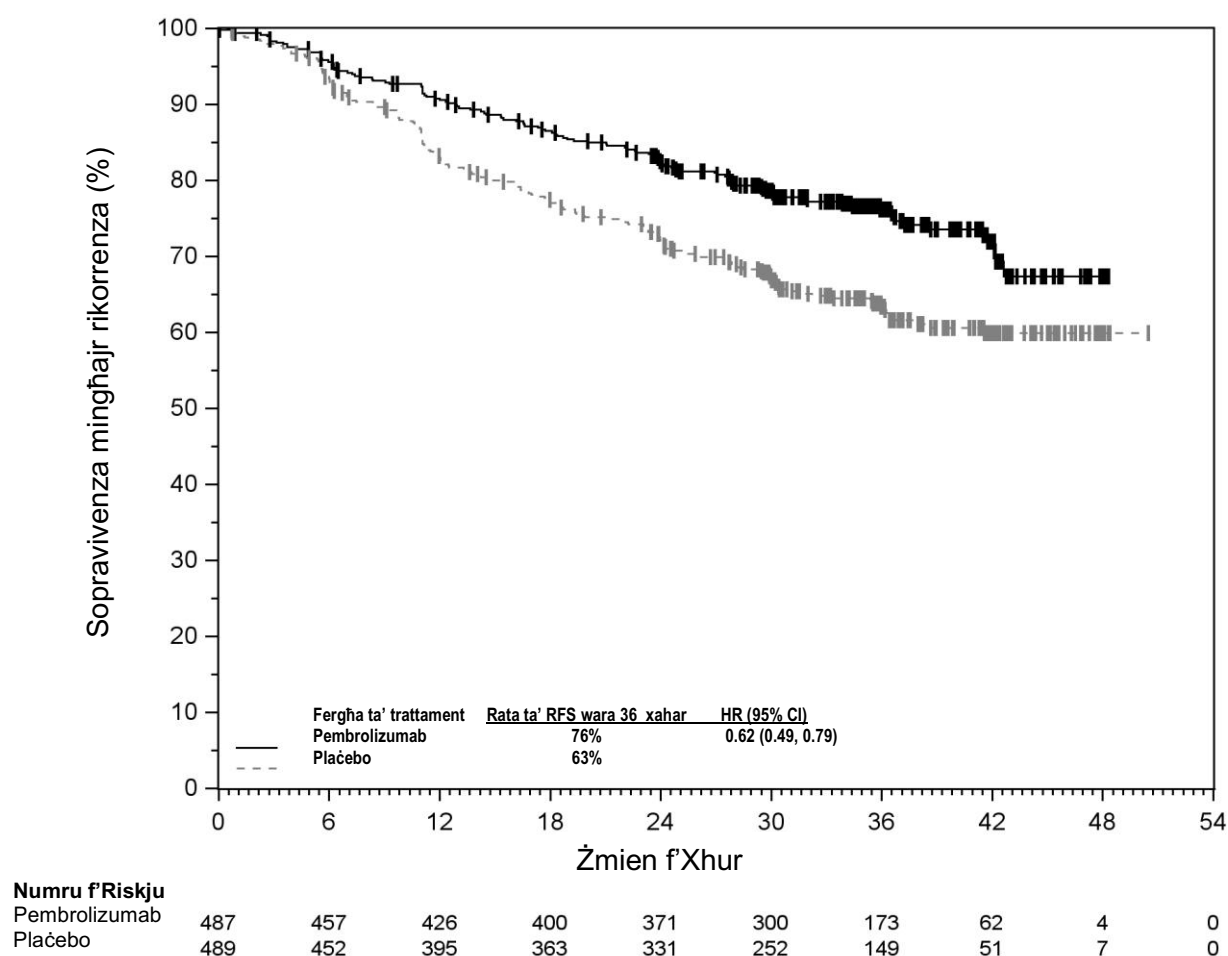
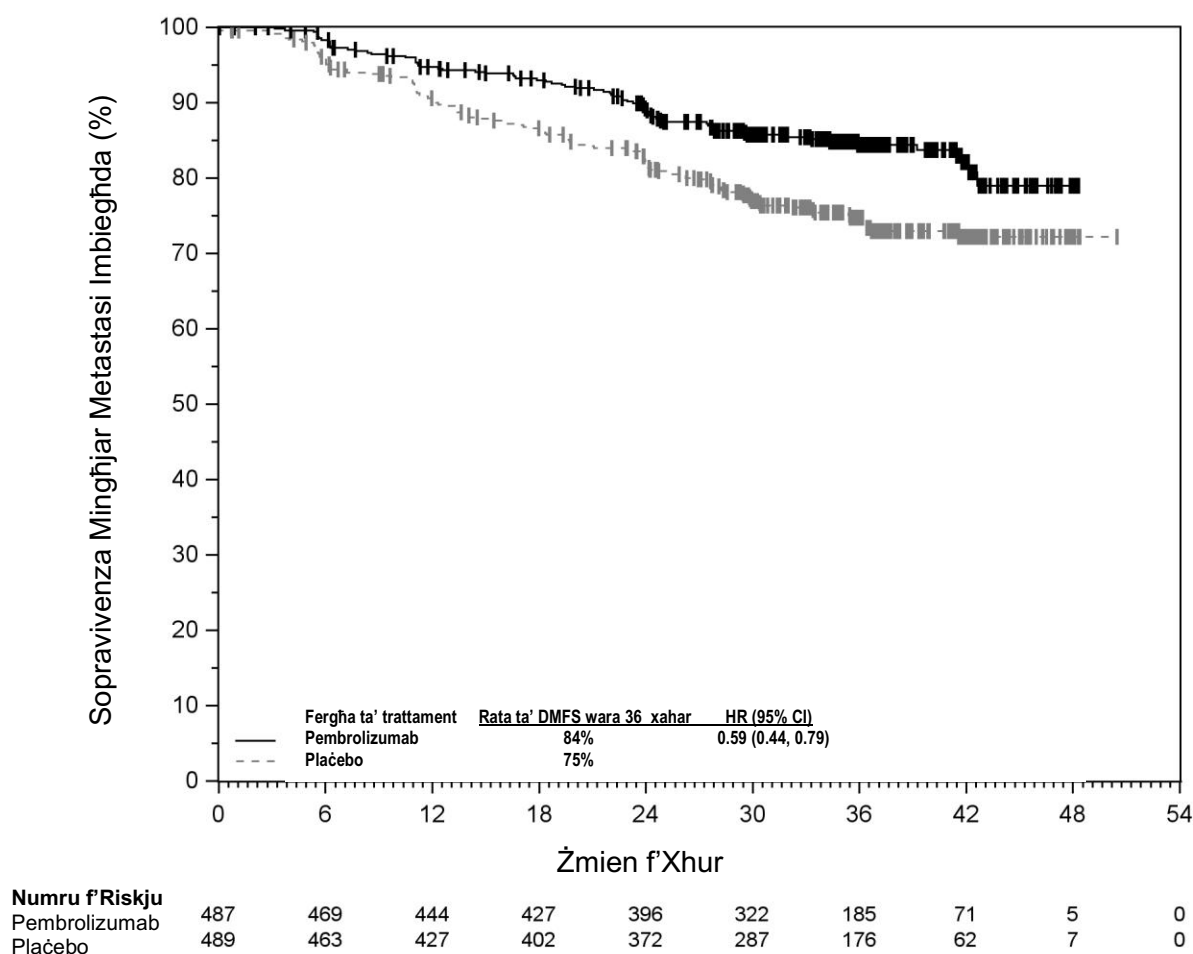


Figura 5: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr metastasi imbiegħda skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



KEYNOTE-054: Studju kkontrollat bi plaċebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma ta' Stadju III mneħħija kompletament b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet iwwalutata f'KEYNOTE-054, studju arbitrarju, b'hafna ċentri kkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'melanoma fl-istadju IIIA (> 1 mm ta' metastasi fl-għoqiedi tal-limfa), IIIB jew IIIC mneħħija kompletament b'operazzjoni. Total ta' 1 019-il pazjent adult intaġġlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimgħat (n=514) jew plaċebo (n=505), sa sena sakemm il-marda feġġet mill-ġdid jew kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istadju (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi vs. IIIC ≥ 4 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u r-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq, il-pajjiżi Ewropej, l-Awstralja u pajjiżi l-oħra kif innominati) tas-7^a edizzjoni tal-AJCC. Il-pazjenti kellha tkun saritilhom dissezzjoni tal-għoqda tal-limfa, u jekk indikat, radjoterapija fi żmien 13-il ġimgħa qabel jinbeda t-trattament. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni jew b'melanoma fil-mukwi jew okulari ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievu terapija preċedenti għal melanoma hlief operazzjoni jew interferon għal melanomi primarji hoxnin mingħajr xhieda ta' involviment tal-għoqiedi tal-limfa ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgħa wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sentejn, imbagħd kull 6 xhur mis-sin 3 sa 5, u imbagħd kull sena.

Fost l-1 019-il pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 54 sena (25% kellhom 65 sena jew aktar); 62% kienu rġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (94%) u 1 (6%). Sittax fil-mija kellhom stadju IIIA; 46% kellhom stadju IIIB; 18% kellhom stadju IIIC (1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u 20% kellhom stadju IIIC (≥ 4 għoqiedi tal-limfa pożittivi); 50% kienu pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600 u 44% kellhom BRAF li jinsab fin-natura. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata retrospettivament permezz ta' assaġġ IHC bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1; 84% tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1 $f \geq 1\%$ tat-tumur u tač-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbla mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur). L-istess sistema ta' punteġġ intużat għal melanoma metastatika (punteġġ MEL).

Il-miżuri tar-rizultati tal-effikaċja primarja kienu s-sopravivenza mingħajr rikorrenza RFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1, fejn RFS kien iddefinit bħala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbegħda) jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel. Il-miżuri tar-rizultati tal-effikaċja sekondarja kienu DMFS u OS fil-popolazzjoni shiħa u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1. L-OS ma ġiex stmat b'mod formali fiż-żmien ta' dawn l-analizi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-RFS (HR 0.57; 98.4% CI 0.43, 0.74; Valur $p < 0.0001$) għall-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analizi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Rizultati aġġornati ta' effikaċja b'segwitu medjan ta' 45.5 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 12 u Figuri 6 u 7.

Tabella 12: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-054

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=514	Plaċebo n=505
RFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	203 (40%)	288 (57%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	21.4 (16.3, 27.0)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.59 (0.49, 0.70)	
DMFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	173 (34%)	245 (49%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	40.0 (27.7, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valur p (log-rank stratifikat)	< 0.0001	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox
NR (not reached) = Ma ntlahaqx

Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr rikorrenza skont il-fergha tat-trattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi ttratata)

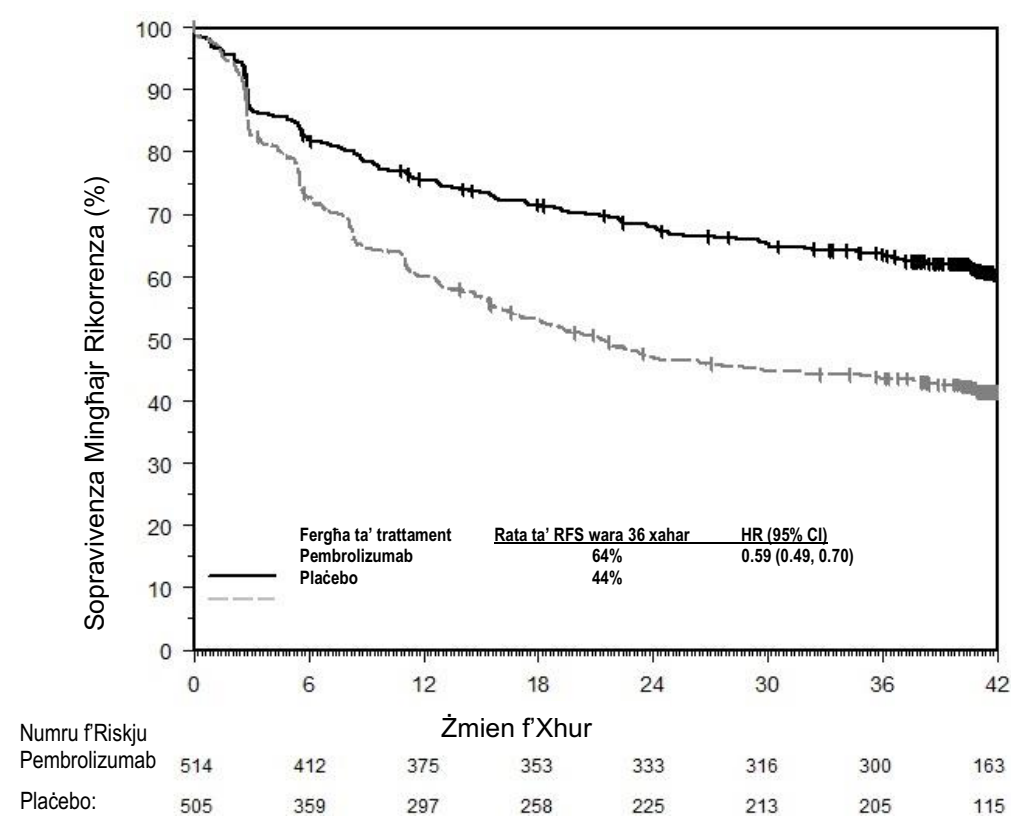
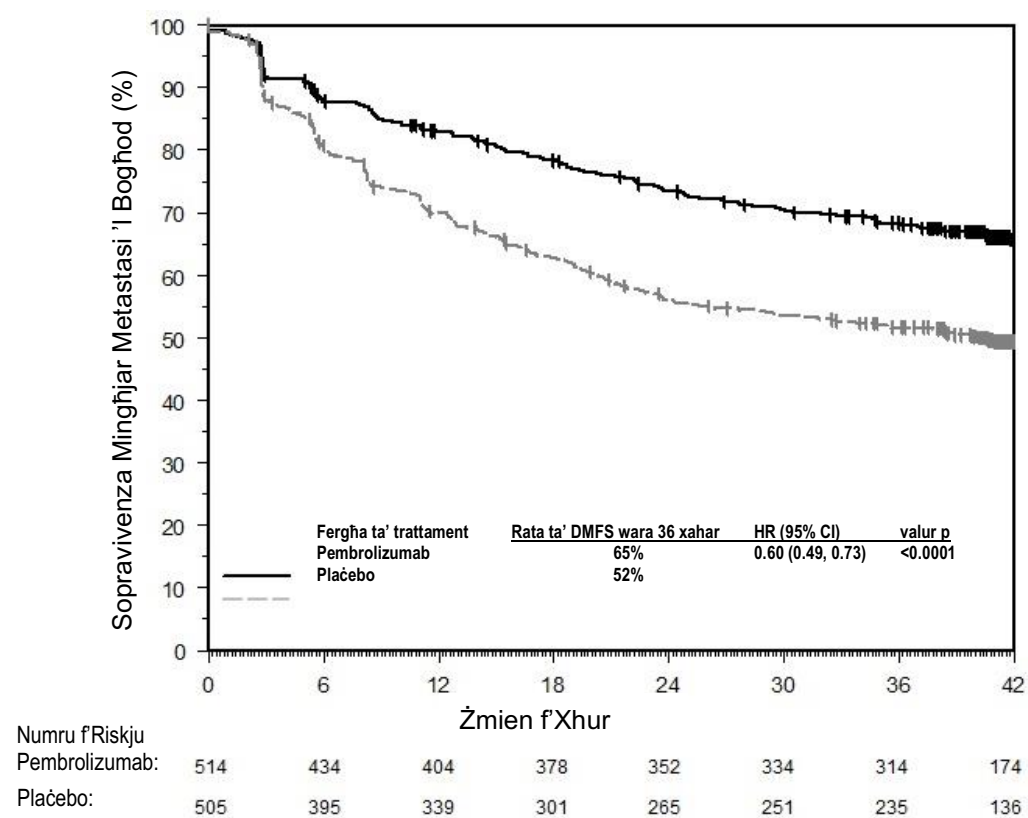


Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr metastasi 'l bogħod skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi ttratata)



Il-benefiċċju ta' RFS u DMFS intwera b'mod konsistenti għas-sottogruppi kollha, inkluż espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, stat tal-mutazzjoni BRAF, u l-istadju tal-marda (bl-użu tas-7^a edizzjoni ta' AJCC). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti meta ġew klassifikati mill-ġdid f'analizi post-hoc skont is-sistema ta' stadji attwali tat-8ⁿ edizzjoni ta' AJCC.

Karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar

KEYNOTE-671: Studju kkontrollat għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' pazjenti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC) li tista' titneħħa b'operazzjoni
L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu, mogħti bhala trattament mogħti qabel u li tkompla bhala monoterapija bhala trattament addizzjonali, ġiet investigata f'KEYNOTE-671, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità kienu pazjenti b'NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel u li qegħdin f'riskju għoli (Stadju II, IIIA, jew IIIB (N2) tat-8ⁿ edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza, irriskjament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDxTM ta' PD-L1. L-ittestjar għall-aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi jew fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi Stadju II - IIIB (N2) skont is-sistema ta' stadji tat-8ⁿ edizzjoni: daqs tat-tumur > 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li jinvađew strutturi toraċiċi (jinvađew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali b'tumur > 4 cm; jew tumuri > 4 cm li jikkawżaw atelektasi li toħloq ostaklu li testendi sal-ilu; jew tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bhala l-kanċer tal-pulmun primarju.

Jekk indikat, il-pazjenti rċievew terapija b'radjazzjoni addizzjonali qabel pembrolizumab jew il-placebo li ngħataw b'mod addizzjonali. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont l-istadju (II vs. III), l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS ≥ 50% or < 50%), l-istologija (skwamuża vs. mhux skwamuża), u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant).

Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Fergħa ta' Trattament A: pembrolizumab mogħti bhala trattament addizzjonali minn qabel b'doża ta' 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² u jew pemetrexed 500 mg/m² f'Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, pembrolizumab 200 mg ingħata kull 3 ġimgħat sa 13-il ċiklu.
- Fergħa ta' Trattament B: placebo mogħti bhala trattament addizzjonali minn qabel f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² u jew pemetrexed 500 mg/m² f'Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, il-placebo ngħata kull 3 ġimgħat sa 13-il ċiklu.

Il-medicini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini. It-trattament b'pembrolizumab jew il-placebo tkompla sat-tmiem tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faži ta' trattament addizzjonali, progressjoni tal-marda għal dawk li ma saritilhomx operazzjoni jew kellhom tneħħija mhux kompluta u dahlu fil-faži ta' trattament addizzjonali, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, Ġimgħa 7, u Ġimgħa 13 fil-faži ta' trattament addizzjonali mogħti qabel, u fi żmien 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali. Wara l-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali, l-istima tal-istat tat-tumur saret kull 16-il ġimgħa sat-tmiem ta' Sena 3, u mbagħad kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem.

Il-miżuri tar-rizultati primarji tal-effikaċja kienu OS u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, *disease-free survival*) stmata mill-investigatur.

Il-miżuri tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja kienu rata shiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, *pathological complete response*) u rispons patoloġiku maġġuri (mPR, *major pathological response*) kif evalwat minn reviżjoni fl-ghama tal-patoloġija indipendenti (BIPR, *blinded independent pathology review*).

Total ta' 797 pazjent f'KEYNOTE-671 intaġġżlu b'mod arbitrarju: 397 pazjent għall-fergħa ta' pembrolizumab u 400 għall-fergħa tal-plaċebo. Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 26 sa 83); 45% b'età ta' 65 sena jew aktar; 71% irġiel, 61% Bojod, 31% Asjatiċi; u 2% Suwed. Tlieta u sittin fil-mija u 37% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 30% kellhom marda ta' Stadju II u 70% kellhom marda ta' Stadju III; 33% kellhom TPS $\geq$ 50% u 67% kellhom TPS < 50%; 43% kellhom tumuri b'istoloġija skwamuża u 57% kellhom tumuri b'istoloġija mhux skwamuża; 31% kienu mir-regjun tal-Asja tal-Lvant. Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR u f'66% l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tlieta fil-mija tal-pazjenti kellhom translokazzjoni ta' ALK u f'68% l-istat tat-translokazzjoni ta' ALK ma kienx magħruf.

Wieħed u tmenin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu kellhom operazzjoni definittiva meta mqabbla ma' 76% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija li fiha l-platinu.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS, EFS, pCR u mPR għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. F'analizi interim speċifikata minn qabel (bi żmien medjan ta' segwitu ta' 21.4 xahar (firxa: 0.4 sa 50.6 xahar)) l-EFS HR kien 0.58 (95% CI: 0.46, 0.72; $p < 0.0001$) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. Fiż-żmien ta' din l-analizi, ir-rizultati tal-OS ma kinux maturi.

Tabella 13 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja f'analizi interim speċifikata minn qabel fi żmien medjan ta' segwitu ta' 29.8 xahar (firxa: 0.4 sa 62.0 xahar). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u EFS qed jintwerew f'Figuri 8 u 9.

Tabella 13: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-671

Punt finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija/ Pembrolizumab n=397	Plaċebo mal-kimoterapija/ Plaċebo n=400
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	110 (28%)	144 (36%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valur p‡	0.00517	
EFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	174 (44%)	248 (62%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	47.2 (32.9, NR)	18.3 (14.8, 22.1)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.59 (0.48, 0.72)	

* Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bit-trattament bħala kovarjant stratifikat skont l-istadju, l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-istologija, u r-reġjun ġeografiku

‡ Abbażi tat-test log-rank stratifikat

NR = ma ntlahaqx

Figura 8: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

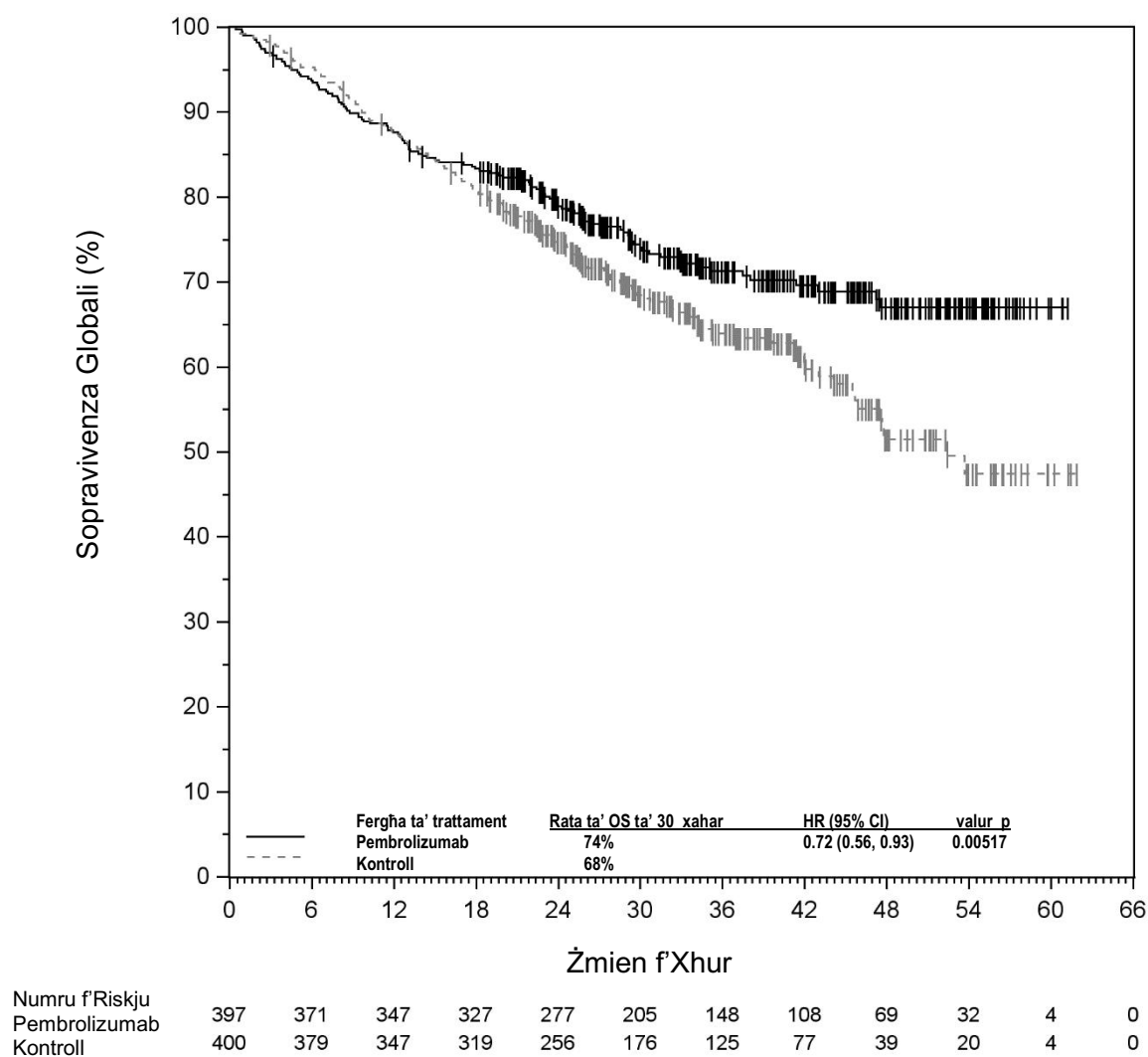
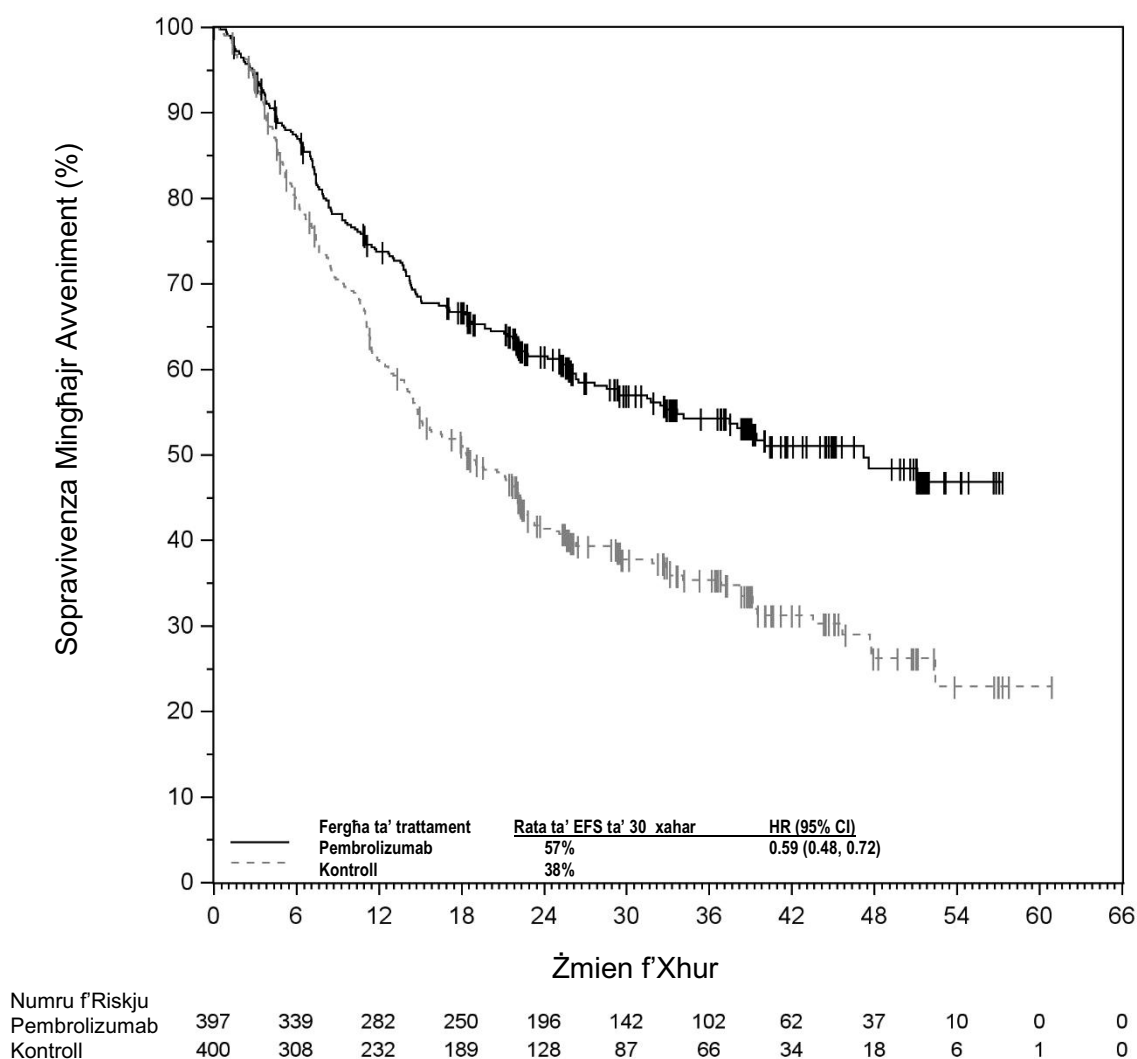


Figura 9: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr avveniment skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Saret analiżi esploratorja post-hoc ta' sottogrupp f'KEYNOTE-671 f'pazjenti li kellhom PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (fergħa ta' pembrolizumab [n=132; 33%] vs fergħa tal-plaċebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (fergħa ta' pembrolizumab [n=127; 32%] vs fergħa tal-plaċebo [n=115; 29%]) u TPS < 1% (fergħa ta' pembrolizumab [n=138; 35%] vs fergħa tal-plaċebo [n=151; 38%]). L-EFS HR kien 0.48 (95% CI: 0.33, 0.71) f'pazjenti b'TPS $\geq 50\%$, 0.52 (95% CI: 0.36, 0.73) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.75 (95% CI: 0.56, 1.01) f'pazjenti b'TPS < 1%. L-OS HR kien 0.55 (95% CI: 0.33, 0.92) f'pazjenti b'TPS $\geq 50\%$, 0.69 (95% CI: 0.44, 1.07) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.91 (95% CI: 0.63, 1.32) f'pazjenti b'TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Studju kkontrollat bi plaċebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'NSCLC mnehhija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-091, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi plaċebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'NSCLC li qegħdin f'riskju għoli (stadju IB [T2a ≥ 4 cm], II jew IIIA tas-7^a edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza wara tnehhija kompluta b'operazzjoni, irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-ebda terapija bir-radjazzjoni neoawżiljarja minn qabel u/jew kimoterapija neoawżiljarja, u l-ebda terapija bir-radjazzjoni awżiljarja minn qabel jew ipplanata għat-tumur malinn kurrenti. L-ittejtjar għall-

aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi/fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi stadju IB [$T2a \geq 4$ cm], II jew IIIA skont is-sistema ta' stadji tas-7^a edizzjoni: Daqs tat-tumur ≥ 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li huma invażivi ta' strutturi toraċiċi (jinvađew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku ewlieni < 2 cm distali għall-karina iżda mingħajr l-involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma' atelektasi jew pulmonite ostruttiva tal-pulmun shih; jew tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala l-primarju. L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom stat N2 b'tumuri li jinvađu wkoll il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina, jew b'nodulu/i tat-tumur separat(i) f'lobu ipsilaterali differenti.

Il-pazjenti jaf ikunu rċiew jew ma rċiewx kimoterapija awżiljarja kif ġie rrakkomandat mit-tabib tagħhom. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċiew aktar minn 4 ċikli ta' kimoterapija awżiljarja ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istadju (IB vs. II vs. IIIA), il-kimoterapija awżiljarja (l-ebda kimoterapija awżiljarja vs. kimoterapija awżiljarja), l-istat ta' PD-L1 (TPS $< 1\%$ [negattiv] vs. TPS 1-49% vs. TPS $\geq 50\%$), u reġjun ġeografiku (l-Ewropa tal-Punent vs. l-Ewropa tal-Lvant vs. l-Asja vs. il-Kumplement tad-Dinja). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg (n=590) jew placebo (n=587) minn ġol-vini kull 3 ġimghat.

It-trattament kompli sar-rikorrenza tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, sat-tossicità mhux aċċettabbli, jew sa madwar sena (18-il doża). Il-pazjenti saritilhom immaġni kull 12-il ġimgha wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sena, imbagħad kull 6 xhur għal snin 2 sa 3, u mbagħad kull sena sal-aħħar tal-ħames sena. Wara l-ħames sena, l-immaġni ssir skont l-istandard lokali tal-kura.

Mill-1 177 pazjent li ntgħażlu b'mod arbitrarju, 1 010 (86%) irċiew kimoterapija abbażi tal-platinum wara tneħħija kompluta b'operazzjoni. Fost dawn l-1 010 pazjent f'KEYNOTE-091, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 35 sa 84); 49% b'età ta' 65 sena jew aktar; 68% irġiel, 77% Bojod, 18% Asjatiċi, 86% persuni li kienu jew għadhom ipejpu. Wieħed u sittin fil-mija u 39% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Tnax fil-mija kellhom mard ta' stadju IB ($T2a \geq 4$ cm), 57% kellhom mard ta' stadju II, u 31% kellhom mard ta' stadju IIIA. Disgħa u tletin fil-mija kellhom tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $< 1\%$ [negattiv], 33% kellhom TPS 1-49%, 28% kellhom TPS $\geq 50\%$. Sebgha fil-mija kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR magħrufa, tmienja u tletin fil-mija ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR u f'sitta u ħamsin fil-mija l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tnejn u ħamsin fil-mija kienu mill-Ewropa tal-Punent, 20% kienu mill-Ewropa tal-Lvant, 17% mill-Asja, u 11% mill-Kumplement tad-Dinja.

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza mingħajr mard (DFS) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$, fejn DFS kien iddefinit bħala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (rikorrenza lokali/reġjonali, metastasi imbiegħda), it-tieni tumur malinn, jew mewt, liema minnhom seħhet l-ewwel. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu DFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$, u OS fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjonijiet b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ u TPS $\geq 1\%$.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS fil-popolazzjoni globali (HR = 0.76 [95% CI: 0.63, 0.91; p = 0.0014]) f'analizi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 32.4 xahar (firxa: 0.6 sa 68 xahar) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa tal-placebo.

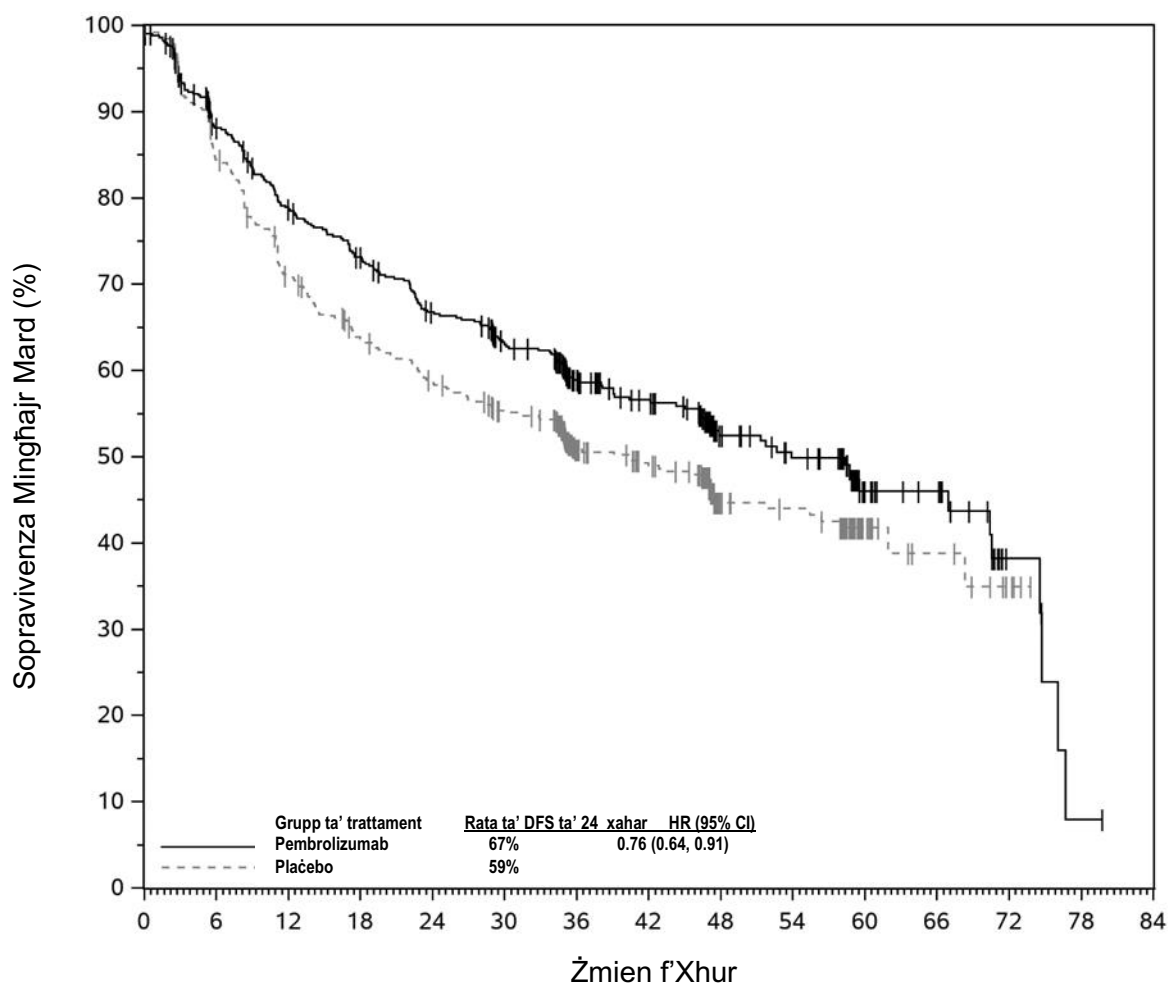
Tabella 14 u Figura 10 jiġbru fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja fl-analiżi finali għal DFS li saret fi żmien medjan ta' segwitu ta' 46.7 xahar (firxa: 0.6 sa 84.2). Fiż-żmien ta' din l-analiżi, ir-riżultati tal-OS ma kinux maturi bi 58% biss ta' avvenimenti tal-OS speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni globali. Analizi esploratorja tal-OS issuggeriet tendenza favur pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo b'HR ta' 0.79 (95% CI: 0.62, 1.01) f'pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja.

Tabella 14: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-091 għal pazjenti li rċiew kimoterapija awżiljarja

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=506	Plaċebo n=504
DFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	225 (44%)	262 (52%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.76 (0.64, 0.91)	
Medjan f'xhur (95% CI)	53.8 (46.2, 70.4)	40.5 (32.9, 47.4)

* Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni multivarjat ta' Cox

Figura 10: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr mard skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-091 (għal pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja)



Numru f'Riskju

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

KEYNOTE-024: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li qatt ma kienu ttrattati qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-024, studju kkontrollat, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' NSCLC metastatika li qatt ma kienet ġiet ittratata qabel. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta' $\geq 50\%$ ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat (n=154) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jagħżel l-investigatur (n=151; inkluż pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jiehu benefiċċju kliniku. Il-pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 xahar. L-istudju eskluđa pazjenti b'aberrazzjonijiet ġenomiċi EGFR jew ALK tat-tumur; mard awtoimmuni li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fis-26 ġimgħa ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat. Il-pazjenti fuq kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda li ġiet identifikata b'mod indipendenti setgħu jaqilbu u jirċievu pembrolizumab.

Fost it-305 pazjenti f'KEYNOTE-024, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 65 sena (54% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 82% Bojod, 15% Asjatiċi; u 35% u 65% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (18%) u mhux skwamuża (82%); M1 (99%); u metastasi fil-moħħ (9%).

Il-miżura tar-rizultat primarju tal-effikaċja kienet PFS kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-rizultat sekondarju tal-effikaċja kienu OS u ORR (kif stmati minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Tabella 15 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti tal-popolazzjoni kollha kemm hi bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intent to treat). Ir-rizultati ta' PFS u ORR huma rrappurtati minn analiżi interim b'segwitu medjan ta' 11-il xahar. Ir-rizultati ta' OS huma rrappurtati mill-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 25 xahar.

Tabella 15: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-024

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=154	Kimoterapija n=151
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	116 (77%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valur p [†]	<0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	96 (64%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.63 (0.47, 0.86)	
Valur p [†]	0.002	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	30 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR % (CI ta' 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Rispons shih	4%	1%
Rispons parzjali	41%	27%
Tul ta' żmien tar-rispons[‡]		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 6 xhur	88% [§]	59% [¶]

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

[†] Abbażi tat-test log rank stratifikat

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv b'hala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[§] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 43 pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar

[¶] Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 16-il pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar
NA (*not available*) = mhux disponibbli

Figura 11: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

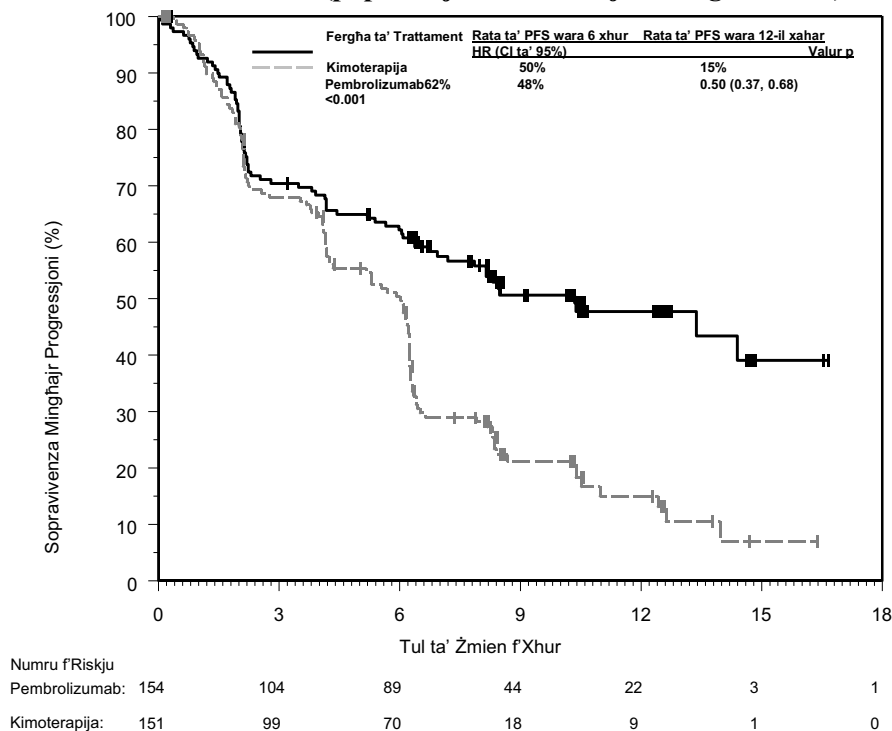
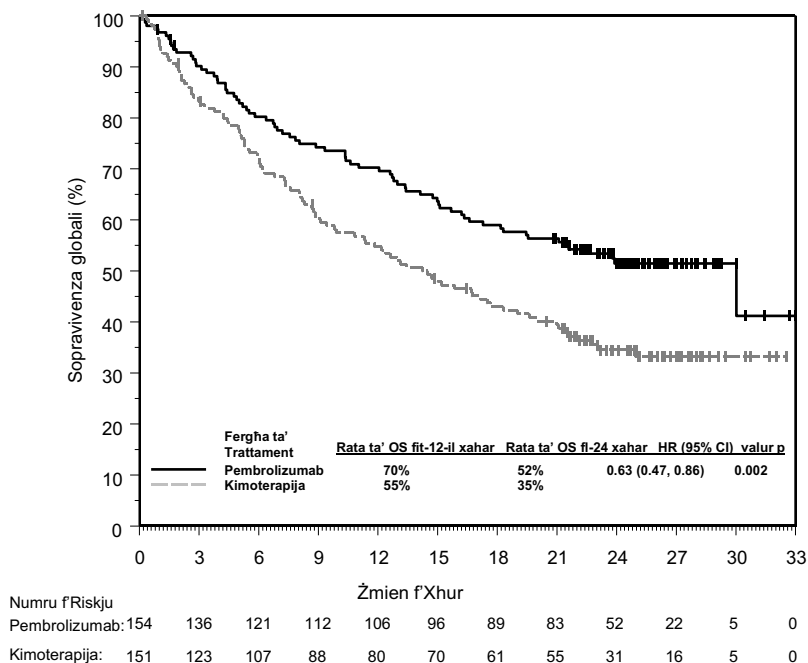


Figura 12: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



F'analizi ta' sottogrupp, kien osservat tnaqqis fil-benefiċċju ta' sopravivenza ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija f'numru żgħir ta' pazjenti li qatt ma kienu jpejpu; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jasal għall-ebda konklużjonijiet minn din id-data.

KEYNOTE-042: Prova kkontollata ta' pazjenti b'NSCLC li ma kinix ħadu trattament qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati wkoll f'KEYNOTE-042, studju b'ħafna ċentri, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata lokali jew metastatika li ma kinitx ġiet trattata qabel. It-tifsila tal-istudju kienet tixbah dik ta' KEYNOTE-024, ħlief li l-pazjent kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$ ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimghat (n=637) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jgħażilha l-investigatur (n=637; inkluż pemetrexed+carboplatin jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimghat għall-ewwel 45 ġimgha, u kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

Fost l-1 274 pazjent f'KEYNOTE-042, 599 (47%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-599 pazjent kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 63 sena (45% b'età ta' 65 jew aktar); 69% irġiel; 63% Bojod u 32% Asjatiċi; 17% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1 f'31% u 69%, rispettivament. Il-karattereistiċi tal-marda kienu skwamuża (37%) u mhux skwamuża (63%); stadju IIIA (0.8%); stadju IIIB (9%); stadju IV (90%); u metastasi fil-moħħ trattata (6%).

Il-kejl tar-rizultat primarju ta' effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu PFS u ORR (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 1\%$ li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (HR 0.82; 95% CI 0.71, 0.93 fl-analiżi finali) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$ li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Tabella 16 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja prinċipali għall-popolazzjoni b'TPS $\geq 50\%$ fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 15.4 xhur. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni b'TPS $\geq 50\%$ abbażi tal-analiżi finali qed tintwera fil-Figura 13.

Tabella 16: Rizultati ta' effikaċja (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) f'KEYNOTE-042

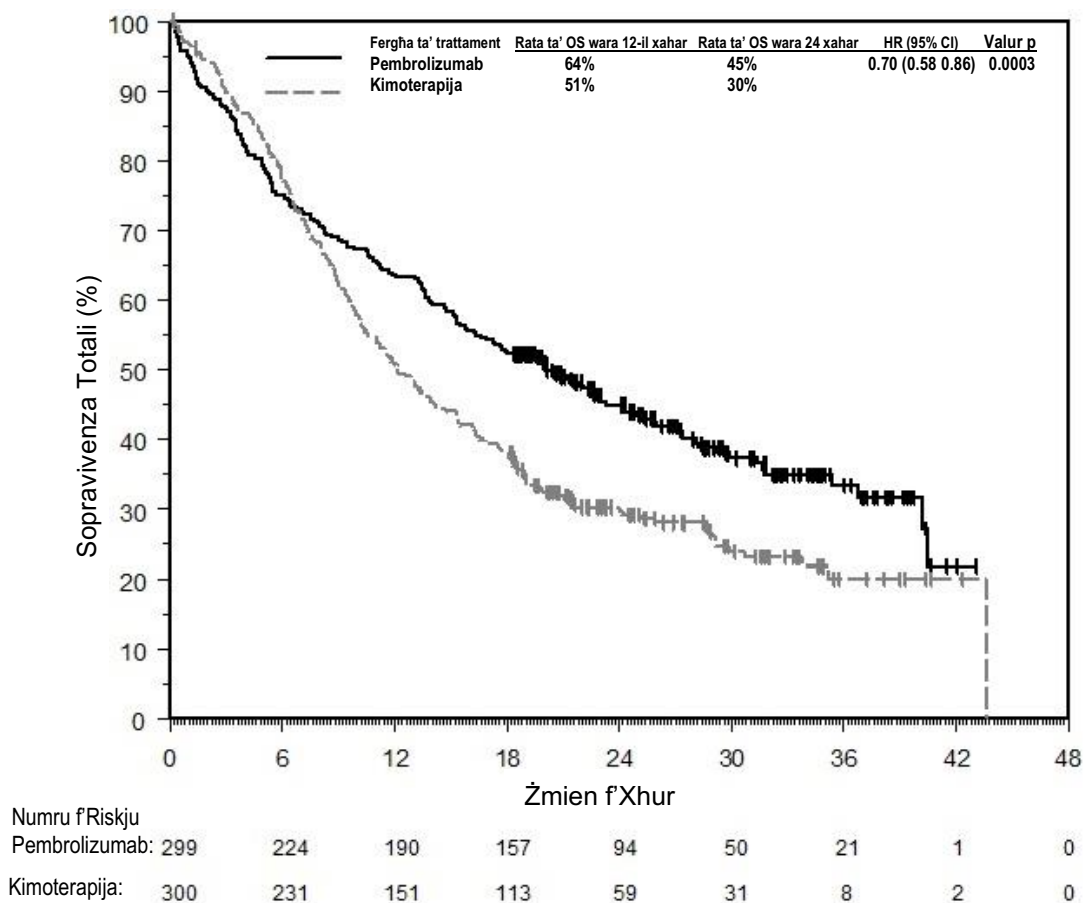
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=299	Kimoterapija n=300
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	180 (60%)	220 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.70 (0.58, 0.86)	
Valur p†	0.0003	
Medjan f'xhur (95% CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	238 (80%)	250 (83%)
Proporzjon ta' periklu * (95% CI)	0.84 (0.70, 1.01)	
Medjan f'xhur (95% CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Rata ogġettiva ta' rispons		
ORR % (95% CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Rispons shih	1%	0.3%
Rispons parzjali	38%	32%
Tul ta' żmien tar-rispons‡		
Medjan f'xhur (firxa)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 18 -il xahar	57%	34%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

Figura 13: Kurva Kaplan-Meierghal sopravivenza totali skont il-fergħa ta' trattament f KEYNOTE-042 (pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS $\geq 50\%$, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Ir-rizultati ta' analiżi ta' sottogrupp espjoratorju post-hoc indikat tendenza lejn tnaqqis ta' benefiċċju ta' sopravivenza b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija, kemm matul l-ewwel 4 xhur kif ukoll matul it-tul ta' żmien kollu tat-trattament, f'pazjenti li qatt ma kienu pejpu, li kien aktar evidenti fis-sottogrupp ta' dawk li qatt ma pejpu b'istoloġija mhux skwamuża. Madankollu, minhabba n-natura espjoratorja tal-analiżi ta' dan is-sottogrupp, ma jistgħu jinstiltu l-ebda konklużjonijiet definittivi.

KEYNOTE-189: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab mogħti flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum għet investigata fi studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, KEYNOTE-189. Il-kriterji l-aktar importanti għal eliġibiltà kienu NSCLC mhux skwamuża metastatika, l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal NSCLC metastatika, u l-ebda aberrazzjoni ġenomika EGFR jew ALK fit-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgħa ta' qabel ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu waħda mill-iskedi li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli segwiti minn pembrolizumab 200 mg u pemetrexed 500 mg/m² fil-vini kull 3 ġimgħat (n=410)
- Placebo ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli segwiti minn placebo u pemetrexed 500 mg/m² fil-vini kull 3 ġimgħat (n=206)

Trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST 1.1 iddeterminata mill-investigatur, tossicità inaċċettabbli, jew sa massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jitkompla wara progressjoni tal-marda definita minn RECIST permezz ta' BICR jew wara twaqqif ta' pemetrexed jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont kif kien iddeterminat mill-investigatur. Għall-pazjenti li lestew 24 xahar ta' terapija jew kellhom rispons shih, it-trattament b'pembrolizumab seta' jinbeda mill-gdid għal progressjoni tal-marda u jingħata sa sena addizzjonali. L-istima tal-istat tat-tumur saret f'Gimgha 6 u Gimgha 12, segwit minn kull 9 gimghat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda vverifikata b'mod indipendenti ġew offruti pembrolizumab bħala monoterpija.

Fost is-616-il pazjent f'KEYNOTE-189, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjan ta' 64 sena (49% kellhom 65 sena jew aktar); 59% irġiel; 94% Bojod u 3% Asjatiċi; 43% u 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 rispettivament; 31% kienu negattivi għal PD-L1 (TPS < 1%); u 18% kellhom metastasi fil-moħħ fil-linja bażi li kienet jew ma kinitx ġiet ittrattata.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS (kif stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-ripons, kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 17 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 14 u 15 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 18.8 xhur.

Tabella 17: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-189*

Skop finali	Pembrolizumab + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=410	Plaċebo + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=206
OS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	258 (63%)	163 (79%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.56 (0.46, 0.69)	
Valur p [‡]	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	337 (82%)	197 (96%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.49 (0.41, 0.59)	
Valur p [‡]	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Rispons shih	1.2%	0.5%
Rispons parzjali	47%	19%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	12.5 (1.1+, 34.9+)	7.1 (2.4, 27.8+)
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar [#]	53%	27%

* Total ta' 113-il pazjent (57%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċiew inibitur checkpoint bħala terapija sussegwenti

[†] Abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

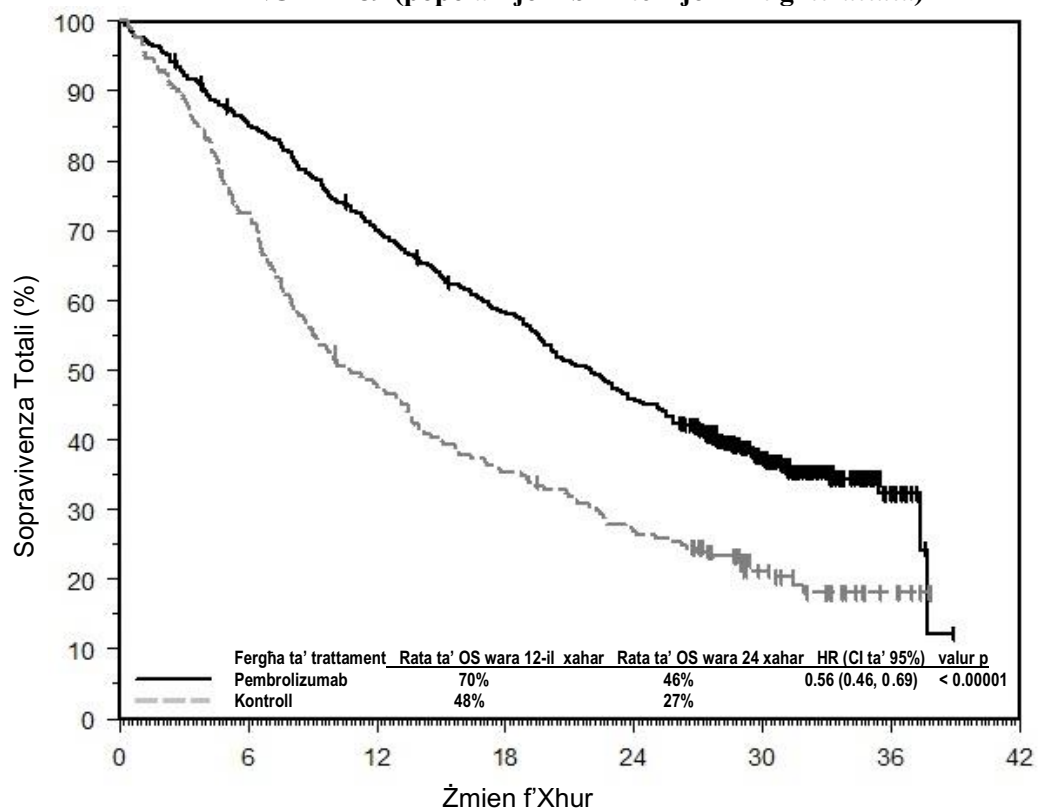
[‡] Abbażi tat-test Log-rank stratifikat

[§] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat mill-istat ta' PD-L1, kimoterapija bil-platinum u l-istat tat-tipjip

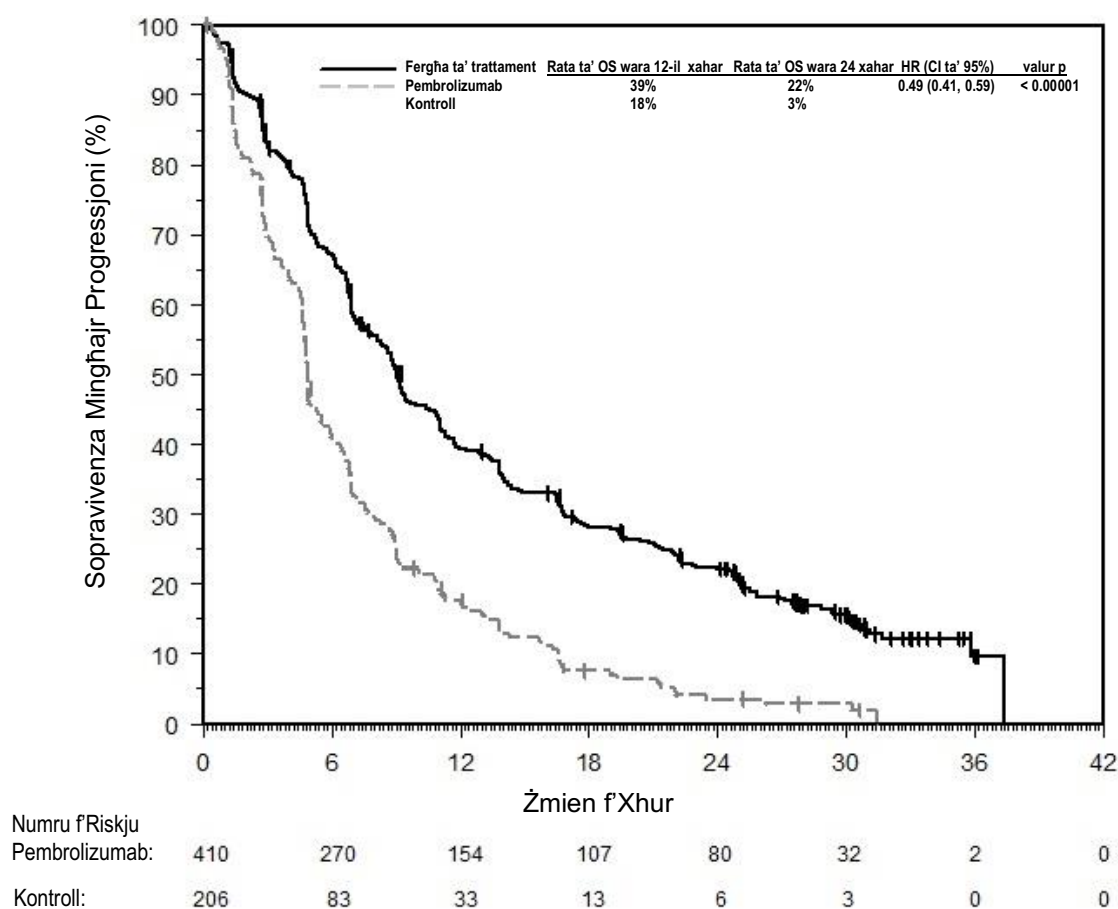
[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 14: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



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

Figura 15: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Saret analiżi f'KEYNOTE-189 f'pazjenti li kellhom TPS ta' PD-L1 < 1% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=127 (31%) vs. kimoterapija: n=63 (31%)], TPS 1-49% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=128 (31%) vs. kimoterapija: n=58 (28%)] jew ≥ 50% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=132 (32%) vs. kimoterapija: n=70 (34%)] (ara Tabella 18).

Tabella 18: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-189*

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS† (CI ta' 95%)	0.51 (0.36, 0.71)		0.66 (0.46, 0.96)		0.59 (0.40, 0.86)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS† (CI ta' 95%)	0.67 (0.49, 0.93)		0.53 (0.38, 0.74)		0.35 (0.25, 0.49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Ibbażat fuq l-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab imqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analiżi finali, total ta' 57 pazjent b'NSCLC li kellhom ≥ 75 sena ġew irreġistrati fl-istudju KEYNOTE-189 (35 fil-kombinazzjoni b'pembrolizumab u 22 fil-kontroll). F'dan is-sottogrupp tal-istudju kienu rrapportati HR=1.54 [CI ta' 95% 0.76, 3.14] f'OS u HR=1.12 [CI ta' 95% 0.56, 2.22] f'PFS għal kombinazzjoni b'pembrolizumab kontra kimoterapija. Id-data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

KEYNOTE-407: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'NSCLC skwamuża li ma kinux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew inkella nab-paclitaxel ġiet investigata fi Studju KEYNOTE-407, studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità għal dan l-istudju kienu NSCLC skwamuża metastatika, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, u l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS < 1% [negattiv] vs. TPS $\geq 1\%$), l-għażla tal-investigatur ta' paclitaxel jew nab-paclitaxel, u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-fergħat ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni fil-vini:

- Pembrolizumab 200 mg u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1.
- Placebo u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn placebo kull 3 ġimghat.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab kien permess wara progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jiehu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur.

Pazjenti fil-fergħa ta' placebo ġew offruti pembrolizumab bħala sustanza wahedha fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimghat sa Ġimgha 18, kull 9 ġimghat sa Ġimgha 45 u kull 12-il ġimgha wara dan.

Total ta' 559 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 65 sena (medda: 29 sa 88); 55% b'età ta' 65 sena jew aktar; 81% irġiel; 77% Bojod; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (29%) u 1 (71%); u 8% b'metastasi fil-moħħ ittrattata fil-linja bażi. Ħamsa u tletin fil-mija kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur b'TPS ta' < 1% [negattiv]; 19% kienu mill-Asja tal-Lvant; u 60% irċivew paclitaxel.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Miżuri sekondarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 19 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja u l-Figuri 16 u 17 juru il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 14.3 xhur.

Tabella 19: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-407

Skop finali	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Plaċebo Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS*		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	168 (60%)	197 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	
Valur p [‡]	0.0006	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	217 (78%)	252 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.57 (0.47, 0.69)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata ta' rispons ogġettiv		
ORR % (CI ta' 95%)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Rispons sħiħ	2.2%	3.2%
Rispons parzjali	60%	35%
Valur p [§]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (medda)	8.8 (1.3+, 28.4+)	4.9 (1.3+, 28.3+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar [¶]	38%	25%

* Total ta' 138 pazjent (51%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċiew inibitur checkpoint bħala terapija sussegwenti

[†] Abbazi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

[‡] Abbazi tat-test log-rank stratifikat

[§] Abbazi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen

[¶] Abbazi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 16: Kurva Kaplan-Meier għal Sopravivenza Globali f' KEYNOTE-407

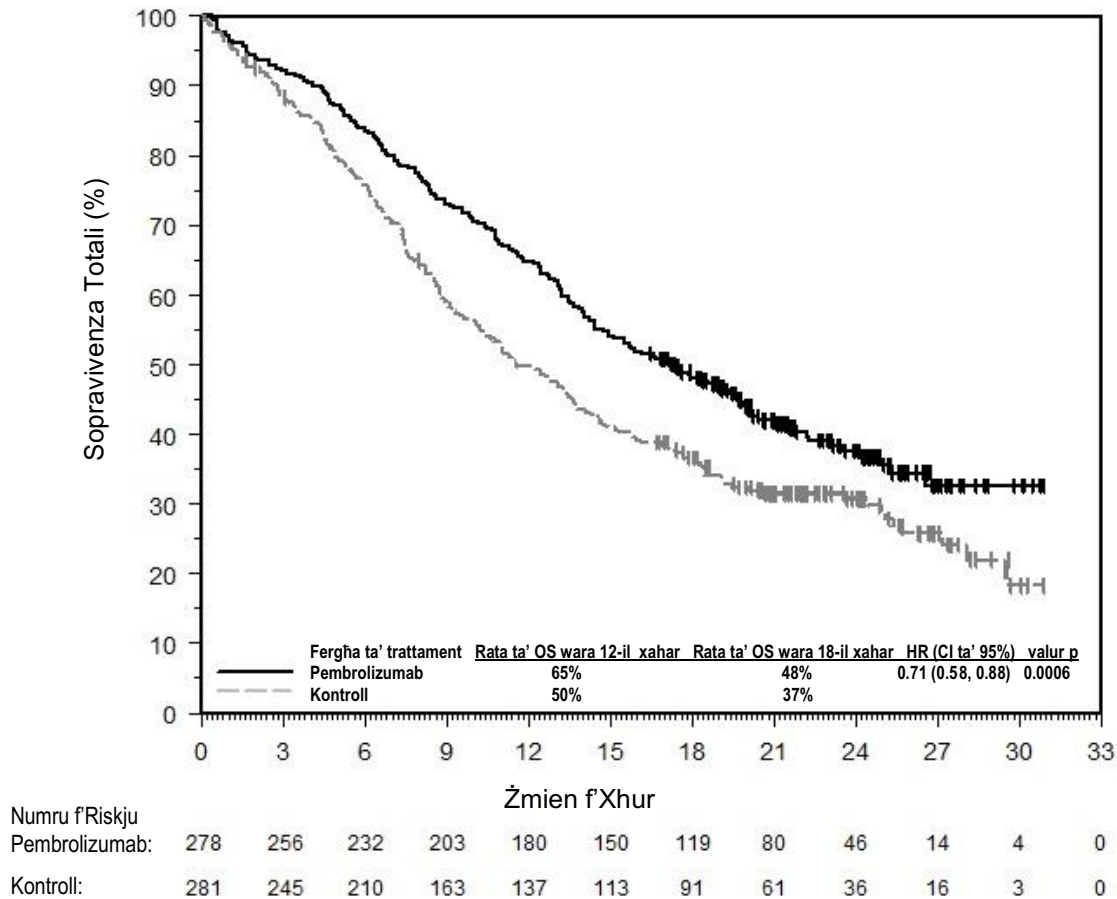
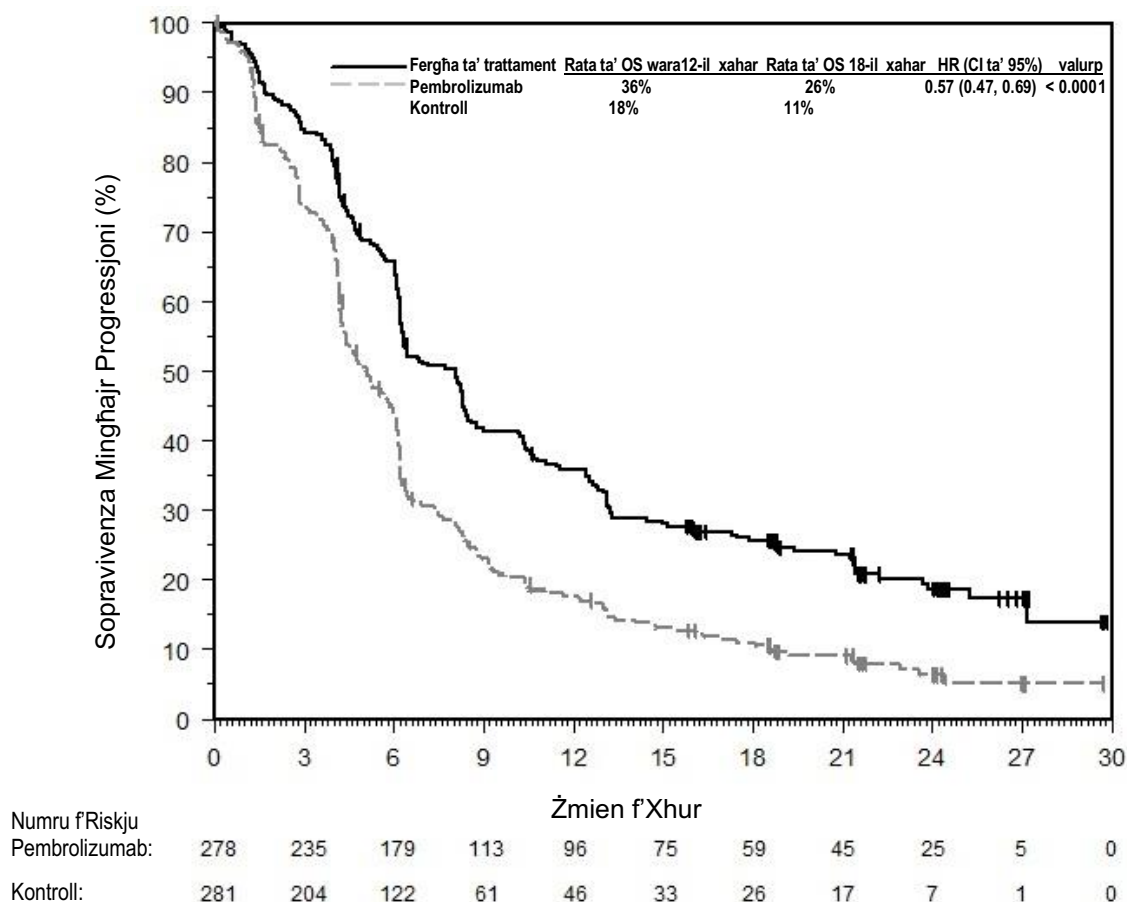


Figura 17: Kurva Kaplan-Meier Ghal Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'KEYNOTE-407



Saret analiżi f'KEYNOTE-407 f'pazjenti li kellhom PD-L1 b'TPS ta' < 1% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=95 (34%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=99 (35%)], TPS 1% sa 49% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=103 (37%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=104 (37%)] jew TPS ta' ≥ 50% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%)] (ara Tabella 20).

Tabella 20: Riżultati tal-effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-407*

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija a
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS† (CI ta' 95%)	0.79 (0.56, 1.11)		0.59 (0.42, 0.84)		0.79 (0.52, 1.21)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS† (CI ta' 95%)	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%

* Abbażi tal-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analiżi finali, total ta' 65 pazjent b'NSCLC b'età ta' ≥ 75 sena ġew irregistrati fl-istudju KEYNOTE-407 (34 fil-fergħa tal-kombinazzjoni b'pembrolizumab u 31 fil-fergħa ta' kontroll). Ġie rrappurtat HR=0.81 [CI ta' 95% 0.43, 1.55] f'OS, HR=0.61 [CI ta' 95% 0.34, 1.09] f'PFS, u ORR ta' 62% u 45% għal kombinazzjoni b'pembrolizumab vs. kimoterapija f'dan is-sottogrupp tal-istudju. *Data* dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

KEYNOTE-010: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li kienu ġew ittrattati b'kimoterapija qabel Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-010, studju b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata f'pazjenti li qabel ikunu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta' ≥ 1% ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pazjenti b'mutazzjoni ta' attivazzjoni ta' EGFR jew translokazzjoni ta' ALK kellhom ukoll progressjoni tal-marda fuq terapija approvata għal dawn il-mutazzjonijiet qabel ma' rċievew pembrolizumab. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 2 (n=344) jew 10 mg/kg bw (n=346) kull 3 ġimgħat jew docetaxel b'doża ta' 75 mg/m² kull 3 ġimgħat (n=343) sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni; kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgħa ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għal din il-popolazzjoni kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (42% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 21% kienu Asjatiċi u 34% u 66% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (21%) u mhux skwamuża (70%); stadju IIIA (2%); stadju IIIB (7%); stadju IV (91%); metastasi stabbli fil-moħħ (15%) u l-inċidenza ta' mutazzjonijiet kienet EGFR (8%) jew ALK (1%). Terapija qabel kienet tinkludi l-iskeda b'żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbażi ta' platinum (100%); il-pazjenti rċievew trattament wiehed (69%) jew żewġ trattamenti jew aktar (29%).

Il-miżuri tar-riżultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 21 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni kollha kemm hi (TPS ≥ 1%) u għall-pazjenti b'TPS ≥ 50%, u l-Figura 18 turi l-kurva Kaplan-Meier għal OS (TPS ≥ 1%), abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 42.6 xhur

Tabella 21: Rispons ghal pembrolizumab 2 jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat f'pazjenti li kienu trattati qabel b'NSCLC f'KEYNOTE-010

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Docetaxel 75 mg/m ² kull 3 ġimghat
TPS ≥ 1%			
Numru ta' pazjenti	344	346	343
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.52, 0.73)	---
Valur p [†]	0.00128	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.4 (9.5, 11.9)	13.2 (11.2, 16.7)	8.4 (7.6, 9.5)
PFS[‡]			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.88 (0.75, 1.04)	0.75 (0.63, 0.89)	---
Valur p [†]	0.065	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.7, 4.5)	4.1 (3.8, 4.5)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]			
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Rispons shih	2%	3%	0%
Rispons parzjali	18%	18%	9%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,§}			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 46.2+)	37.8 (2.0+, 49.3+)	7.1 (1.4+, 16.8)
% għadu għaddej [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Numru ta' pazjenti	139	151	152
OS			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.56 (0.43, 0.74)	0.50 (0.38, 0.65)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.8 (10.8, 22.5)	18.7 (12.1, 25.3)	8.2 (6.4, 9.8)
PFS[‡]			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.59 (0.45, 0.77)	0.53 (0.41, 0.70)	---
Valur p [†]	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.3 (4.1, 7.9)	5.2 (4.1, 8.1)	4.2 (3.8, 4.7)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Rispons shih	4%	4%	0%
Rispons parzjali	27%	28%	9%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,§}			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 44.0+)	37.5 (2.0+, 49.3+)	8.1 (2.6, 16.8)
% għadu għaddej [¶]	55%	47%	8%

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab mqabbel ma' docetaxel) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

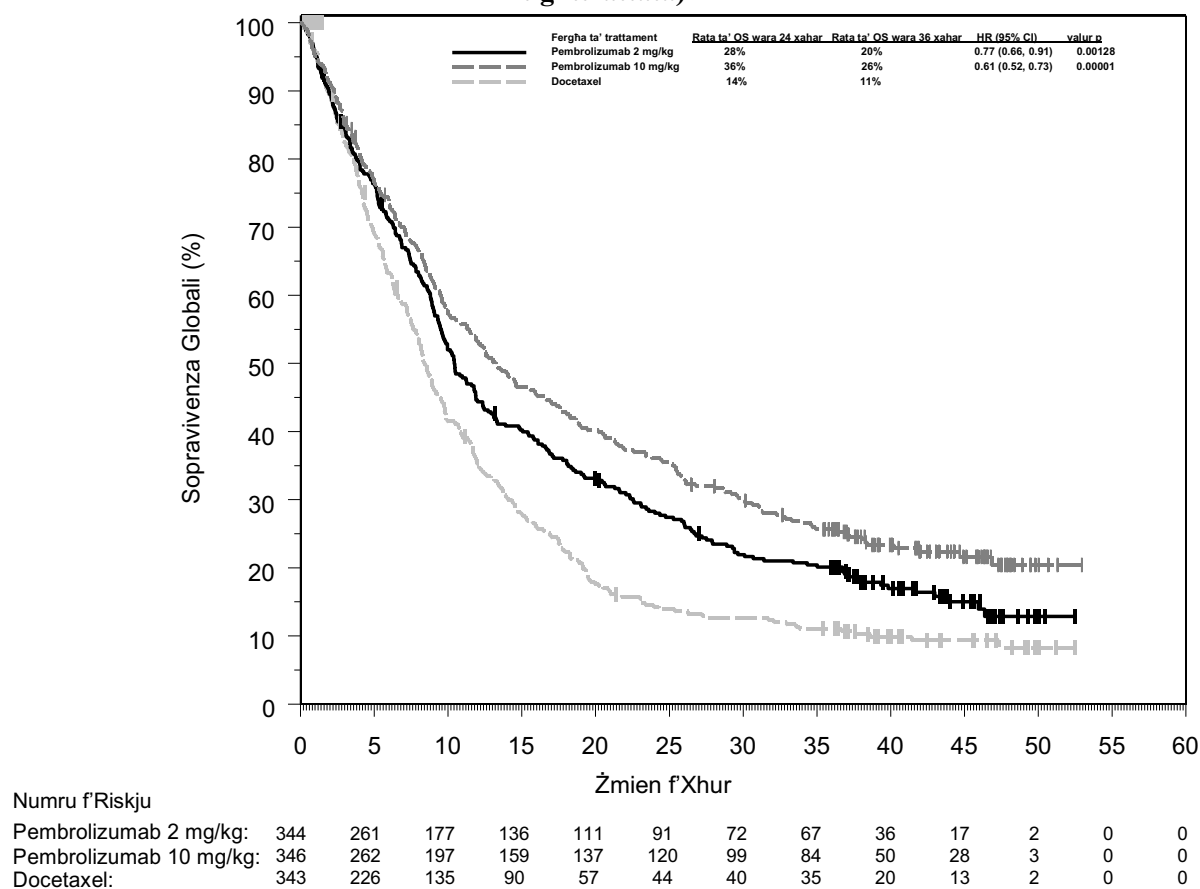
† Abbażi tat-test Log rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Rispons li għadu għaddej jinkludi dawk il-pazjenti kollha li rrispondew li fiż-żmien tal-analizi kienu hajjin, mingħajr progressjoni, ma bdew l-ebda terapija ġdida kontra l-kanċer u ma kinux meqjusa li ma baqgħux jiġu segwiti

Figura 18: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-010 (pazjenti b'TPS għal espressjoni PD-L1 ta' $\geq 1\%$, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Ir-rizultati ta' effikaċja kienu simili għal ferġat ta' 2 mg/kg bw u 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab. Ir-rizultati ta' effikaċja għal OS kienu konsistenti irrispettivament mill-età tal-kampjun tat-tumur (ġdid vs. mill-arkivji) abbażi ta' tqabbil bejn grupp u ieħor.

F'analizi ta' sottogrupp, kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza mnaqqas ta' pembrolizumab imqabbel ma' docetaxel għal pazjenti li qatt ma kienu jpejpu jew pazjenti b'tumuri li jgħorru fihom mutazzjonijiet ta' attivazzjoni ta' EGFR li mill-inqas rċivew kimoterapija abbażi ta' platinum u inibitur ta' tyrosine kinase; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jiddeduċi l-ebda konklużjonijiet definittivi minn din id-data.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pembrolizumab f'pazjenti b'tumuri li ma jesprimux PD-L1 għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Mesoteljoma plewrali malinna

KEYNOTE-483: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna (MPM) avanzata jew metastatika li ma tistax titneħħa b'operazzjoni u li ma kinitx ġiet ittrattata

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum ġiet investigata f'KEYNOTE-483, studju b'hafna ċentri, arbitrarju, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża, ikkontrollat b'mod attiv. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità kienu MPM avanzata jew metastatika li ma tistax titneħħa b'operazzjoni bl-ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avanzat/metastatiku. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien 3 snin mit-trattament jew b'kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont is-sottotip istoloġiku (epitelojde vs mhux

epitelojde). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini:

- Pembrolizumab 200 mg ma' pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 6 ċikli, segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=222). Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 6 ċikli (n=218).

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda kif determinat mill-investigatur skont RECIST 1.1 modifikati għal mesoteljoma (mRECIST), tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat għal 18-il ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost il-95 pazjent b'istologija mhux epitelojde f'KEYNOTE-483, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 71 sena (medda: 48-85 sena) b'76% b'età ta' 65 sena jew aktar; 83% irġiel; 85% Bojod, 15% mhux irrapportati jew mhux magħrufa; 1% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina u 44% u 56% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament.

Il-miżura primarja tar-riżultat tal-effikaċja kienet OS. Il-miżuri addizzjonali tar-riżultat tal-effikaċja kienu PFS, ORR, u DoR, kif ivvalutat permezz ta' BICR bl-użu ta' mRECIST. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fil-popolazzjoni globali f'OS [HR 0.79; CI ta' 95% 0.64, 0.98; Valur p 0.0162] u PFS [HR 0.80; CI ta' 95% 0.65, 0.99; Valur p 0.0194] fl-analiżi finali u ORR [52% (CI ta' 95% 45, 59) vs. 29% (CI ta' 95% 23, 35) Valur p < 0.00001] fl-analiżi interim f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal kimoterapija waħedha. Tabella 22 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja u Figuri 19 u 20 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali bi żmien ta' segwitu medjan ta' 9.8 xhur (medda: 0.9 sa 60.3 xahar) fil-pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojde.

Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-483 għal pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna mhux epitelojide

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat + Pemetrexed + Kimoterapija bil-Platinum (n=46)	Pemetrexed + Kimoterapija bil-Platinum (n=49)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	37 (80%)	44 (90%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.57 (0.36, 0.89)	
Medjan f'xhur [†] (CI ta' 95%)	12.3 (8.7, 21.2)	8.2 (5.8, 9.8)
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	36 (78%)	38 (78%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.47 (0.29, 0.77)	
Medjan f'xhur [†] (CI ta' 95%)	7.1 (4.5, 9.8)	4.5 (4.0, 6.4)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR % (CI ta' 95%) [‡]	41% (27, 57)	6% (1, 17)
Tul ta' żmien tar-rispons[†]		
Medjan f'xhur (medda)	11.1 (1.3+, 38.9+)	4.0 (2.4+, 5.2)
* Abbazi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bhala kovarjant † Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għal <i>data</i> ċċensurata. ‡ Abbazi tal-metodu preċiż għal <i>data</i> binomjali		

Figura 19: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali f'pazjenti b'MPM mhux epitelojde f'KEYNOTE-483

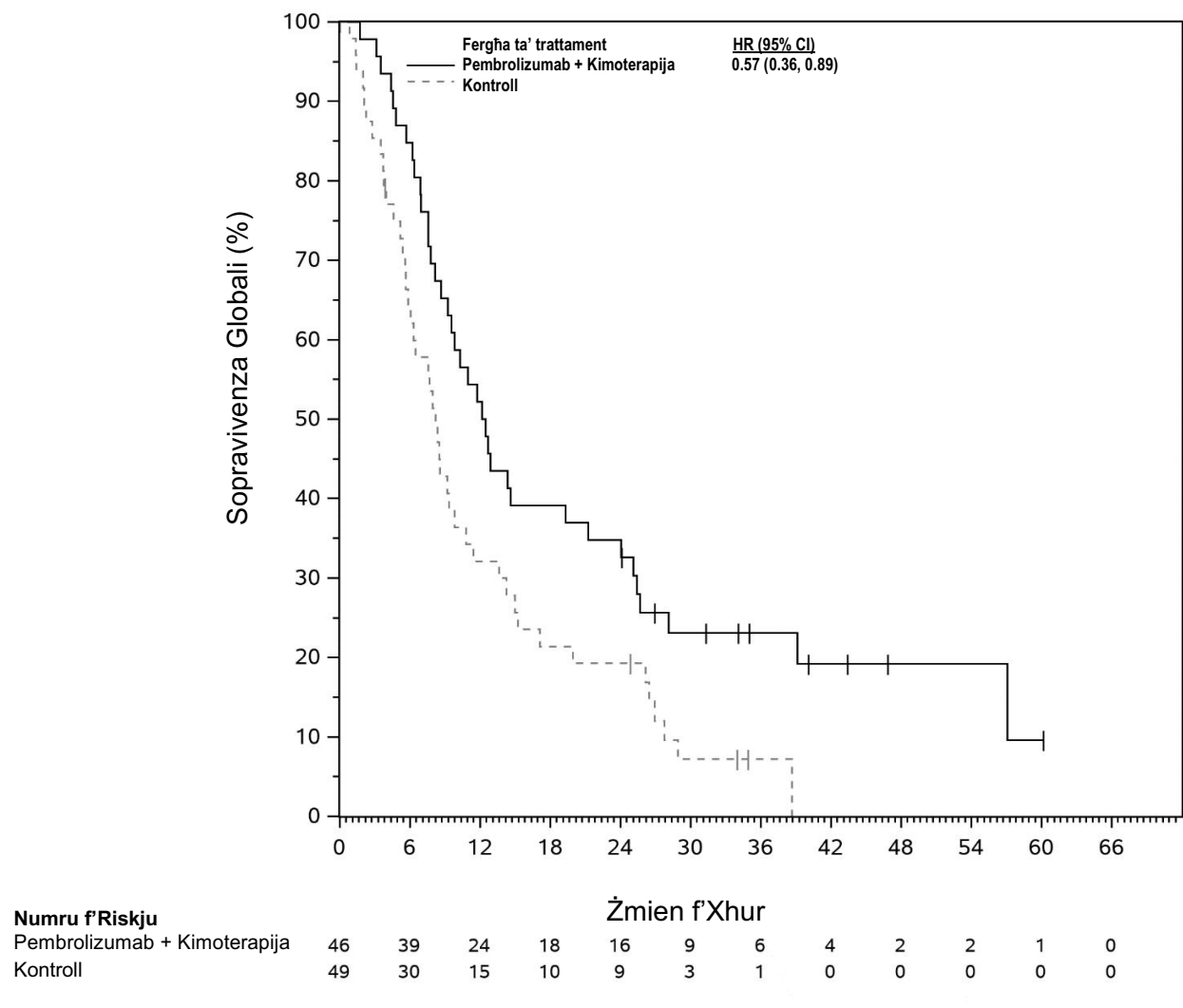
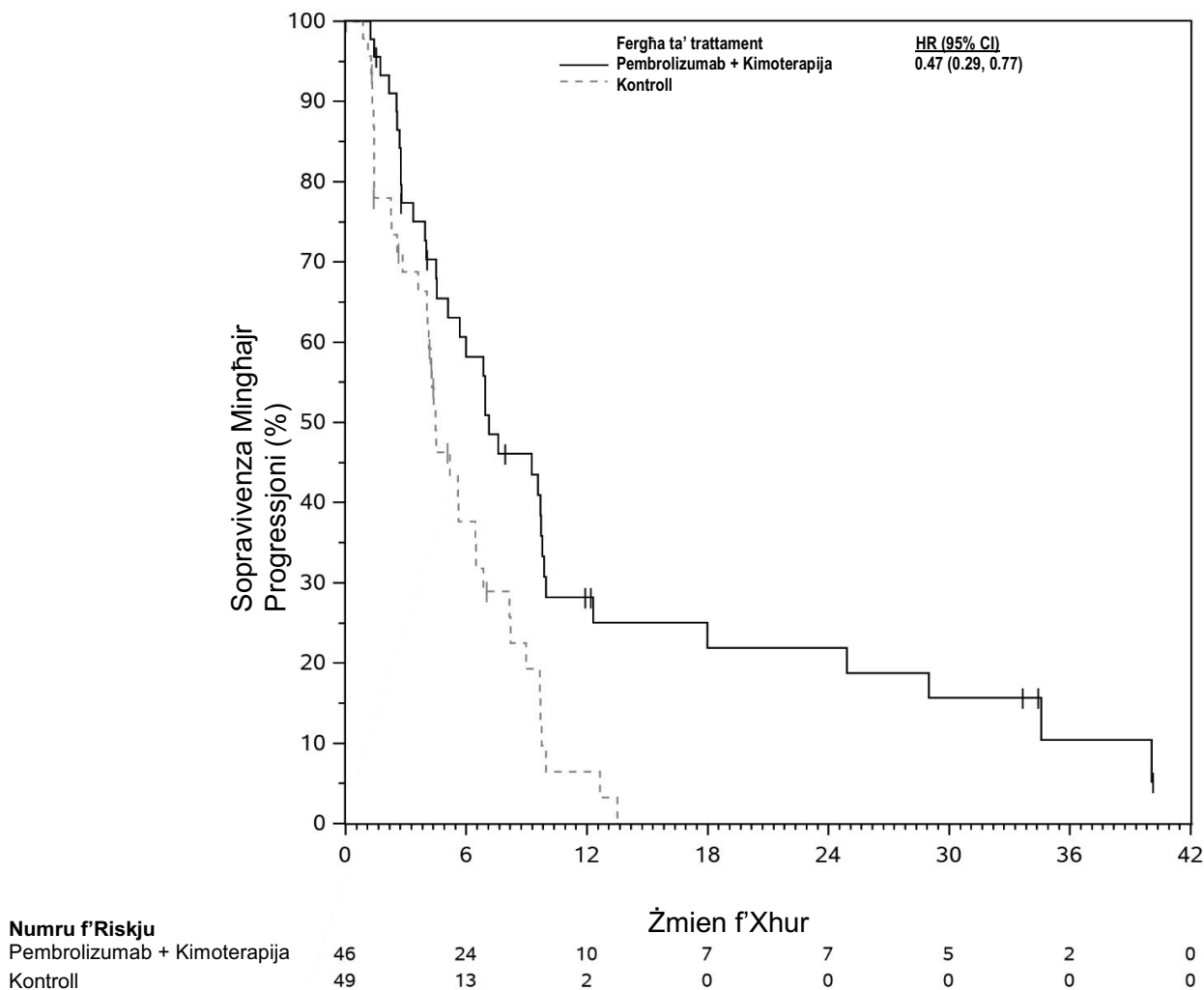


Figura 20: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni f'pazjenti b'MPM mhux epitelojde f'KEYNOTE-483



Limfoma klassika ta' Hodgkin

KEYNOTE-204: Studju kkontrollat f'pazjenti b'limfoma klassika ta' Hodgkin (cHL) li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-204, studju arbitrarju, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fi 304 pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, HSCT alloġenijiku fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'sintomi ta' GVHD), mard awtoimmuni attiv, kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni, jew infezzjoni attiva li teħtieġ terapija sistemika ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ASCT preċedenti (iva vs. le) u l-istat tal-marda wara t-terapija prinċipali (ma rrispondietx b'mod primarju vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid inqas minn 12-il xahar wara li tlesta t-trattament vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid 12-il xahar jew aktar wara li tlesta t-trattament). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat
- Brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg bw minn ġol-vini kull 3 ġimgħat.

Il-pazjenti rċewu pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda, jew massimu ta' 35 ċiklu. Attwalment hija disponibbli *data* limitata dwar it-tul ta' żmien tar-rispons wara t-twaqqif ta' pembrolizumab

f'ċiklu 35. Ir-rispons ġie stmat kull 12-il ġimgha, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ppjanata f'Ġimgha 12.

Fost it-304 pazjenti f'KEYNOTE-204, hemm sottopopolazzjoni li tikkonsisti f'112-il pazjent li ma ħadimx fuqhom trapjant qabel irreġistraw u 137 li ma ħadimx fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT fiż-żmien tar-reġistrazzjoni. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-249 pazjent kienu: età medjana ta' 34 sena (11% kellhom 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 80% Bojod u 7% Asjatiċi u 58% u 41% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Madwar 30% ma ħadmitx fuqhom il-kimoterapija prinċipali u ~45% kienu rċivew ASCT qabel. Sklerożi nodulari kienet l-aktar sottotip istoloġiku rappreżentat ta' cHL (~81%) u marda b'massa kbira, sintomi B u involviment tal-mudullun kienu preżenti f'madwar 21%, 28% u 4% tal-pazjenti, rispettivament.

Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien PFS u l-kejl sekondarju tar-riżultat ta' effikaċja kien ORR, it-tnejn li huma stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji riveduti tal-2007 tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma (IWG - International Working Group). Il-kejl addizzjonali tar-riżultat primarju ta' effikaċja, OS, ma ġiex stmat b'mod formali fiż-żmien tal-analiżi. Fil-popolazzjoni ITT, iż-żmien medjan ta' segwitu għal 151 pazjent trattati b'pembrolizumab kien 24.9 xhur (firxa: 1.8 sa 42.0 xhur). L-analiżi inizjali rriżultat f'HR għal PFS ta' 0.65 (95% CI: 0.48, 0.88) b'valur p one-sided ta' 0.0027. L-ORR kien 66% għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 54% għal trattament standard b'valur p ta' 0.0225. It-Tabella 23 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja tas-sottopopolazzjoni. Ir-riżultati ta' effikaċja f'din is-sottopopolazzjoni kienu konsistenti mal-popolazzjoni ITT. Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS għal din is-sottopopolazzjoni qed tintwera fil-Figura 21.

Tabella 23: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'cHL li ma ħadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma ħadimx fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204

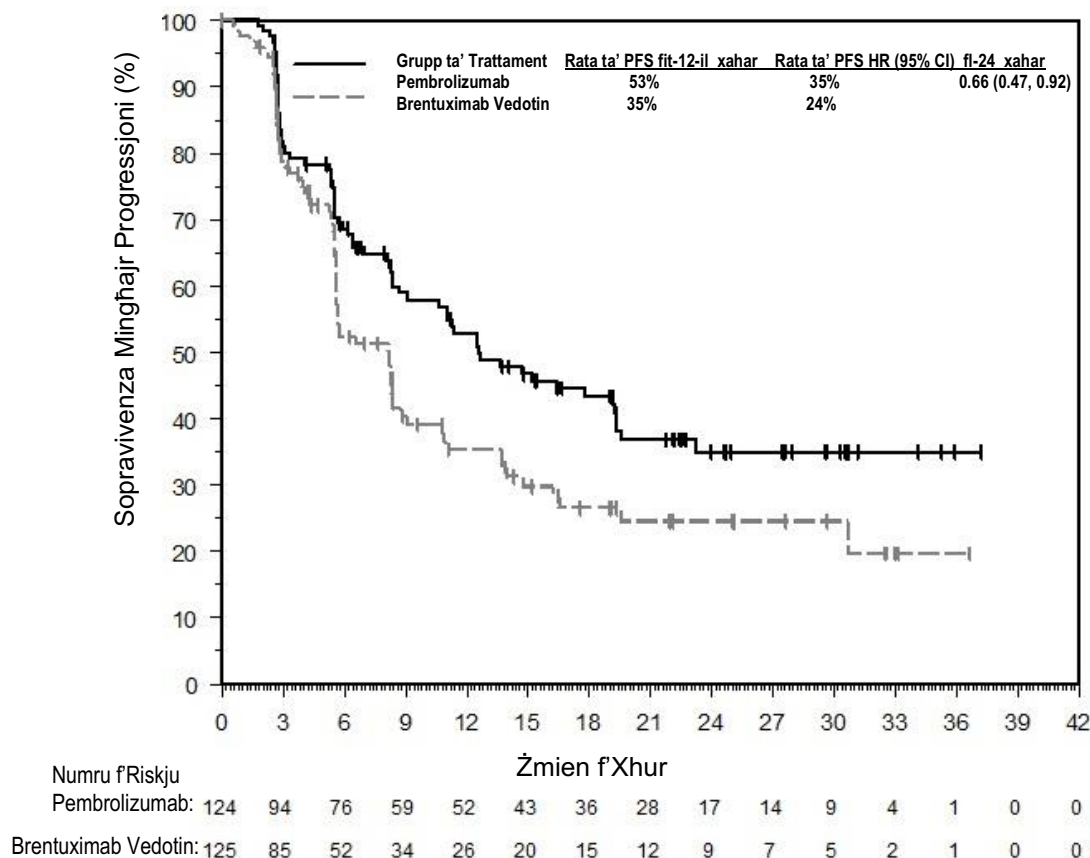
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=124	Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg bw kull 3 ġimghat n=125
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	68 (55%)	75 (60%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.66 (0.47, 0.92)	
Medjan f'xhur (95% CI)	12.6 (8.7, 19.4)	8.2 (5.6, 8.8)
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56.3, 73.6)	54% (45.3, 63.3)
Rispons shih	27%	22%
Rispons parzjali	39%	33%
Marda stabbli	12%	23%
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	20.5 (0.0+, 33.2+)	11.2 (0.0+, 33.9+)
Numru (%) [¶] ta' pazjenti b'tul ≥ 6 xhur	53 (80.8%)	28 (61.2%)
Numru (%) [¶] ta' pazjenti b'tul ≥ 12 xhur	37 (61.7%)	17 (49.0%)

* Abbażi tal-mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali ta' Cox

[‡] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 21: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'pazjenti b'cHL li ma hadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma hadmux fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013: Studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013, żewġ studji b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' 241 pazjent b'cHL. Dawn l-istudji rreġistraw fihom pazjenti li ma rrispondewx għal ASCT u BV, li ma kinux eliġibbli għal ASCT minhabba li ma setghux jiksibu remissjoni kompluta jew parzjali b'kimoterapija ta' salvataġġ u ma rrispondewx għal BV, jew li ma rrispondewx għal ASCT u ma rċiewx BV. Hames individwi fl-istudju ma kinux eliġibbli għal ASCT minhabba raġunijiet oħra minbarra li ma rrispondewx għall-kimoterapija ta' salvataġġ. Iż-żewġ studji inkludew pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, trapjant alloġeneju fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'GVHD), mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli għall-ebda waħda miż-żewġ studji. Il-pazjenti rċiew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=210; KEYNOTE-087) jew 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn (n=31; KEYNOTE-013) sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-087, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu età medjana ta' 35 sena (9% ta' 65 sena jew aktar); 54% irġiel; 88% Bojod; u 49% u 51% kellhom stat ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 4 (firxa: minn 1 sa 12). Wieħed u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluz 34% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Wieħed u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rċiew ASCT, 38% ma kinux eliġibbli għat-trapjant; 17% ma kellhomx użu preċedenti ta' brentuximab vedotin; u 37% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 81% sklerosi nodulari, 11% ċellularità mħallta, 4% mgħobbija bil-limfoċiti u 2% bi tnaqqis fil-kwantità ta' limfoċiti.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-013, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu eż medjana ta' 32 sena (7% ta' 65 sena jew aktar), 58% irġiel, 94% Bojod; u 45% u 55% kellhom stat ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 5 (firxa: minn 2 sa 15). Erbgħa u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluż 35% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċiew ASCT, 26% ma kinux eliġibbli għat-trapjant, u 45% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 97% sklerosi nodulari u 3% ċellularità mħallta.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja (ORR u CRR) ġew stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007. Miżuri sekondarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons ġie stmat f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013 kull 12-il ġimgha u kull 8 ġimghat, rispettivament, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ipplanata f'Ġimgha 12. Ir-riżultati prinċipali tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 24.

Tabella 24: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn n=31
Rata ta' rispons oġġettiv‡		
ORR % (CI ta' 95%)	71% (64.8, 77.4)	58% (39.1, 75.5)
Remissjoni kompluta	28%	19%
Remissjoni parzjali	44%	39%
Tul ta' żmien tar-rispons‡		
Medjan f'xhur (firxa)	16.6 (0.0+, 62.1+)§	Ma ntlahaqx (0.0+, 45.6+)¶
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar	59%#	70% ^b
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 24 xahar	45% ^β	---
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 60 xahar	25% ^à	---
Żmien għar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	2.8 (2.1, 16.5)§	2.8 (2.4, 8.6)¶
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	59 (28%)	6 (19%)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	96%	87%
Rata ta' OS ta' 24 xahar	91%	87%
Rata ta' OS ta' 60 xahar	71%	---

* Żmien medjan ta' segwitu ta' 62.9 xhur

† Żmien medjan ta' segwitu ta' 52.8 xhur

‡ Stmata permess ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007 permezz ta' skans CT PET

§ Abbażi ta' pazjenti (n=150) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

¶ Abbażi ta' pazjenti (n=18) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 62 pazjent b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

^b Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 7 pazjenti b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

^β Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 37 pazjent b'ripsonsi ta' 24 xahar jew aktar

^à Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 4 pazjenti b'ripsonsi ta' 60 xahar jew aktar

Effikaċja f'pazjenti anzjani

Globalment, 46 pazjent ta' ≥ 65 sena b'cHL ġew ittrattati b'pembrolizumab fl-istudji KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 u KEYNOTE-204. *Data* minn dawn il-pazjenti hija limitata wisq biex jingibdu konkluzjonijiet dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni.

Karċinoma uroteljali

KEYNOTE-A39: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'enfortumab vedotin għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin giet investigata f'KEYNOTE-A39, studju b'hafna centri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 886 pazjent b'karċinoma uroteljali metastatika jew li ma tistax titneħħa b'operazzjoni. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjoni medika li kienet teħtiegħ immunosoppressjoni, metastasi attiva fis-CNS, newropatija sensorja jew motorja li tkun għadha għaddejja ta' $\geq$ Grad 2, jew dijabete mhux ikkontrollata definita b'hala emoglobina A1C (HbA1c) ta' $\geq$ 8% jew HbA1c ta' $\geq$ 7% b'sintomi tad-dijabete assoċjati, pulmonite, jew forom oħra ta' mard tal-interstizju tal-pulmun. Pazjenti li rċevew kimoterapija neoawżiljarja mogħtija qabel jew pazjenti li rċevew kimoterapija awżiljarja wara ċestektomija ġew inklużi fl-istudju jekk ir-rikorrenza kienet ta' $>$ 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija. Il-pazjenti kienu kkunsidrati b'hala mhux eliġibbli għal cisplatin jekk kellhom mill-inqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: rata tal-filtrazzjoni glomerulari ta' 30-59 mL/min, PS ta' ECOG ta' $\geq$ 2, telf tas-smigh ta' Grad $\geq$ 2, jew insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi III skont l-NYHA. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum ingħataw permess biex jirċievu immunoterapija ta' manteniment. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-eliġibbiltà għal cisplatin (eliġibbli jew mhux eliġibbli), l-espressjoni ta' PD-L1 (CPS ta' $\geq$ 10 jew CPS ta' $<$ 10 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM), u l-metastasi fil-fwied (preżenti jew assenti). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini;

- Pembrolizumab 200 mg fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jum 1 u enfortumab vedotin 1.25 mg/kg f'Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.
- Gemcitabine 1 000 mg/m² f'Jiem 1 u 8 u l-għażla tal-investigatur ta' cisplatin 70 mg/m² jew ta' carboplatin (AUC 4.5 jew 5 mg/mL/min skont il-linji gwida lokali) f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.

It-trattament b'pembrolizumab u enfortumab vedotin kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1, tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab massimu ta' 35 ċiklu (sa madwar sentejn). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat għal 18-il ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-886 pazjent b'karċinoma uroteljali, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 69 sena; 77% irġiel; u 67% Bojod. Hamsa u disgħin fil-mija kellhom marda M1, u 5% kellhom marda M0. Tlieta u sebgħin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa t'isfel tal-passaġġ, u 27% kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ. Erbgħa u hamsin fil-mija kienu eliġibbli għal cisplatin, 58% kellhom PD-L1 b'CPS ta' $\geq$ 10, u 72% kellhom metastasi fil-vixxri, inkluż 22% b'metastasi fil-fwied. Ghoxrin fil-mija kellhom funzjoni tal-kliwi normali, u 37%, 41% u 2% kienu kkaratterizzati minn indeboliment tal-kliwi hafif, moderat, jew sever, rispettivament. Sebgħa u disgħin fil-mija kellhom PS ta' ECOG ta' 0-1 u 3% kellhom PS ta' ECOG ta' 2. Hamsa u tmenin fil-mija kellhom istoloġija ta' karċinoma taċ-ċellula tranżizzjonali (TCC - *transitional cell carcinoma*), 2% kellhom TCC ma' istoloġiji oħra u 6% kellhom TCC ma' differenzjazzjoni skwamuża. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum irċevew immunoterapija ta' manteniment.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kien PFS stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS. Il-kejl tar-riżultati sekondarji kienu ORR u DoR kif stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u l-hin għall-progressjoni tal-uġigh (TTPP - *time to pain progression*).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS, il-PFS u l-ORR f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' enfortumab vedotin meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal gemcitabine u kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

Iż-żmien medjan tas-segwitu għal 442 pazjent ittrattati b'pembrolizumab u enfortumab vedotin kien ta' 17.3 xhur (firxa: 0.3 sa 37.2 xhur). Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 25 u Figuri 22 u 23.

Tabella 25: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-A39

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' Enfortumab vedotin n=442	Gemcitabine + Kimoterapija li fiha l- platinum b'immunoterapija ta' manteniment jew mingħajrha n=444
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	133 (30%)	226 (51%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.47 (0.38, 0.58)	
Valur p [†]	< 0.00001	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	223 (50%)	307 (69%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.45 (0.38, 0.54)	
Valur p [†]	< 0.00001	
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	68% (63.1, 72.1)	44% (39.7, 49.2)
Valur p [¶]	< 0.00001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.0+, 28.3+)	7.0 (1.5+, 30.9+)

* Abbazi tal-mudell ta' rigressjoni tal-periklu proporzjonali stratifikat Cox

† Valur p b'żewġ naħat abbażi tat-test log-rank stratifikat

‡ Jinkludi biss pazjenti b'mard li jista' jitkejjel fil-linja bażi

§ Abbazi ta' pazjenti bl-aħjar rispons globali bħala rispons shih jew parzjali

¶ Valur p b'żewġ naħat abbażi tat-test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-espressjoni ta' PD-L1, l-eligibilità għal cisplatin u l-metastasi fil-fwied

NR = ma ntlahaqx

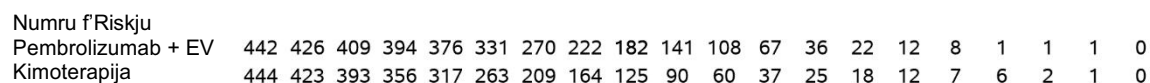
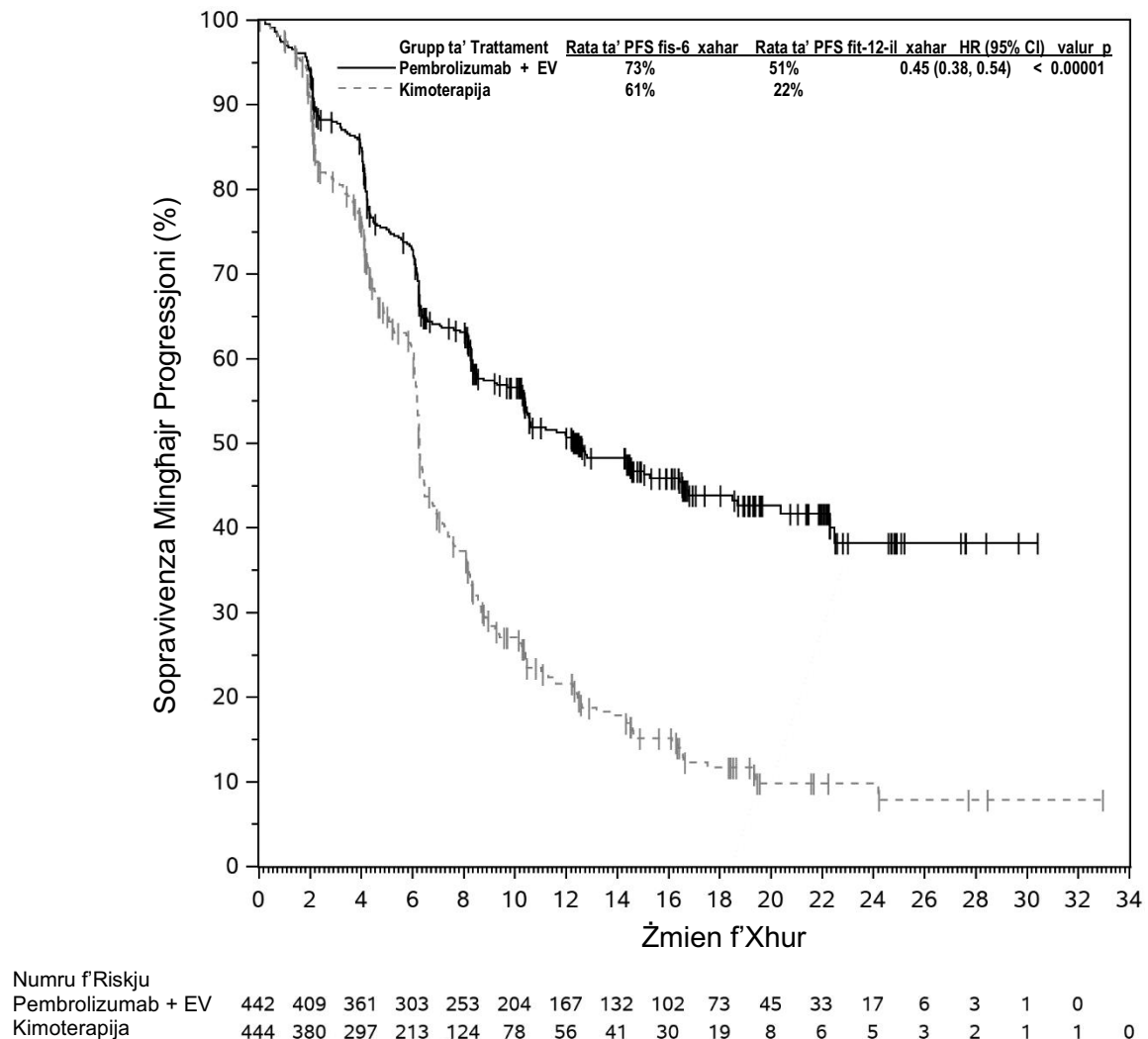


Figura 23: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni f'KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Studju kkontrollat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienu rċewew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew evalwati f'KEYNOTE-045, studju b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, arbitrarju (1:1), ikkontrollat, għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti bi progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti riedu jkunu rċewew skeda li fiha l-platinum bħala t-trattament tal-ewwel għażla għall-marda avvanzata lokalment/metastatika jew bħala trattament inizjali/mogħti wara dak inizjali b'rikorrenza/progressjoni ≤12-il xahar wara li tlestiet it-terapija. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=270) jew kwalunkwe waħda mill-iskedi ta' kimoterapija li ġejjin li għażel l-investigatur li kollha kemm huma jingħataw fil-vini kull 3 ġimgħat (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), jew vinflunine 320 mg/m² (n=87). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni u pazjenti b'aktar minn 2 skedi preċedenti ta' kimoterapija sistemika għall-karċinoma uroteljali metastatika. Pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 kellu jkollhom emoglobina ta' ≥10 g/dL, ma setax ikollhom metastasi fil-fwied, u riedu jkunu rċewew l-aħħar doża tal-aħħar skeda ta' kimoterapija preċedenti ≥3 xhur qabel ma ġew irregistrati fl-istudju. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita b'kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost il-542 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-045, il-karattersistiċi fil-linja bazi kienu: età medjana ta' 66 sena (firxa: 26 sa 88), 58% kellhom età ta' 65 sena jew aktar; 74% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 23% kienu Asjatiċi; 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 1% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2; u 96% kellhom marda M1 u 4% kellhom marda M0. Sebgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 34% li kellhom metastasi fil-fwied. Sitta u tmenin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ u 14% kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kellhom progressjoni tal-marda wara li kienu rċiew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali preċedenti li kien fiha l-platinum. Wiehed u għoxrin fil-mija kienu rċiew 2 skedi sistemiċi preċedenti fl-ambjent metastatiku. Sitta u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċiew cisplatin qabel, 23% irċiew carboplatin qabel, u 1% kienu ġew ittrattati bi skedi oħra ibbażati fuq il-platinum.

Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu OS u PFS stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji kienu ORR (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1) u t-tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 26 tiġbor fil-qosor il-miżuri primarji tal-effikaċja għall-popolazzjoni ITT fl-analiżi finali. Il-kurva Kaplan-Meier abbażi tal-analiżi finali għal OS qed tintwera f'Figura 24. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u ORR għal pazjenti li ntaġħzu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija rigward PFS.

Tabella 26: Rispons ghal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienet ġiet ittrattata qabel bil-kimoterapija f'KEYNOTE-045

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=270	Kimoterapija n=272
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	200 (74%)	219 (81%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.70 (0.57, 0.85)	
Valur p [†]	< 0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
PFS[‡]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	233 (86%)	237 (87%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.96 (0.79, 1.16)	
Valur p [†]	0.313	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.4, 3.6)
Rata ta' rispons ogġettiv[‡]		
ORR % (CI ta' 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Valur p [§]	< 0.001	
Rispons shih	9%	3%
Rispons parzjali	12%	8%
Marda stabbli	17%	34%
Tul ta' żmien tar-rispons^{‡,¶}		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlaħaqx (1.6+, 30.0+)	4.4 (1.4+, 29.9+)
Numru (% [#]) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 6 xhur	46 (84%)	8 (47%)
Numru (% [#]) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 12-il xahar	35 (68%)	5 (35%)

* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

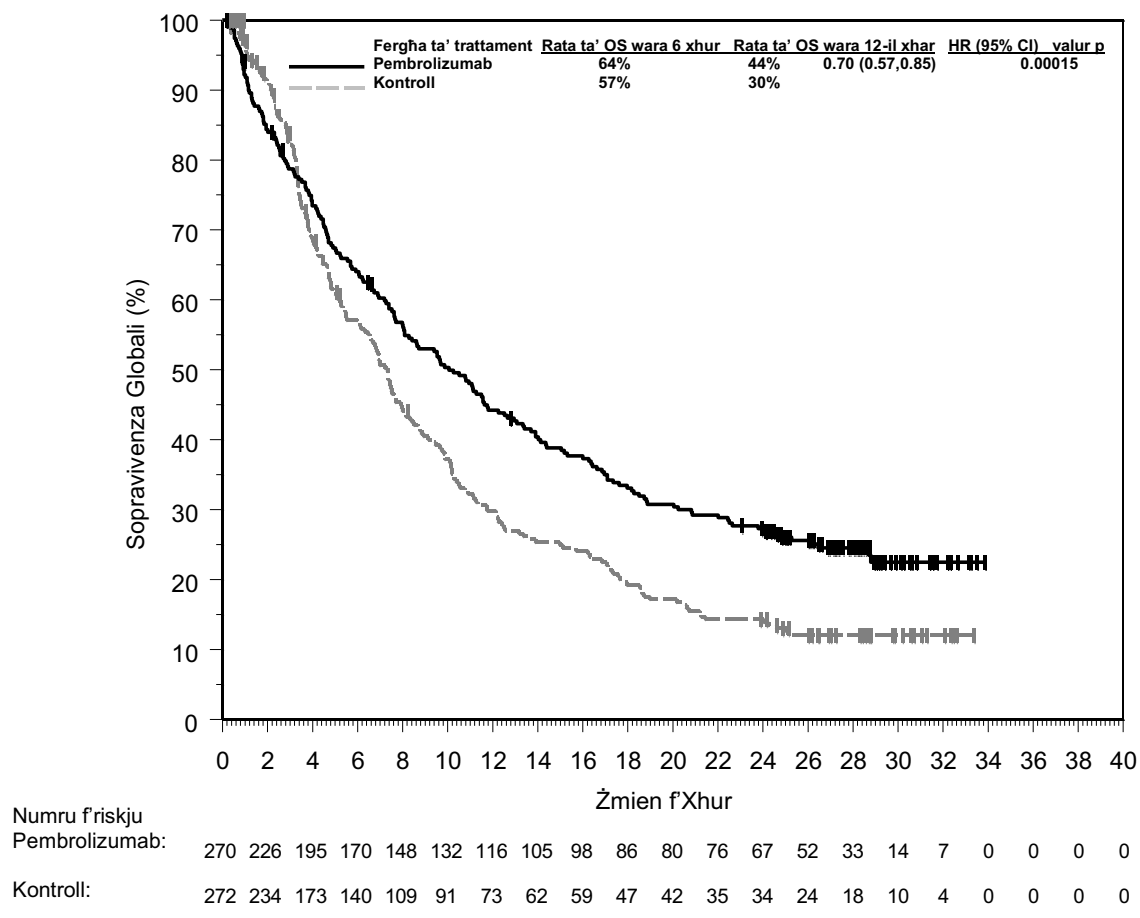
‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Ibbażat fuq metodu ta' Miettinen u Nurminen

¶ Ibbażat fuq pazjenti bl-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

Figura 24: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-045 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Twettqet analiżi f'KEYNOTE-045 f'pazjenti li kellhom CPS ta' PD-L1 ta' <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. kimoterapija: n=176 (65%)] jew ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. kimoterapija: n=90 (33%)] fil-fergħat kemm ta' daww ittrattati b'pembrolizumab kif ukoll ta' daww ittrattati bil-kimoterapija (ara Tabella 27).

Tabella 27: OS skont l-espressjoni ta' PD-L1

Espressjoni ta' PD-L1	Pembrolizumab	Kimoterapija	
	OS skont l-Espressjoni ta' PD-L1 Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment *		Proporzjon ta' Periklu† (CI ta' 95%)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0.75 (0.59, 0.95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0.55 (0.37, 0.81)

* Abbażi tal-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

Riżultati rappurtati mill-pazjenti (PROs - *patient-reported outcomes*) ġew evalwati bl-użu ta' EORTC QLQ-C30. Għe osservat żmien imdewwem għal deterjorament fl-istat ta' saħħa globali/QoL ta' EORTC QLQ-C30 għall-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija magħżula mill-investigatur (HR 0.70; CI ta' 95% 0.55-0.90). Fuq perjodu ta' segwitu ta' 15-il gimgħa, il-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab kellhom stat ta' saħħa globali/QoL stabbli, filwaqt li daww li kienu ttrattati bil-kimoterapija magħżula mill-investigatur kellhom tnaqqis fl-istat ta' saħħa globali/QoL. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati fil-kuntest li t-tifsila tal-istudju kienet li kemm l-

investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża u għalhekk għandhom jitqiesu b'kawtela.

KEYNOTE-052: Studju f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin fejn kemm huma kif ukoll l-investigaturi kienu jafu liema mediċina qed tintuża

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab kienu investigati f'KEYNOTE-052, studju b'haġna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin. Il-pazjenti rċewew pembrolizumab bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jtkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Il-valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-370 pazjent b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li kien fiha cisplatin il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 74 sena (82% li kellhom 65 sena jew aktar); 77% kienu rġiel; u 89% kienu Bojod u 7% kienu Asjatiċi. Tmienja u tmenin fil-mija kellhom marda M1 u 12% kellhom marda M0. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 21% li kellhom metastasi fil-fwied. Ir-raġunijiet għall-ineliġibbiltà għal cisplatin kienu jinkludu: tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (50%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (32%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 u tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (9%), u oħrajn (insuffiċjenza tal-qalb Klassi III, newropatija periferali ta' Grad 2 jew aktar, u telf tas-smiġħ ta' Grad 2 jew aktar; 9%). Disgħin fil-mija tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu trattament qabel, u 10% kienu rċewew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali bbażata fuq platinum qabel. Wieħed u tmenin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ, u 19% tal-pazjenti kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ.

Il-miżura tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet ORR stmata permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Tabella 28 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni tal-istudju fl-analiżi finali abbażi ta' żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.1, 41.2 xhur) għall-pazjenti kollha.

Tabella 28: Rispons għal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin f'KEYNOTE-052

Skop finali	n=370
Rata ta' rispons oġġettiv*	
ORR % (CI ta' 95%)	29% (24, 34)
Rata ta' kontroll tal-marda†	47%
Rispons shiħ	9%
Rispons parzjali	20%
Marda stabbli	18%
Tul ta' żmien tar-rispons	
Medjan f'xhur (firxa)	30.1 (1.4+, 35.9+)
% b'rispons li dam ≥ 6 xhur	81%‡
Żmien għar-rispons	
Medjan f'xhur (firxa)	2.1 (1.3, 9.0)
PFS*	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.2 (2.1, 3.4)
Rata ta' PFS ta' 6 xhur	33%
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	22%
OS	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.3 (9.7, 13.1)
Rata ta' OS ta' 6 xhur	67%
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	47%

* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

† Ibbażat fuq l-aħjar rispons ta' mard stabbli jew aħjar

‡ Ibbażat fuq l-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 84 pazjent b'rispons ta' 6 xhur jew aktar

Saret analiżi f'KEYNOTE-052 f'pazjenti li kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ta' < 10 (n=251; 68%) jew ≥ 10 (n=110; 30%) abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (ara Tabella 29).

Tabella 29: ORR u OS skont l-espressoni ta' PD-L1

Punt finali	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Rata ta' rispons oġġettiv*		
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Medjan bħala xhur (CI ta' 95%)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	41%	61%

* BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

KEYNOTE-361 huwa studju kliniku kkontrollat ta' Fazi III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntaghżlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija ta' kombinazzjoni abbażi tal-platinum jew mingħajrha (i.e. jew cisplatin inkella carboplatin ma' gemcitabine) versus kimoterapija bħala trattament tal-ewwel għażla f'individwi b'karċinoma uroteljali avvanzata jew metastatika. Ir-riżultati ta' KEYNOTE-361 għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija ma wrewx titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 (HR 0.78; 95% CI: 0.65, 0.93; p=0.0033), u OS (HR 0.86; 95% CI: 0.72, 1.02; p=0.0407) versus kimoterapija wahedha. Skont ittestjar f'ordni ġerarkika speċifikat minn qabel ma setgħu jsiru l-ebda testijiet formali għal sinifikat statistiku ta' pembrolizumab versus kimoterapija. Ir-riżultati l-aktar importanti ta' effikaċja ta' monoterapija b'pembrolizumab f'pazjenti li għalihom intaghżel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bħala l-kimoterapija preferuta kienu konsistenti mar-riżultati ta' KEYNOTE-052. Ir-riżultati ta' effikaċja f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 kienu jixbhu dawk tal-popolazzjoni globali li għalihom intaghżel carboplatin bħala kimoterapija. Ara Tabella 30 u Figuri 25 u 26.

Tabella 30: Rispons għal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat jew kimoterapija f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinitx ittrattata qabel li għalihom intaġġiel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bħala l-kimoterapija preferuta f'KEYNOTE-361

Skop finali	Pembrolizumab n=170	Kimoterapija n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kimoterapija CPS ≥ 10 n=89
Rata ta' rispons oġġettiv*				
ORR % (95% CI)	28% (21.1, 35.0)	42% (34.8, 49.1)	30% (20.3, 40.7)	46% (35.4, 57.0)
Rispons sħiħ	10%	11%	12%	18%
Rispons parzjali	18%	31%	18%	28%
Tul ta' żmien tar- rispons*				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (3.2+, 36.1+)	6.3 (1.8+, 33.8+)	NR (4.2, 36.1+)	8.3 (2.1+, 33.8+)
% b'tul ≥ 12-il xahar†	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Medjan f'xhur (firxa) (95% CI)	3.2 (2.2, 5.5)	6.7 (6.2, 8.1)	3.9 (2.2, 6.8)	7.9 (6.1, 9.3)
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	25%	24%	26%	31%
OS				
Medjan f'xhur (95% CI)	14.6 (10.2, 17.9)	12.3 (10.0, 15.5)	15.6 (8.6, 19.7)	13.5 (9.5, 21.0)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	54%	51%	57%	54%

* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

† Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

Figura 25: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-361 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, intgħażel carboplatin)

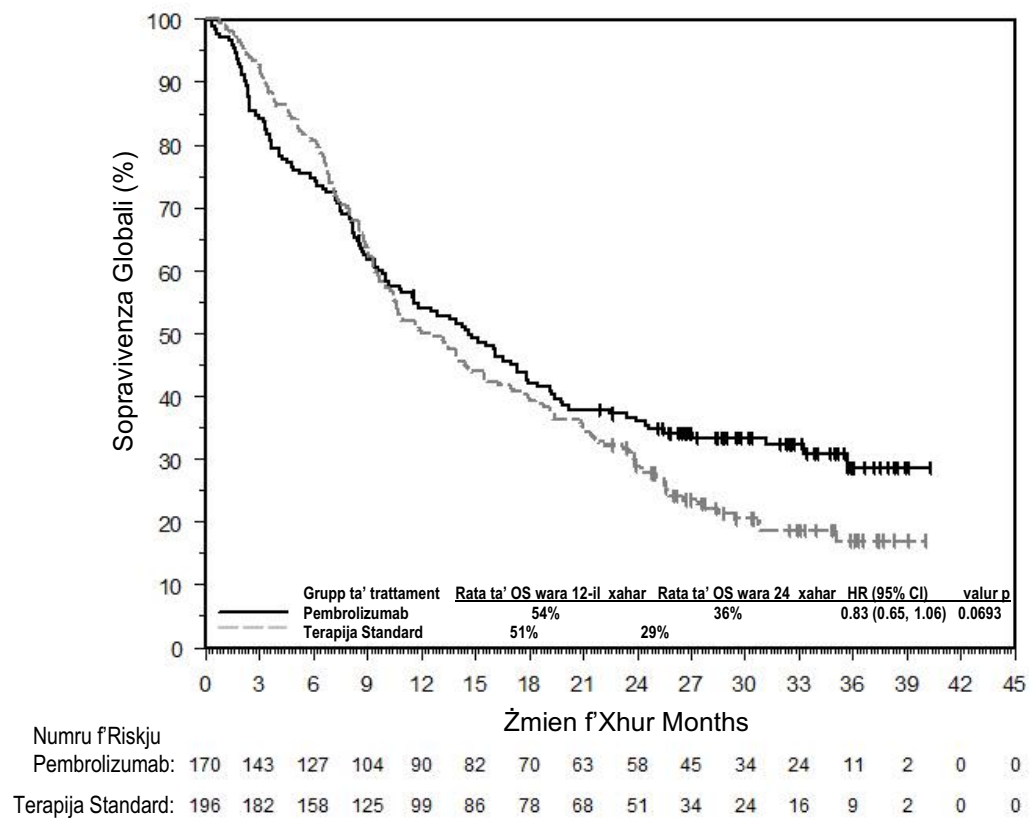
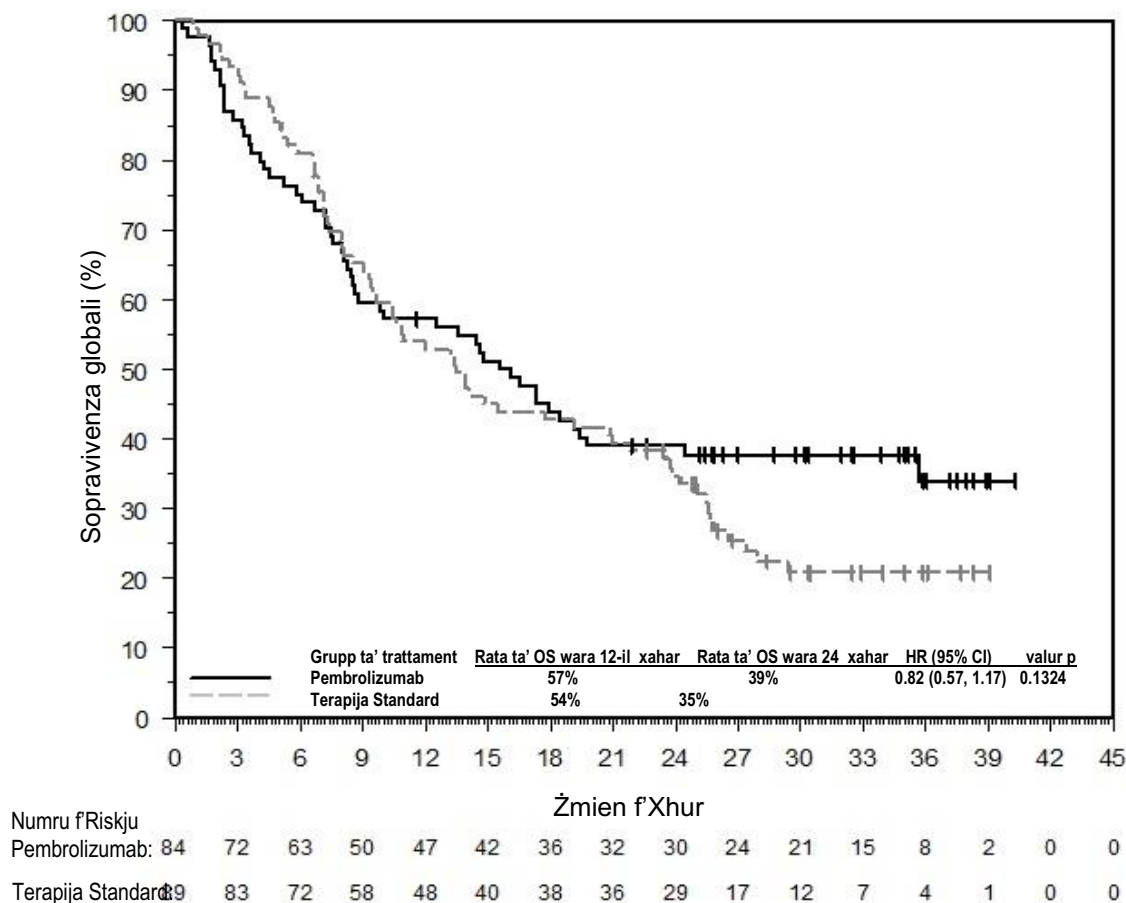


Figura 26: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-361 (pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, intgħażel carboplatin)



Karċinoma taċ-Ċelluli Skwamużi fir-Ras u fl-Għonq

KEYNOTE-689: Studju kkontrollat għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' pazjenti b'HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-689, studju arbitrarju, ikkontollat b'mod attiv, multiċentriku, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fi 714-il pazjent b'HNSCC avvanzata lokalment li tista' titneħħa b'operazzjoni (Stadju III-IVA). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata permezz tas-sit tat-tumur primarju (orofaringi/kavità orali vs. laringi vs. ipofaringi), l-istadju tat-tumur skont it-8 edizzjoni tal-AJCC (III vs. IVA) u l-istatus PD-L1 (TPS ≥ 50% vs. TPS < 50%).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Grupp ta' trattament A: Pembrolizumab 200 mg bħala trattament addizzjonali mogħti qabel għal 2 ċikli qabel it-tneħħija kompluta b'operazzjoni. Fi żmien 6 ġimgħat wara l-operazzjoni, pembrolizumab 200 mg għal 3 ċikli f'kombinazzjoni ma' jew radjazzjoni + 3 ċikli ta' cisplatin 100 mg/m² fl-istess hin kull 3 ġimgħat għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni jew radjazzjoni waħedha għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni. Dan kien segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sa 12-il ċiklu.
- Grupp ta' trattament B: L-ebda trattament addizzjonali mogħti qabel qabel l-operazzjoni. Fi żmien 6 ġimgħat wara l-operazzjoni, jew radjazzjoni + 3 ċikli ta' cisplatin 100 mg/m² fl-istess hin kull 3 ġimgħat għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni jew radjazzjoni waħedha għal pazjenti b'karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli wara operazzjoni.

Karatteristiċi pataloġiċi ta' riskju għoli huma definiti minn evidenza ta' margini pożittivi jew estensjoni ekstrasnodali wara tneħħija kompluta b'operazzjoni.

It-trattament b'pembrolizumab tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 kif stmat permezz ta' BICR, sat-tmiem tat-trattament (17-il ċiklu), progressjoni tal-marda li pprekludiet operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faži ta' trattament addizzjonali, progressjoni tal-marda għal dawk li ma saritilhomx operazzjoni jew kellhom tneħħija mhux kompluta u daħlu fil-faži ta' trattament addizzjonali, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istima tal-istat tat-tumur saret qabel l-operazzjoni f'Ġimgha 6 fil-faži ta' trattament addizzjonali mogħti qabel. Wara l-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali, l-istima tal-istat tat-tumur saret 12-il ġimgha wara t-tmiem ta' RT ± trattament b'cisplatin u mbagħad kull 3 xhur sat-tmiem ta' Sena 3; imbagħad kull 6 xhur wara dan sat-tmiem ta' Sena 5. Fi grupp A, 89% tal-pazjenti saritilhom operazzjoni meta mqabbel ma' 88% fil-grupp B. Fil-grupp A, 29% tal-pazjenti rċewew cisplatin flimkien ma' radjazzjoni u 46% irċewew radjazzjoni waħedha. Fil-grupp B, 40% tal-pazjenti rċewew cisplatin flimkien ma' radjazzjoni u 39% irċewew radjazzjoni waħedha.

Fost is-714 pazjent f'KEYNOTE-689, 682 (96%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn is-682 pazjent kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 22 sa 87); 33% b'età ta' 65 jew aktar; 79% irġiel; 78% Bojod, 13% Asjatiċi, u 2.5% Suwed; 43% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 79% kienu jpejpu jew kienu jpejpu qabel. Erbgħa fil-mija tat-tumuri tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HPV, u 26% kellhom marda ta' Stadju III, 74% kellhom marda ta' Stadju IVA.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien EFS skont BICR li gie ddefinit bħala ż-żmien mill-ghażla arbitrarja għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wiehed mill-avvenimenti li ġejjin: progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, progressjoni tal-marda jew rikorrenza lokali jew distanti; jew mewt minn kwalunkwe kawża. It-tumur malinn primarju sekondarju ma kienx ikkunsidrat bħala avveniment. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja addizzjonali kien mPR kif stmat minn BIPR, OS, u pCR kif stmat minn BIPR.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'EFS (HR 0.73; 95% CI 0.58, 0.92; Valur p 0.00411) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' radjazzjoni b'cisplatin fl-istess hin jew mingħajru meta mqabbel ma' dawk li ntgħażlu b'mod arbitrarju għar-radjazzjoni b'cisplatin fl-istess hin jew mingħajru fl-ewwel analiżi interim speċifikata minn qabel fil-popolazzjoni globali. L-OS fl-analiżi interim ma ġiex ittestjat b'mod formali. Tabella 31 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja ewlenin għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 1 bi żmien medjan ta' segwitu ta' 27.0 xhur (firxa: 0.5 sa 66.5 xahar). Figuri 27 u 28 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal EFS u OS.

Tabella 31: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-689 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat ma’ RT b’cisplatin jew minghajru n=347	RT b’cisplatin jew minghajru n=335
EFS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	128 (37%)	156 (47%)
Medjan f’xhur* (95% CI)	59.7 (37.9, NR)	29.6 (19.5, 41.9)
Proporzjon ta’ periklu† (95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
Valur p‡	0.00140	
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	106 (31%)	128 (38%)
Medjan f’xhur* (95% CI)	NR (NR, NR)	61.8 (49.2, NR)
Proporzjon ta’ periklu† (95% CI)	0.72 (0.56, 0.94)	

* Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għad-data ċensurata

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti simultanji bit-trattament b'hala kovarjat stratifikat skont is-sit tat-tumur primarju u l-istadju tat-tumur.

‡ Valur p one-sided abbażi tal-log-rank test stratifikat skont is-sit tat-tumur primarju u l-istadju tat-tumur: Imqabbel ma' konfini ta' valur p one-sided ta' 0.0124.

NR = ma ntlahaqx

Figura 27: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr avvenimenti skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-689 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

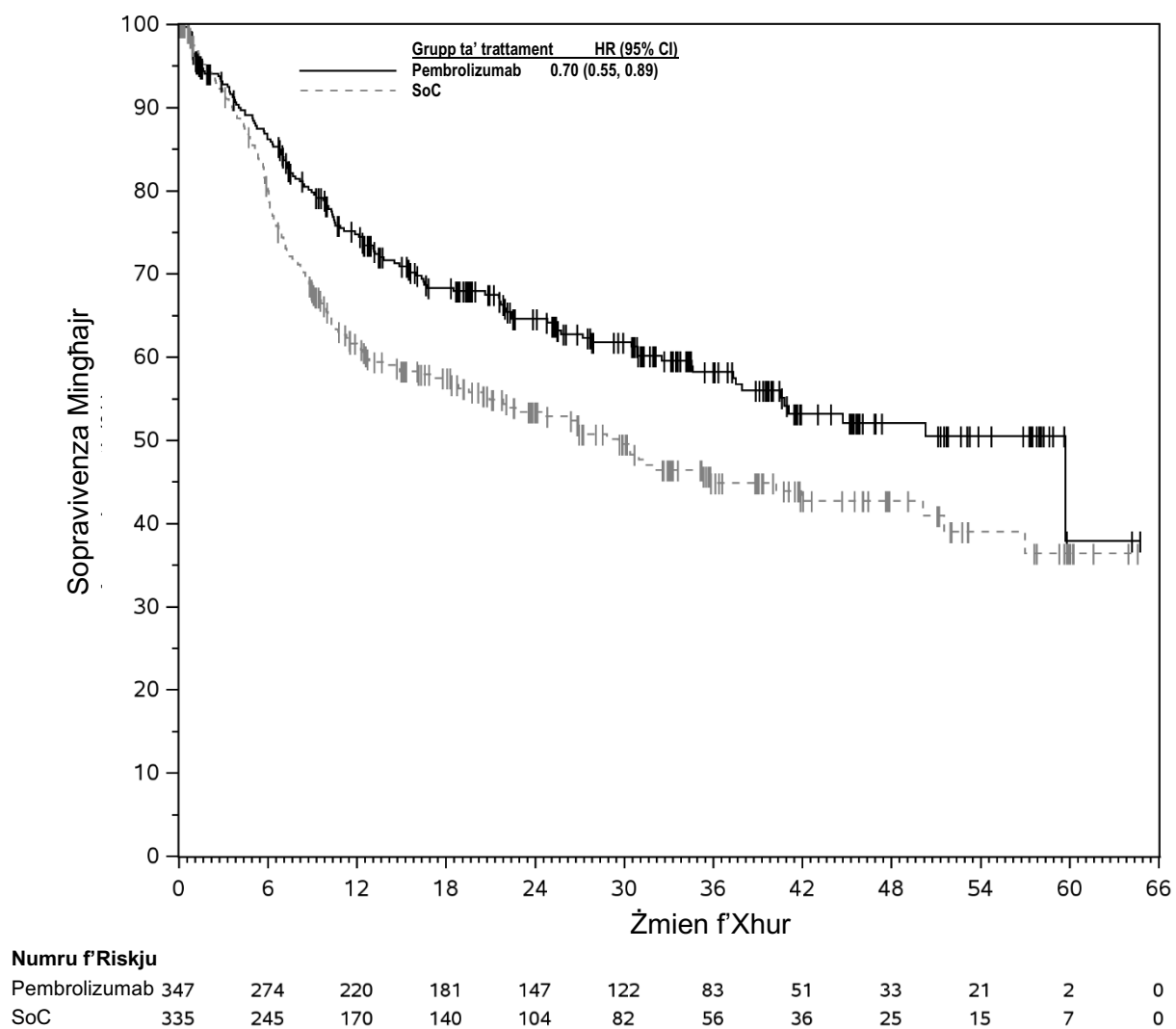
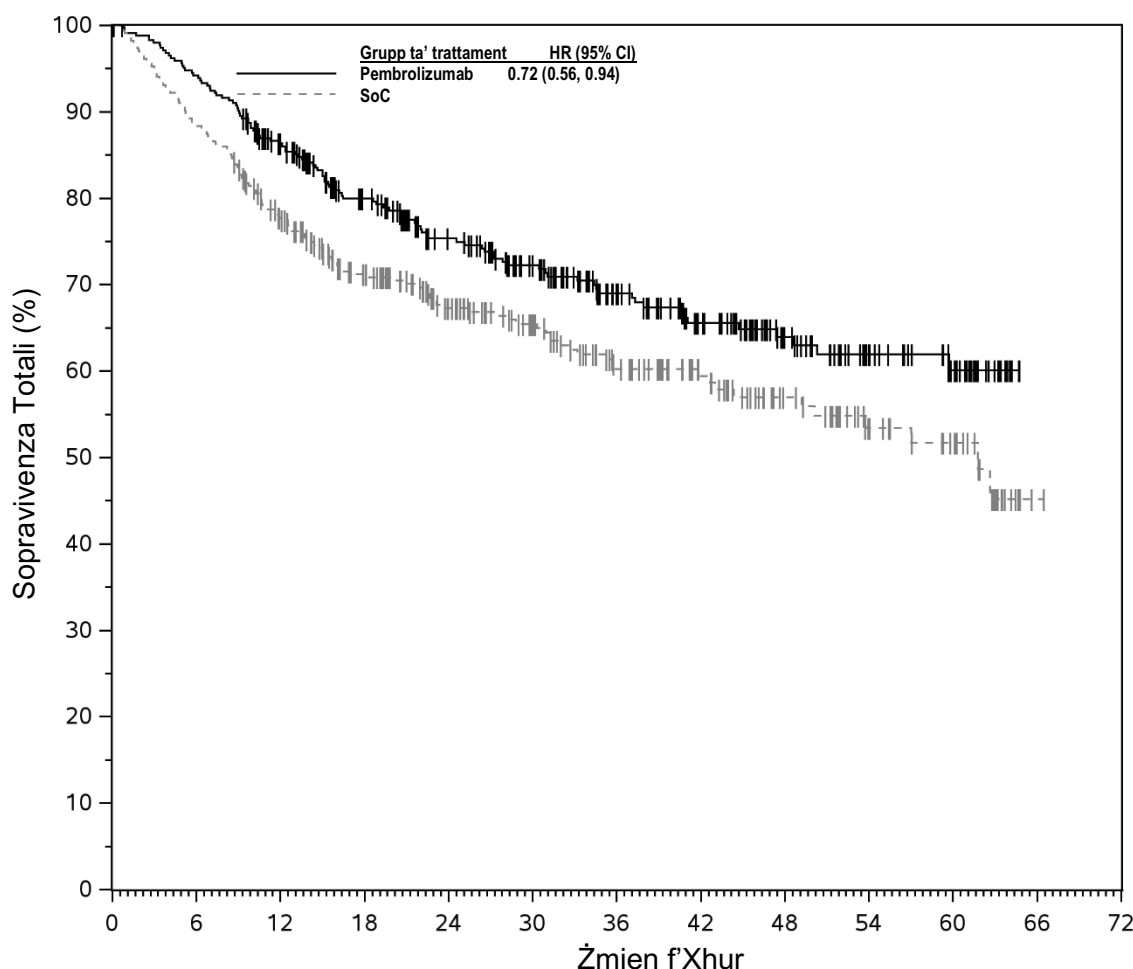


Figura 28: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-689 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Risku

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

KEYNOTE-048: Studju kkontrollat ta' monoterapija u terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'HNSCC li qatt ma ħadu trattament qabel fl-ambjent rikurrenti jew metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-048, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kieu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'HNSCC metastatika jew rikurrenti kkonfermata b'mod istoloġiku tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi, li qatt ma kienu rċewu terapija sistemika qabel għall-marda rikurrenti jew metastatika u li kienu meqjusa li ma jistgħux jiġu mfejqa b'terapiji lokali. Pazjenti b'karċinoma tal-imnieher u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew b'kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni ma kinux eligibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja giet stratifikata mill-espressjoni ta' PD-L1 mit-tumur (TPS ≥ 50% jew < 50%), l-istat tal-HPV (pożittiv jew negattiv), u l-PS ta' ECOG (0 vs. 1). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju 1:1:1 għall-waħda mill-fergħat ta' trattamenti li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat
- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m² kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m²/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m² fil-bidu imbagħad 250 mg/m² darba fil-ġimgħa, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m² kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m²/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jsir wara progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jirċievi benefiċċju kliniku. Stima tal-istat tat-tumur saret f'Gimgha 9 imbagħad kull 6 gimghat għall-ewwel sena, segwit minn kull 9 gimghat sa 24 xahar.

Fost it-882 pazjent f'KEYNOTE-048, 754 (85%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn is-754 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 61 sena (medda: 20 sa 94); 36% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 74% Bojod u 19% Asjatiċi; 61% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1; u 77% persuni li kienu/għadhom ipejpu. Il-karatteristiċi tal-marda kienu: 21% pożittivi għal HPV u 95% kellhom il-marda fi stadju IV (stadju IVa 21%, stadju IVb 6%, u stadju IVc 69%).

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (stmati permezz ta' BICR skont RECIST 1.1). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' trattament standard (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60-0.87) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 li ntagħżlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' trattament standard. It-tabelli 32 u 33 jiġbru fil-qosor ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal pembrolizumab f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 f'KEYNOTE-048 fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 13-il xahar għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u b'segwitu medjan ta' 11.5 xhur għal monoterapija b'pembrolizumab. Kurvi Kaplan-Meier għal OS abbażi tal-analiżi finali qed jintwerew fil-Figuri 29 u 30.

Tabella 32: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi platinum + 5-FU n=242	Trattament Standard* n=235
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	177 (73%)	213 (91%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	13.6 (10.7, 15.5)	10.4 (9.1, 11.7)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.65 (0.53, 0.80)	
Valur p [‡]	0.00002	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	212 (88%)	221 (94%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.1 (4.7, 6.2)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.84 (0.69, 1.02)	
Valur p [‡]	0.03697	
Rata ta' rispons oggettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%))	36% (30.3, 42.8)	36% (29.6, 42.2)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	30%	33%
Valur p [¶]	0.4586	
Tul ta' zmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	6.7 (1.6+, 39.0+)	4.3 (1.2+, 31.5+)
% b'tul ta' zmien ta' ≥ 6 xhur	54%	34%

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Abbażi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bhala rispons shiħ ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

Figura 29: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

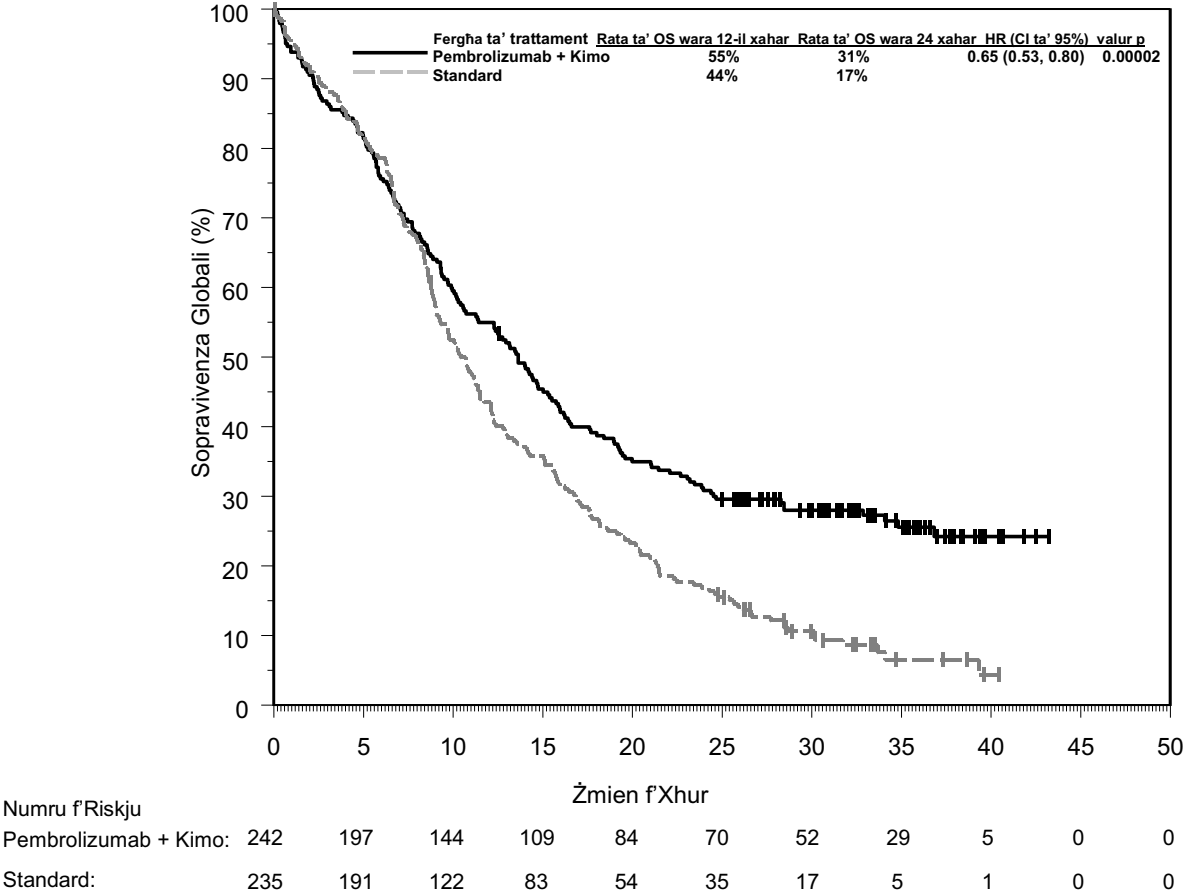


Tabella 33: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab bħala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab n=257	Trattament Standard* n=255
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	197 (77%)	229 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.3 (10.8, 14.3)	10.3 (9.0, 11.5)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.74 (0.61, 0.90)	
Valur p [‡]	0.00133	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	228 (89%)	237 (93%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	1.13 (0.94, 1.36)	
Valur p [‡]	0.89580	
Rata ta' rispons oggettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	19.1% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)
Rispons shih	5%	3%
Rispons parzjali	14%	32%
Valur p [¶]	1.0000	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	23.4 (1.5+, 43.0+)	4.5 (1.2+, 38.7+)
% b'tul ta' żmien ta' > 6 xhur	81%	36%

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

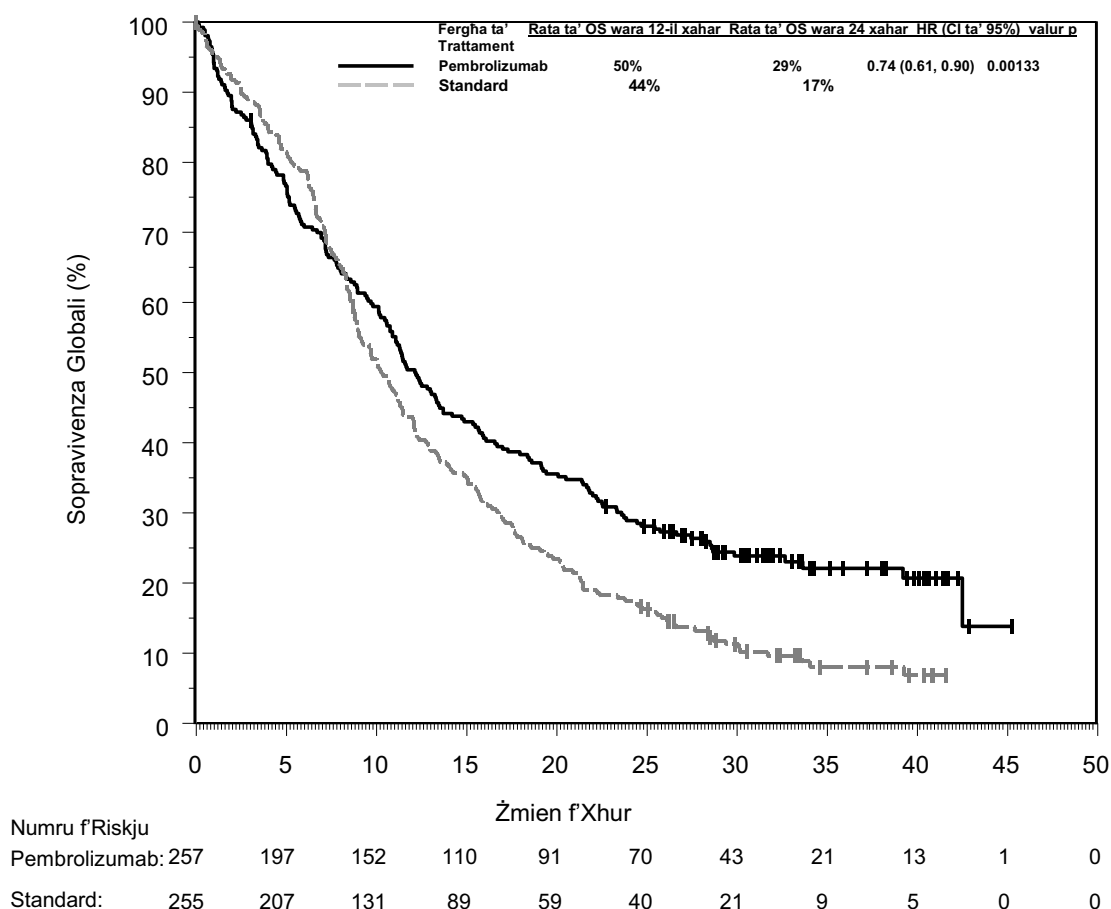
[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Abbażi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

Figura 30: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali għal pembrolizumab bhala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)



Saret analiżi f'KEYNOTE-048 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS $\geq$ 20 [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=126 (49%) vs. trattament standard: n=110 (43%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=133 (52%) vs. trattament standard: n=122 (48%)] (ara Tabella 34).

Tabella 34: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS $\geq$ 20)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126	Trattament Standard* n=110	Monoterapija b'Pembrolizumab n=133	Trattament Standard* n=122
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	84 (66.7%)	98 (89.1%)	94 (70.7%)	108 (88.5%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	14.7 (10.3, 19.3)	11.0 (9.2, 13.0)	14.8 (11.5, 20.6)	10.7 (8.8, 12.8)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.60 (0.45, 0.82)		0.58 (0.44, 0.78)	
Valur p [‡]	0.00044		0.00010	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	74.6 (66.0, 81.3)	80.0 (71.2, 86.3)	74.4 (66.1, 81.0)	79.5 (71.2, 85.7)
Rata ta' OS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	57.1 (48.0, 65.2)	46.1 (36.6, 55.1)	56.4 (47.5, 64.3)	44.9 (35.9, 53.4)
Rata ta' OS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	35.4 (27.2, 43.8)	19.4 (12.6, 27.3)	35.3 (27.3, 43.4)	19.1 (12.7, 26.6)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126	Trattament Standard* n=110	Monoterapija b'Pembrolizumab n=133	Trattament Standard* n=122
PFS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (84.1%)	104 (94.5%)	115 (86.5%)	114 (93.4%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.8 (4.7, 7.6)	5.3 (4.9, 6.3)	3.4 (3.2, 3.8)	5.3 (4.8, 6.3)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.76 (0.58, 1.01)		0.99 (0.76, 1.29)	
Valur p [‡]	0.02951		0.46791	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	49.4 (40.3, 57.9)	47.2 (37.5, 56.2)	33.0 (25.2, 41.0)	46.6 (37.5, 55.2)
Rata ta' PFS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	23.9 (16.7, 31.7)	14.0 (8.2, 21.3)	23.5 (16.6, 31.1)	15.1 (9.3, 22.2)
Rata ta' PFS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	14.6 (8.9, 21.5)	5.0 (1.9, 10.5)	16.8 (10.9, 23.8)	6.1 (2.7, 11.6)
Rata ta' rispons oggettiv				
ORR [§] % (CI ta' 95%)	42.9 (34.1, 52.0)	38.2 (29.1, 47.9)	23.3 (16.4, 31.4)	36.1 (27.6, 45.3)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Numru ta' persuni li rrispondew	54	42	31	44
Medjan f'xhur (firxa)	7.1 (2.1+, 39.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)	22.6 (2.7+, 43.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Abbażi tat-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-ahjar rispons oggettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Saret analizi esploratorja ta' sottogrupp f'KEYNOTE-048 f'pazjenit li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 sa < 20 [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=116 (45%) vs. trattament standard: n=125 (49%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=124 (48%) vs. trattament standard: n=133 (52%)] (ara Tabella 35).

Tabella 35: Riżultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 sa < 20)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapij bi Platinum + 5-FU n=116	Trattament Standard* n=125	Monoterapija b'Pembrolizumab n=124	Trattament Standard* n=133
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	93 (80.2%)	115 (92.0%)	103 (83.1%)	121 (91.0%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (9.4, 15.3)	9.9 (8.6, 11.5)	10.8 (9.0, 12.6)	10.1 (8.7, 12.1)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.71 (0.54, 0.94)		0.86 (0.66, 1.12)	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	76.7 (67.9, 83.4)	77.4 (69.0, 83.8)	67.6 (58.6, 75.1)	78.0 (70.0, 84.2)
Rata ta' OS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	52.6 (43.1, 61.2)	41.1 (32.4, 49.6)	44.0 (35.1, 52.5)	42.4 (33.9, 50.7)
Rata ta' OS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	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				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (91.4%)	117 (93.6%)	113 (91.1%)	123 (92.5%)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapij bi Platinum + 5-FU n=116	Trattament Standard* n=125	Monoterapija b'Pembrolizumab n=124	Trattament Standard* n=133
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.9 (4.2, 5.3)	4.9 (3.7, 6.0)	2.2 (2.1, 2.9)	4.9 (3.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.93 (0.71, 1.21)		1.25 (0.96, 1.61)	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (31.0, 49.0)	40.0 (31.2, 48.5)	24.2 (17.1, 32.0)	41.4 (32.8, 49.7)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	15.1 (9.1, 22.4)	11.3 (6.4, 17.7)	17.5 (11.4, 24.7)	12.1 (7.2, 18.5)
Rata ta' PFS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	8.5 (4.2, 14.7)	5.0 (1.9, 10.1)	8.3 (4.3, 14.1)	6.3 (2.9, 11.5)
Rata ta' rispons oġġettiv				
ORR‡ % (CI ta' 95%)	29.3 (21.2, 38.5)	33.6 (25.4, 42.6)	14.5 (8.8, 22.0)	33.8 (25.9, 42.5)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Numru ta' persuni li rrispondew	34	42	18	45
Medjan f'xhur (firxa)	5.6 (1.6+, 25.6+)	4.6 (1.4+, 31.4+)	NR (1.5+, 38.9+)	5.0 (1.4+, 38.7+)

* Cetuximab, platinum, u 5-FU

† Abbazi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

NR = ma ntlaħaqx

KEYNOTE-040: Studju kkontrollat f'pazjenti b'HNSCC li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-040, studju b'hafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liena sustanza qed tintuża, għat-trattament ta' HNSCC rikurrenti jew metastatika kkonfermata istologikament tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi f'pazjenti li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li kien fiha l-platinum mogħtija bħala parti minn terapija ta' induzzjoni, konkorrenti jew miżġuda, u ma kinitx taqbel magħhom terapija lokali b'intenzjoni ta' kura. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-espressjoni ta' PD-L1 (TPS $\geq$ 50%), l-istat tal-HPV u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG imbagħad intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=247) jew wiehed mit-tliet trattamenti standard (n=248): methotrexate 40 mg/m² darba fil-ġimgħa (n=64), docetaxel 75 mg/m² darba kull 3 ġimgħat (n=99), jew cetuximab b'doża għolja ta' 400 mg/m² fil-bidu imbagħad 250 mg/m² darba fil-ġimgħa (n=71). It-trattament seta' jitkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. L-istudju eskluđa pazjenti b'karċinoma tal-immnieher u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew dawkl li qabel kienu ttrattati bi 3 reġimens sistemici jew aktar għal HNSCC rikorrenti u/jew metastatika. Stima tal-istat tat-tumur saret fid-9 ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sa Ġimgħa 52, segwit minn kull 9 ġimgħat sa 24 xahar.

Fost l-495 pazjent f'KEYNOTE-040, 129 (26%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS $\geq$ 50% abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-129 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (40% b'età ta' 65 jew aktar); 81% irġiel; 78% Bojod, 11% Asjatiċi, u 2% Suwed; 23% u 77% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; u 19% b'tumuri pożittivi għal HPV. Sebġha u sittin fil-mija (67%) tal-pazjent kellhom mard M1 u l-maġġoranza kellhom marda fl-istadju IV (stadju IV 32%, stadju IVa 14%, stadju IVb 4%, u stadju IVc 44%). Sittax fil-mija (16%) kellhom progressjoni tal-marda wara li kienet ingħatat kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali li kien fiha l-platinum qabel, u 84% kienu rċievew minn reġimen wiehed sa żewġ reġimens sistemici qabel għal mard metastatiku.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien OS fil-popolazzjoni ITT. L-analiżi inizjali wasslet għal HR għal OS ta' 0.82 (CI ta' 95%: 0.67, 1.01) b'valur p one-sided ta' 0.0316. L-OS medjana kienet 8.4 xhur għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 7.1 xhur għal trattament standard. Tabella 36 tigbor fil-qosor

il-kejl ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni ta' TPS $\geq 50\%$. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni ta' TPS $\geq 50\%$ qed tintwera f'Figura 31.

Tabella 36: Effikaċja ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'HNSCC b'TPS $\geq 50\%$ li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija bil-platinum f'KEYNOTE-040

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=64	Trattamento Standard* n=65
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	41 (64%)	56 (86%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.53 (0.35, 0.81)	
Valur p [‡]	0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
PFS[§]		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	52 (81%)	58 (89%)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.58 (0.39, 0.86)	
Valur p [‡]	0.003	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
Rata (%) wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (28.1, 51.9)	17.1 (8.8, 27.7)
Rata ta' rispons oġġettiv[§]		
ORR % (CI ta' 95%)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
Valur p [¶]	0.0009	
Rispons shiħ	5%	2%
Rispons parzjali	22%	8%
Marda stabbli	23%	23%
Tul ta' żmien tar-rispons^{§, #}		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)
Numru (% ^b) ta' pazjenti b'tul ta' ≥ 6 xhur	9 (66%)	2 (50%)

* Methotrexate, docetaxel, jew cetuximab

[†] Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' trattamento standard) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Valur p *one sided* abbażi tat-test log-rank

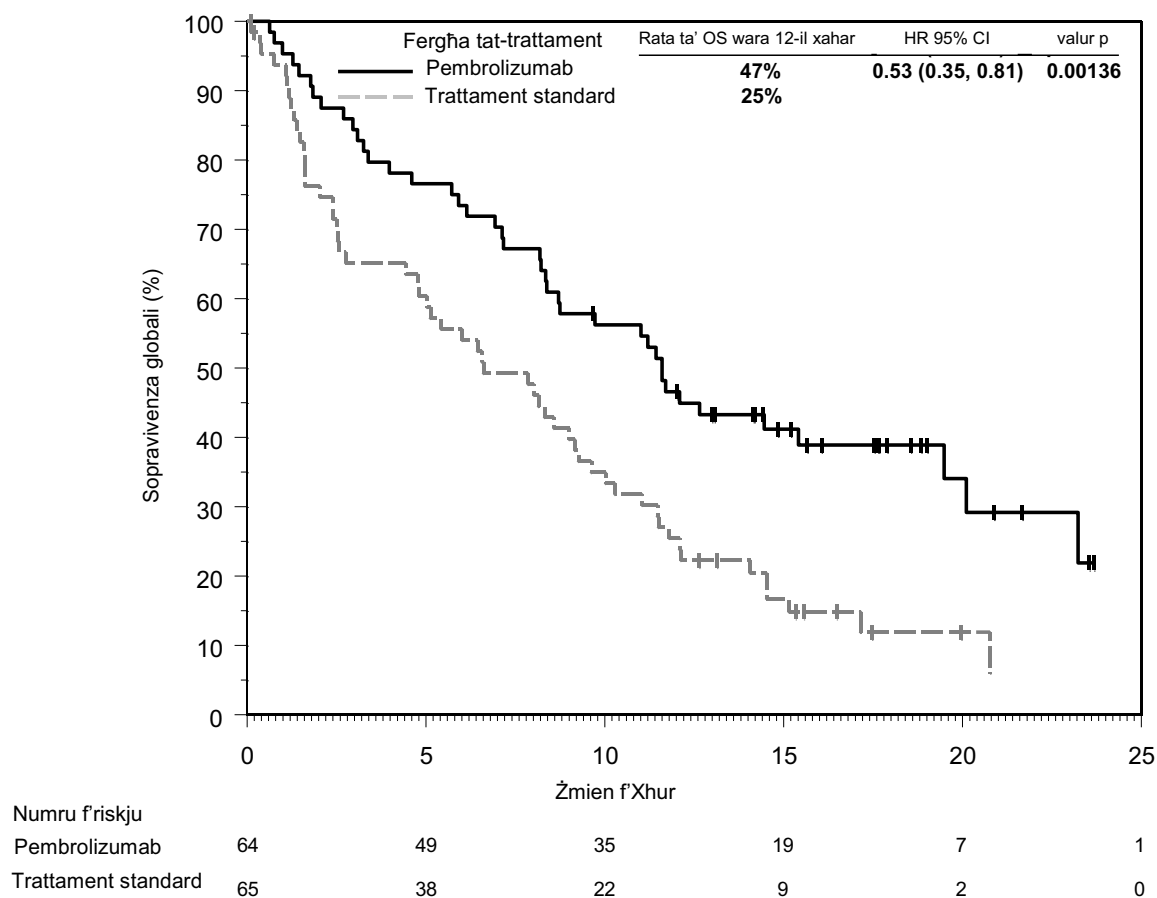
[§] Ivvalutat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

[¶] Abbażi ta' metodu ta' Miettinen u Nurminen

[#] Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

^b Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 31: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament ta' pazjenti f'KEYNOTE-040 b'espressjoni ta' PD-L1 (TPS ≥ 50%)



Karċinoma taċ-ċelluli renali

KEYNOTE-426: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata b'axitinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ġew ittrattati

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib ġiet investigata f'KEYNOTE-426, studju arbitrarju, b'hafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'RCC avanzata b'komponent ta' ċelluli b'ċitoplasmu ċar, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur u l-kategoriji tal-gruppi ta' riskju tal-Konsorzju tad-Database Internazzjonali ta' RCC Metastatika (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont il-kategoriji ta' riskju (favorevoli versus intermedju versus dgħajjed) u r-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplament tad-Dinja"). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għall-wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg fil-vini kull 3 ġimgħat flimkien ma' axitinib 5 mg mill-ħalq, darbtejn kuljum. Pazjenti li ttolleraw axitinib 5 mg darbtejn kuljum għal 2 ċikli konsekuttivi ta' trattament (i.e. 6 ġimgħat) mingħajr l-ebda avvenimenti avversi ta' > Grad 2 marbuta mat-trattament għal axitinib u bi pressjoni ikkontrollata tajjeb sa ≤ 150/90 mm Hg thallew iżidu d-doża ta' axitinib għal 7 mg darbtejn kuljum. Iz-żieda fid-doża ta' axitinib għal 10 mg darbtejn kuljum thalliet issir bl-użu tal-istess kriterji. Axitinib seta' jitwaqqaf b'mod temporanju jew jitnaqqas għal 3 mg darbtejn kuljum u sussegwentement għal 2 mg darbtejn kuljum biex tiġi mmanigġjata t-tossiċità.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq, darba kuljum għal 4 ġimgħat imbagħad waqfien tat-trattament għal ġimgħatejn.

It-trattament b'pembrolizumab u axitinib kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 kif ivverifikata permezz ta' BICR jew ikkonfermata mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li għet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, wara l-għażla arbitrarja f'Ġimgħa 12, imbagħad kull 6 ġimgħat wara dan sa Ġimgħa 54, imbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Total ta' 861 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 26 sa 90); 38% b'età ta' 65 jew aktar; 73% irġiel; 79% Bojod u 16% Asjatiċi; 80% kellhom Puntegġ ta' Eżekuzzjoni ta' Karnofsky (KPS - *Karnofsky Performance Score*) ta' 90-100 u 20% kellhom KPS ta' 70-80; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 31% favorevoli, 56% intermedja u 13% batuta.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kien OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja kien l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.53; 95% CI 0.38, 0.74; Valur-p = 0.00005) u PFS (HR 0.69; 95% CI 0.56, 0.84; Valur-p = 0.00012) għal pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Tabella 37 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 32 u 33 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

Tabella 37: Riżultati tal-Effikaċja f'KEYNOTE-426

Skop finali	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	193 (45%)	225 (52%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.73 (0.60, 0.88)	
Valur p [†]	0.00062	
PFS[‡]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	286 (66%)	301 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.7 (13.6, 20.2)	11.1 (8.9, 12.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.58, 0.80)	
Valur p [†]	< 0.00001	
Rata ta' rispons oggettiv		
ORR [§] % (CI ta' 95%)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Rispons shih	10%	3%
Rispons parzjali	50%	36%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	23.6 (1.4+, 43.4+)	15.3 (2.3, 42.8+)
Numru (%) [#] ta' pazjenti b'tul ta' ≥ 30 xahar	87 (45%)	29 (32%)

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oggettiv b'hala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

¶ Valur p nominali abbażi ta' metodoloġija ta' Miettinen u Nurminen stratifikat permezz tal-grupp ta' riskju tal-IMDC u r-reġjun ġeografiku. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' ORR (żmien medjan ta' segwitu ta' 12.8 xhur), superjorità sinifikanti b'mod statistiku inkisbet għal ORR meta pembrolizumab mogħti flimkien ma' axitinib tqabbel ma' sunitinib valur p < 0.0001

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NA = mhux disponibbli

Figura 32: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament F'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

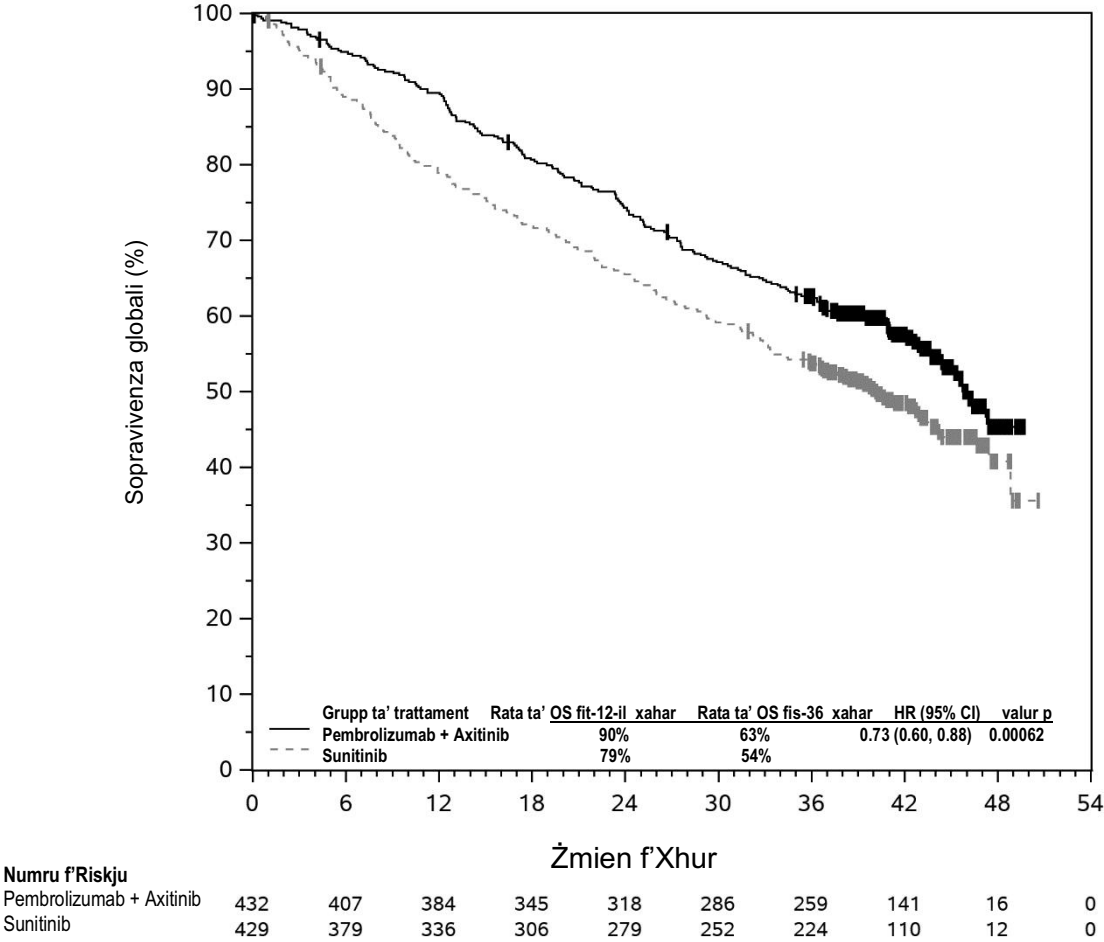
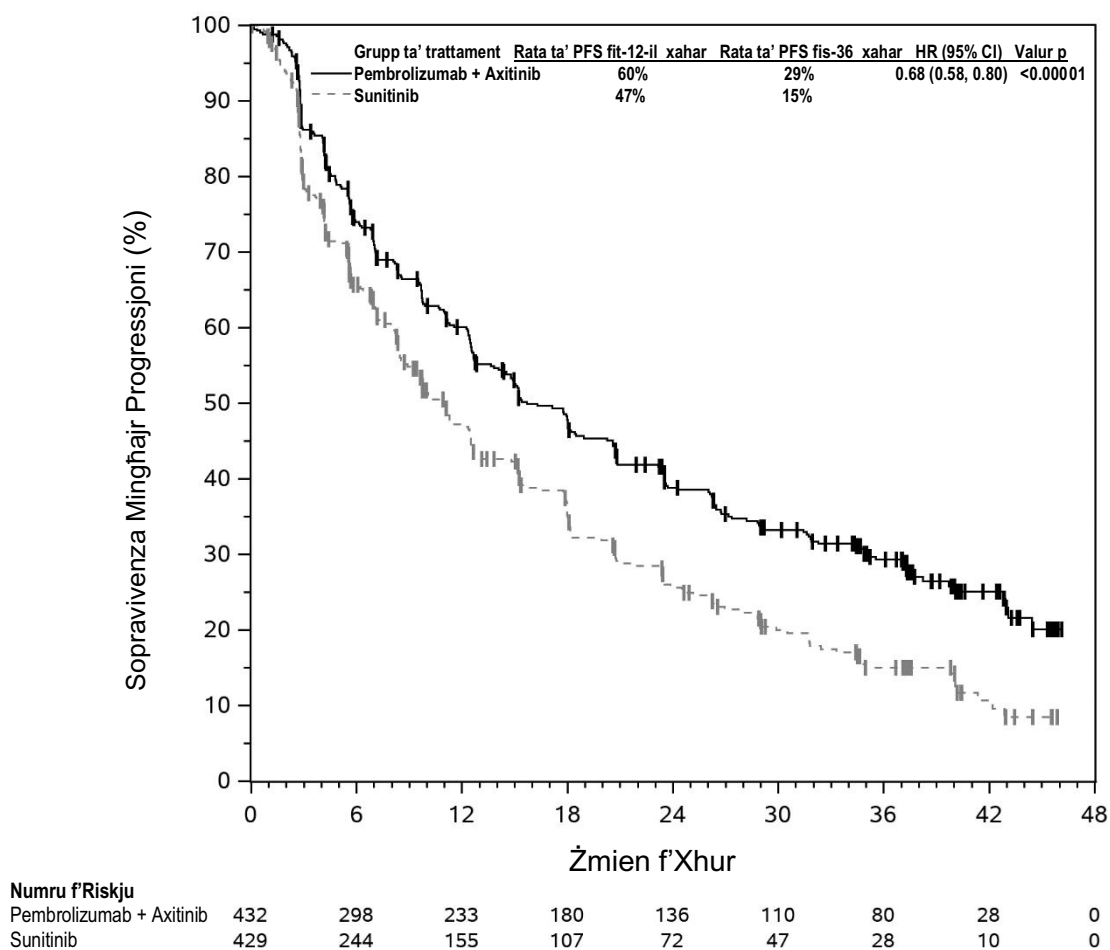


Figura 33: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)



Saru analiżi ta' sottogrupp f'KEYNOTE-426 f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] u CPS < 1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. Il-benefiċċji ta' OS u PFS ġew osservati irrispettivament mill-livell ta' espressjoni ta' PD-L1.

L-istudju KEYNOTE-426 ma kellux is-saħħa li jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Tabella 38 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja skont il-kategoriji ta' riskju tal-IMDC abbażi tal-analiżi finali ta' OS wara medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

Tabella 38: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-426 skont il-kategorija ta' riskju tal-IMDC

Skop finali	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Rata ta' OS wara 12-il xahar, % (CI ta' 95%)		HR ta' OS (CI ta' 95%)
Favorevoli	95.6 (90.5, 98.0)	94.6 (89.0, 97.4)	1.17 (0.76, 1.80)
Intermedju	90.7 (86.2, 93.8)	77.6 (71.8, 82.3)	0.67 (0.52, 0.86)
Dgħajjef	69.6 (55.8, 79.9)	45.1 (31.2, 58.0)	0.51 (0.32, 0.81)
PFS	Medjan (CI ta' 95%), xhur		HR ta' PFS (CI ta' 95%)
Favorevoli	20.7 (15.2, 28.9)	17.8 (12.5, 20.7)	0.76 (0.56, 1.03)
Intermedju	15.3 (12.5, 20.8)	9.7 (8.0, 12.4)	0.69 (0.55, 0.86)
Dgħajjef	4.9 (2.8, 12.4)	2.9 (2.7, 4.2)	0.53 (0.33, 0.84)
ORR Ikkonfermata	% (CI ta' 95%)		Differenza fl-ORR, % (CI ta' 95%)
Favorevoli	68.8 (60.4, 76.4)	50.4 (41.5, 59.2)	18.5 (6.7, 29.7)
Intermedju	60.5 (54.0, 66.8)	39.8 (33.7, 46.3)	20.7 (11.8, 29.2)
Dgħajjef	39.3 (26.5, 53.2)	11.5 (4.4, 23.4)	27.7 (11.7, 42.8)

* n (%) għall-kategoriji ta' riskju favorevoli, intermedju u dgħajjef għal pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib kienu: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%), rispettivament

KEYNOTE-581 (CLEAR): Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'lenvatinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib giet investigata f'KEYNOTE-581 (CLEAR), studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tinuża li sar f'1 069 pazjent b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċellula ċara inkluż karatteristiċi istoloġiċi oħra bħal sarkomatojd u papillari fl-ambjent ta' trattament tal-ewwel għażla. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplement tad-Dinja") u l-gruppi pronjostiċi tal-Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorevoli versus intermedja versus ħażina).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1:1) għal waħda mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat sa 24 xahar flimkien ma' lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum.
- lenvatinib 18-il mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' everolimus 5 mg mill-ħalq darba kuljum.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq darba kuljum għal 4 ġimgħat imbagħad mingħajr trattament għal ġimgħtejn.

It-trattament kompli sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda determinat mill-investigatur u kkonfermat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-għoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li giet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. Pembrolizumab tkompla għal massimu ta' 24 xahar; madankollu, trattament b'lenvatinib seta' jtkompla wara l-24 xahar. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi u mbagħad wara 8 ġimgħat.

Fost il-popolazzjoni tal-istudju (355 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab ma' lenvatinib u 357 fil-grupp ta' sunitinib), il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 29 sa 88 sena), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 74% irġiel; 75% Bojod, 21% Asjatiċi, 1% Suwed, u 2% ta' razez oħra; 17% u 83% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80 u 90 sa 100, rispettivament; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 33% favorevoli, 56% intermedja u 10% ħażina, u skont il-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC kienet 27% favorevoli, 64% intermedja u

9% ħażina. Mard metastatiku kien preżenti f'99% tal-pazjenti u mard avanzat lokali kien preżenti f'1%. Partijiet komuni ta' metastasi fil-pazjenti kienu l-pulmun (69%), l-ghoqda tal-limfa (46%), u l-ghadam (26%).

Il-kejl tar-rizultat primarju ta' effikaċja kien PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-rizultat sekondarju ta' effikaċja kien jinkludi OS u ORR. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.39; 95% CI 0.32, 0.49; Valur p < 0.0001), OS (HR 0.66; 95% CI 0.49, 0.88; Valur p 0.0049), u ORR (71%; [95% CI 66, 76] vs. 36%; [95% CI 31, 41]; Valur p < 0.0001) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 26.5 xhur, u medjan tat-tul ta' żmien tat-trattament għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ta' 17.0-il xahar. L-analiżi primarja tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti

Ir-rizultati tal-effikaċja għal KEYNOTE-581 (CLEAR) fl-analiżi finali speċifikata skont il-protokoll bi żmien medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar huma mqassra f'Tabella 39 u Figuri 34 u 35. Ir-rizultati ta' PFS kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, fil-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC u l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Ir-rizultati ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC huma mqassra f'Tabella 40.

Tabella 39: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR)

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat u lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	207 (58%)	214 (60%)
Medjan f'xhur (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.47 (0.38, 0.57)	
Valur p‡	< 0.0001	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	149 (42%)	159 (45%)
Medjan f'xhur (95% CI)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
Valur p‡	0.0424	
Rata oġġettiva ta' ripons		
ORR§ % (95% CI)	71% (66.6, 76.0)	37% (31.7, 41.7)
Rispons shih	18%	5%
Rispons parzjali	53%	32%
Valur p¶	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons#		
Median f'xhur (firxa)	26.7 (1.64+, 55.92+)	14.7 (1.64+, 54.08+)

* L-analiżi primarja ta' PFS kienet tinkludi ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer. Ir-rizultati għal PFS biċ-ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer jew mingħajrha kienu konsistenti

† Abbażi tal-mudell ta' periklu Cox stratifikat

‡ Valur p nominali, two-sided abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat b'hala rispons shih jew rispons parzjali

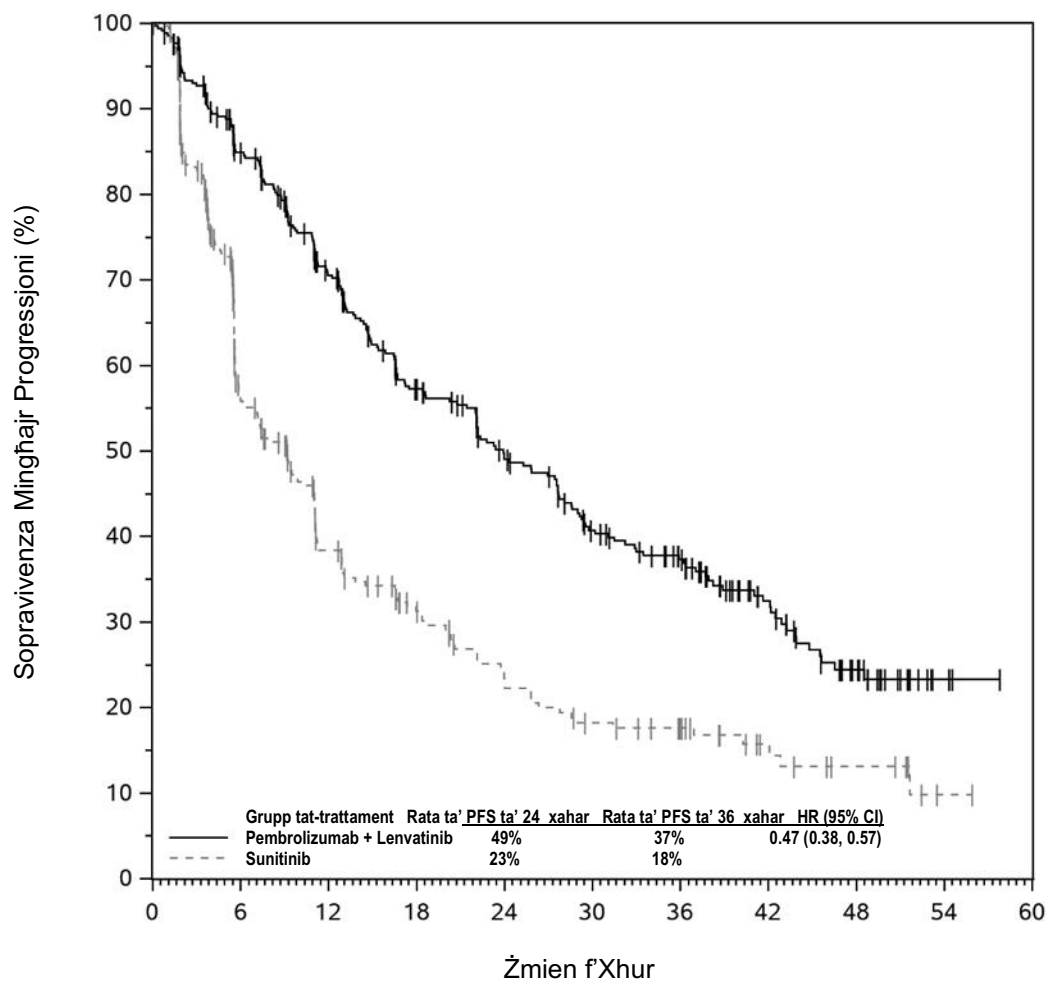
¶ Valur p nominali two-sided ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat, F'analizi finali preċedenti speċifikata minn qabel ta' ORR (medjan ta' żmien ta' segwitu ta' 17.3 xhur), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal ORR li qabbel pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ma' sunitinib, (proporzjon ta' probabbiltà: 3.84 [95% CI: 2.81, 5.26], Valur p < 0.0001)

Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

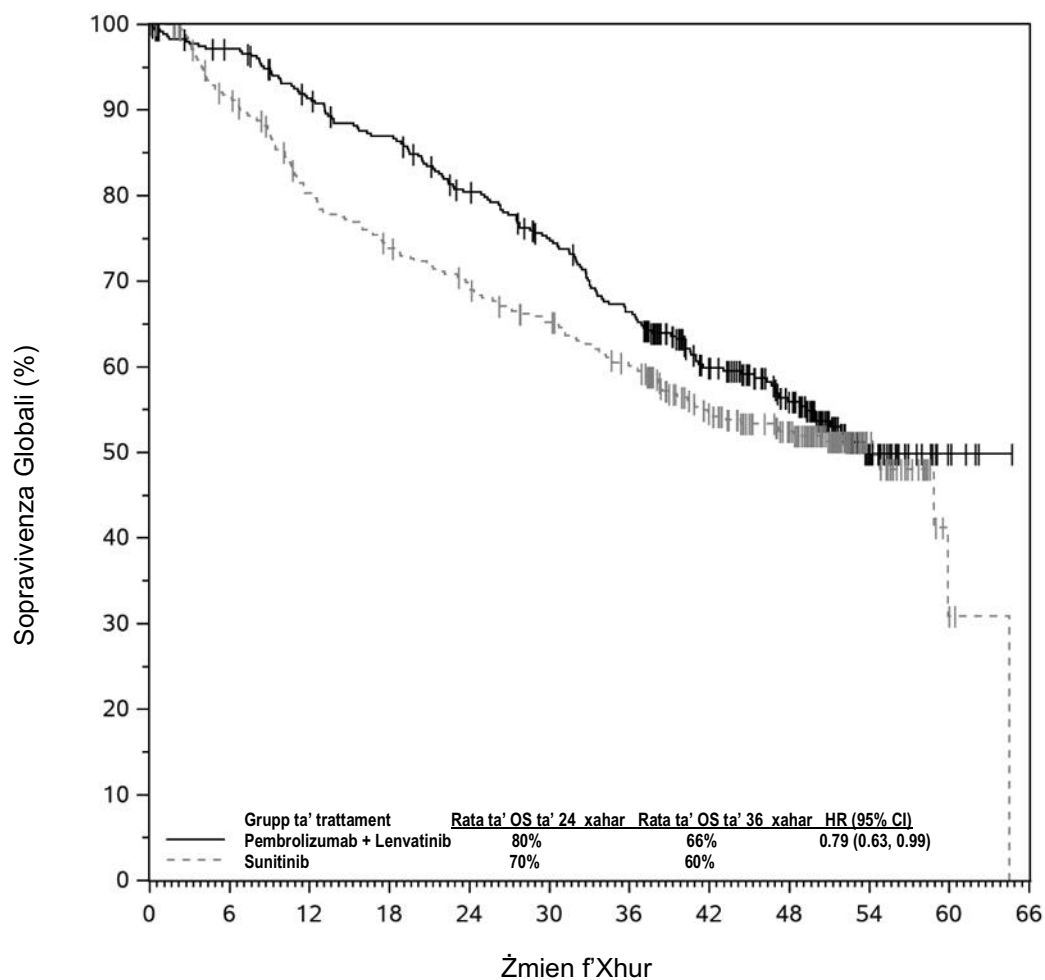
L-analiżi finali tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti, b'195/357 (54.6%) pazjent fil-grupp ta' sunitinib u 56/355 (15.8%) pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib li rievew terapija anti-PD-1/PD-L1 sussegwenti.

Figura 34: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-581 (CLEAR)



Zmien f'Axial											
Numru f'Riskju											
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Figura 35: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-581 (CLEAR)



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

L-istudju KEYNOTE-581 (CLEAR) ma kellux il-qawwa jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Analizi ta' sottogrupp saret skont il-grupp pronjostiku MSKCC.

Tabella 40 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC abbażi tal-analizi finali ta' OS f'medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar.

Tabella 40: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR) skont il-grupp pronjostiku MSKCC

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	
Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS - Progression-Free Survival) skont il-BIRC*					HR ta' PFS (95% CI)
Favorevoli	96	56	97	65	0.46 (0.32, 0.67)
Intermedja	227	129	228	130	0.51 (0.40, 0.65)
Hażina	32	22	32	19	0.18 (0.08, 0.42)
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival)*					HR ta' OS (95% CI)
Favorevoli	96	27	97	31	0.89 (0.53, 1.50)
Intermedja	227	104	228	108	0.81 (0.62, 1.06)
Hażina	32	18	32	20	0.59 (0.31, 1.12)

* Medjan ta' segwitu: 49.4 xhur (żmien meta ma baqghetx tingħabar id-*data* – 31 ta' Lulju 2022)

KEYNOTE-B61: Studju ta' Fażi II b'fergħa waħda

Hemm *data* addizzjonali disponibbli mill-istudju KEYNOTE-B61 ta' Fażi II b'fergħa dwar pembrolizumab (400 mg kull 6 ġimgħat) flimkien ma' lenvatinib (20 mg OD) għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC avanzata jew metastatika b'istoloġija taċ-ċelluli mhux ċara (n=158), li tinkludi 59% papillari, 18% kromofobi, 4% translokazzjoni, 1% medullari, 13% mhux ikklassifikati, u 6% oħrajn. L-ORR kien ta' 50.6% (95% CI: 42.6, 58.7) u t-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 19.5-il xahar (95% CI: 15.3, NR).

KEYNOTE-564: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'RCC mneħħija b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab għet investigata bħala terapija addizzjonali għal RCC f'KEYNOTE-564, studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'994 pazjent b' riskju minn intermedju sa għoli jew riskju għoli ta' rikorrenza, jew M1 mingħajr l-ebda sinjal ta' mard (NED, no evidence of disease). Il-kategorija ta' riskju intermedju sa għoli kienet tinkludi: pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd; pT3, kwalunkwe Grad mingħajr involvment tan-noduli (N0) jew metastasi bogħod mis-sors (M0). Il-kategorija ta' riskju għoli kienet tinkludi: pT4, kwalunkwe Grad N0 u M0; kwalunkwe pT, kwalunkwe Grad b'involvment tan-noduli u M0. Il-kategorija NED M1 kienet tinkludi pazjenti b'mard metastatiku li kienet saritilhom operazzjoni biex jitneħħew kompletament il-leżjonijiet primarji u metastatiċi. Il-pazjenti riedet tkun saritilhom tneħħija protettiva ta' parti mill-kilwa jew tneħħija radikali tal-kilwa kollha b'operazzjoni (u tneħħija kompluta ta' leżjonijiet solidi, iżolati, metastatiċi fit-tessuti rotob fil-partecipanti M1 NED) b'marġini kirurġiċi negattivi ≥ 4 ġimgħat qabel iż-żmien ta' meta sar l-*iscreening*. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Pazjenti b'RCC b'komponent ta' ċellula ċara ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=496) jew placebo (n=498) sa sena sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja għet stratifikata skont l-istat tal-metastasi (M0, M1 NED), u fil-grupp M0, għet stratifikata aktar skont il-PS (0,1) ta' ECOG u r-reġjun ġeografiku (mill-Istati Uniti, mhux mill-Istati Uniti). Mill-bidu tal-għażla arbitrarja, il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgħa għall-ewwel sentejn, imbagħad kull 16-il ġimgħa mis-snin 3 sa 5, imbagħad kull 24 ġimgħa kull sena.

Fost id-994 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 25 sa 84), 33% età ta' 65 jew aktar; 71% irġiel; u 85% b'PS ta' ECOG ta' 0 u 15% b'PS ta' ECOG ta' 1. Erbġha u disġhin fil-mija kienu N0; 83% ma kellhom l-ebda karatteristiċi sarkomatojd; 86% kienu pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd jew pT3; 8% kienu pT4 jew b'involviment tan-noduli; u 6% kellhom NED b'M1. Il-karatteristiċi tal-linja bażi u d-demografiċi kienu ġeneralment kumparabbli bejn pembrolizumab u l-ferġhat tal-plaċebo.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien sopravivenza mingħajr mard (DFS, disease-free survival) stmata mill-investigatur. Il-kejl sekondarju l-aktar importanti kien OS. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS u f'OS għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-ferġha ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel bi żmien ta' segwitu medjan ta' 23.9 xahar, l-HR tad-DFS kien 0.68 (95% CI 0.53, 0.87; valur p = 0.0010). Ir-riżultati tal-effikaċja bi żmien ta' segwitu medjan ta' 55.8 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 41 u Figuri 36 u 37.

Tabella 41: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-564

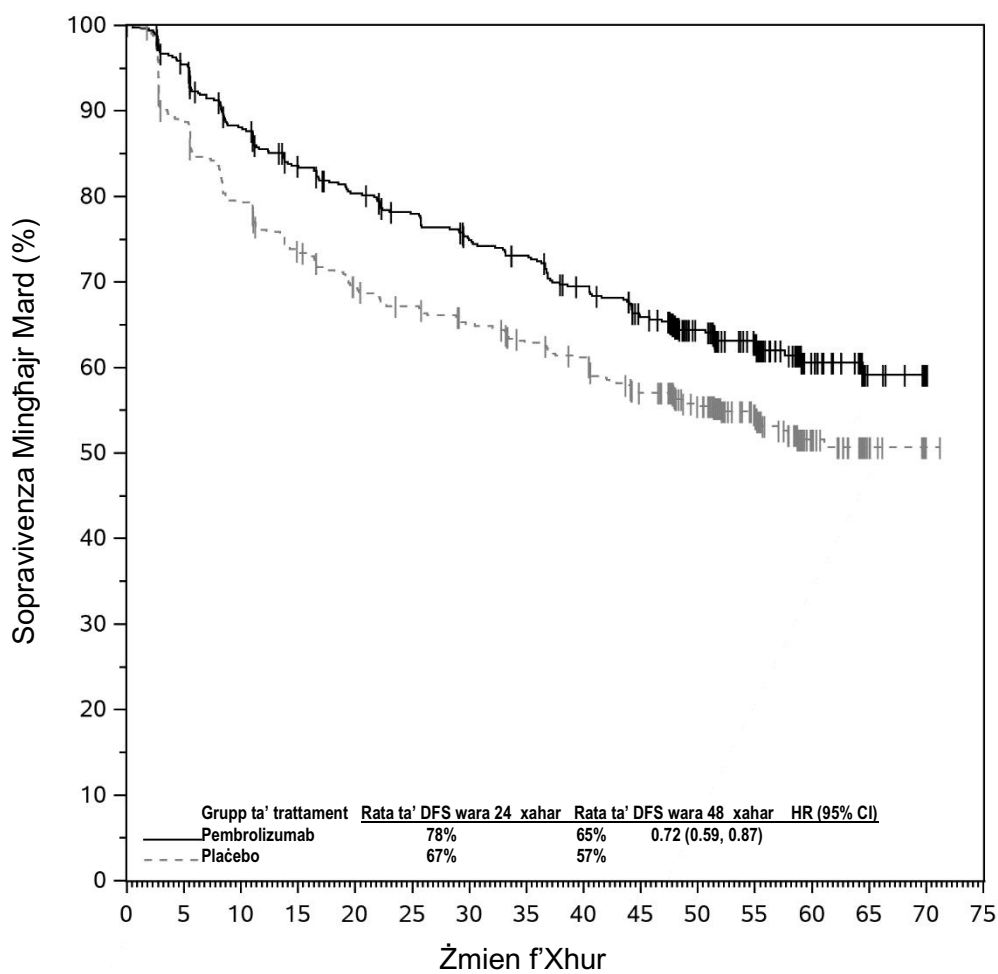
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=496	Plaċebo n=498
DFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	174 (35%)	224 (45%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (54.9, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.72 (0.59, 0.87)	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	55 (11%)	86 (17%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valur p [†]	0.0024	

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p fuq naħa waħda abbażi tat-test log-rank stratifikat

NR, not reached =, ma ntlahaqx

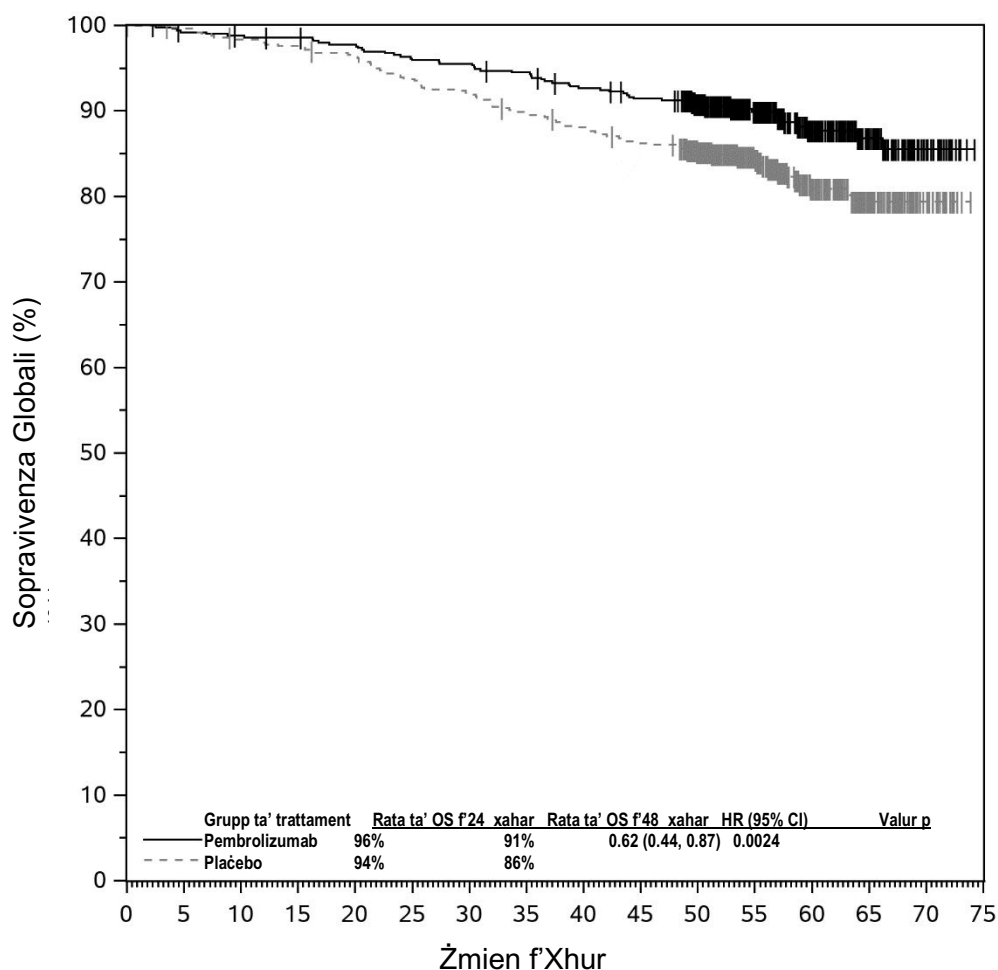
Figura 36: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr mard skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-564 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju
Pembrolizumab
Plaċebo

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

Figura 37: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-564 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



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

Kanċers MSI-H jew dMMR

Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum

KEYNOTE-177: Studju kkontrollat f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li qatt ma kienu ħadu trattament qabel fl-ambjent metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-177, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR metastatiku li ma kienux ġie trattat qabel. L-istat t-tumur MSI jew MMR (tiswija ta' tqabbil ħazin) ġie determinat lokali bl-użu tar-reazzjoni tal-katina tal-polimerase (PCR) jew IHC, rispettivament. Pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni li teħtieġ immunosoppressjoni ma kienux eliġibbli.

Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jidher jirċievu pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat jew l-għażla tal-investigatur tar-reġimens ta' kimoterapija li ġejjin mogħtija minn ġol-vini kull ġimgħatejn:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, u FU) jew mFOLFOX6 flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (jew levoleucovorin 200 mg/m²), u FU 400 mg/m² f'daqqa f'Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m² fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f'Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m² fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m² fil-ġimgħa.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, u FU) jew FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (jew levoleucovorin 200 mg/m²), u FU 400 mg/m² f'daqqa f'Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m² fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f'Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m² fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m² fil-ġimgħa.

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST v1.1 determinata mill-investigatur jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti trattati b'pembrolizumab mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 siegħa. L-istima tat-tumur saret kull 9 ġimgħat. Il-pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu kimoterapija ġew offruti pembrolizumab fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Total ta' 307 pazjenti ġew irreġistrati u magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab (n=153) jew kimoterapija (n=154). Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: medjan tal-età 63 sena (firxa: 24 sa 93), 47% età ta' 65 sena jew akbar; 50% irġiel; 75% Bojod u 16% Asjatiċi; 52% u 48% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Stat ta' mutazzjoni: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Għal 143 pazjent trattati b'kimoterapija, 56% irċievu mFOLFOX6 b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom u 44% rċievu FOLFIRI b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kien PFS stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS. Kejl tar-riżultati sekondarji kien ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.60; 95% CI 0.45, 0.80; Valur p 0.0002) għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija fl-analiżi finali speċifikata minn qabel għal PFS. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li fiha 60% tal-pazjenti li kienu ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-kimoterapija nqalbu biex sussegwentement bdew jirċievu terapiji kontra PD-1/PD-L1 inkluż pembrolizumab. Tabella 42 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja l-aktar importanti u l-Figuri 38 u 39 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS aġġornati abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 38.1 xhur (firxa: 0.2 sa 58.7 xhur).

Tabella 42: Riżultati ta' effiċċja f'KEYNOTE-177

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=153	Kimoterapija n=154
PFS*		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	86 (56%)	117 (76%)
Medjan f'xhur (95% CI)	16.5 (5.4, 38.1)	8.2 (6.1, 10.2)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.59 (0.45, 0.79)	
Valur p [‡]	0.0001	
OS[§]		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	62 (41%)	78 (51%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valur p [§]	0.0359	
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR % (95% CI)	45% (37.1, 53.3)	33% (25.8, 41.1)
Rispons shiħ	13%	4%
Rispons parzjali	32%	29%
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.3+, 53.5+)	10.6 (2.8, 48.3+)
% b'tul ta' ≥ 24 xahar [¶]	84%	34%

* Bit-12-il xahar ta' segwitu addizzjonali wara l-analiżi ta' PFS speċifikata minn qabel

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox

‡ Il-valur p huwa nominali

§ Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multipliċità

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

NR, not reached = ma ntlahaqx

Figura 38: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

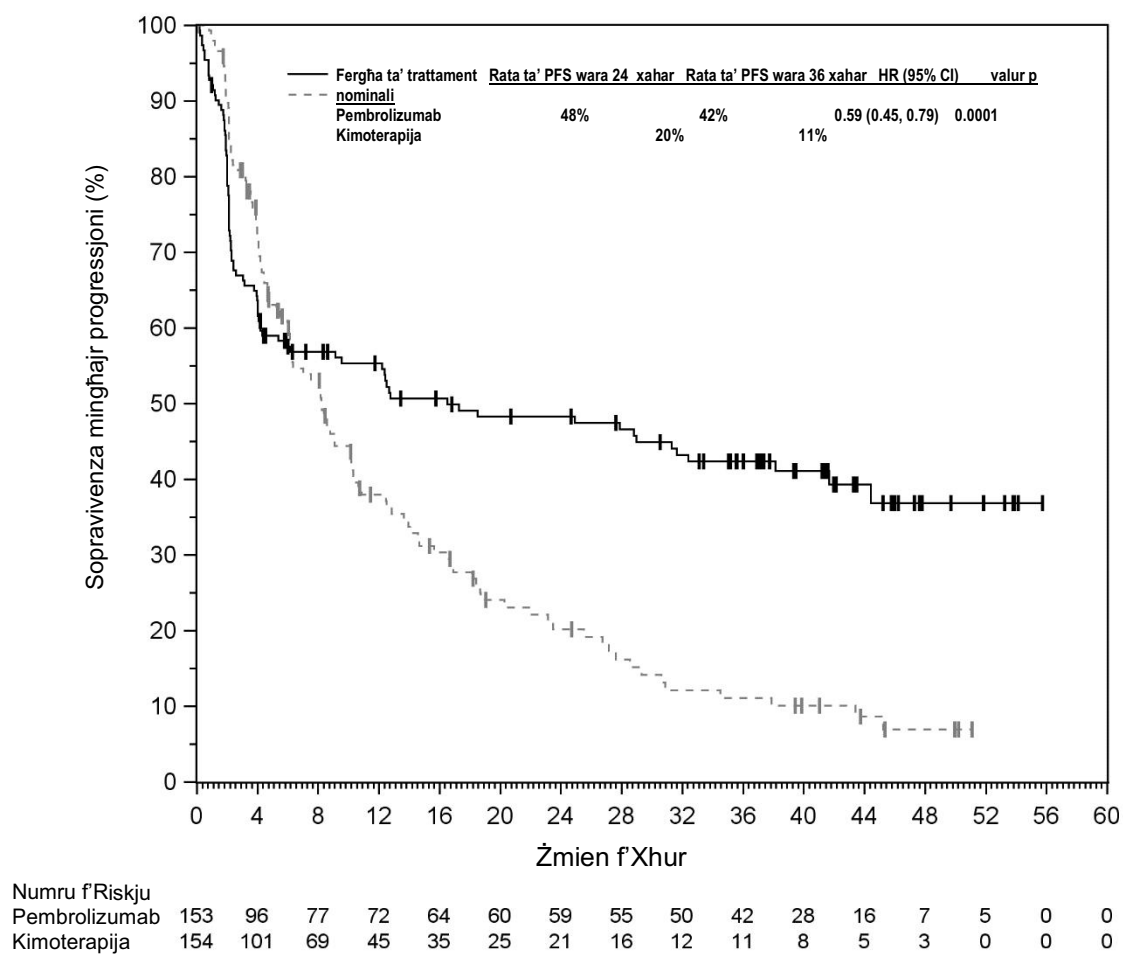
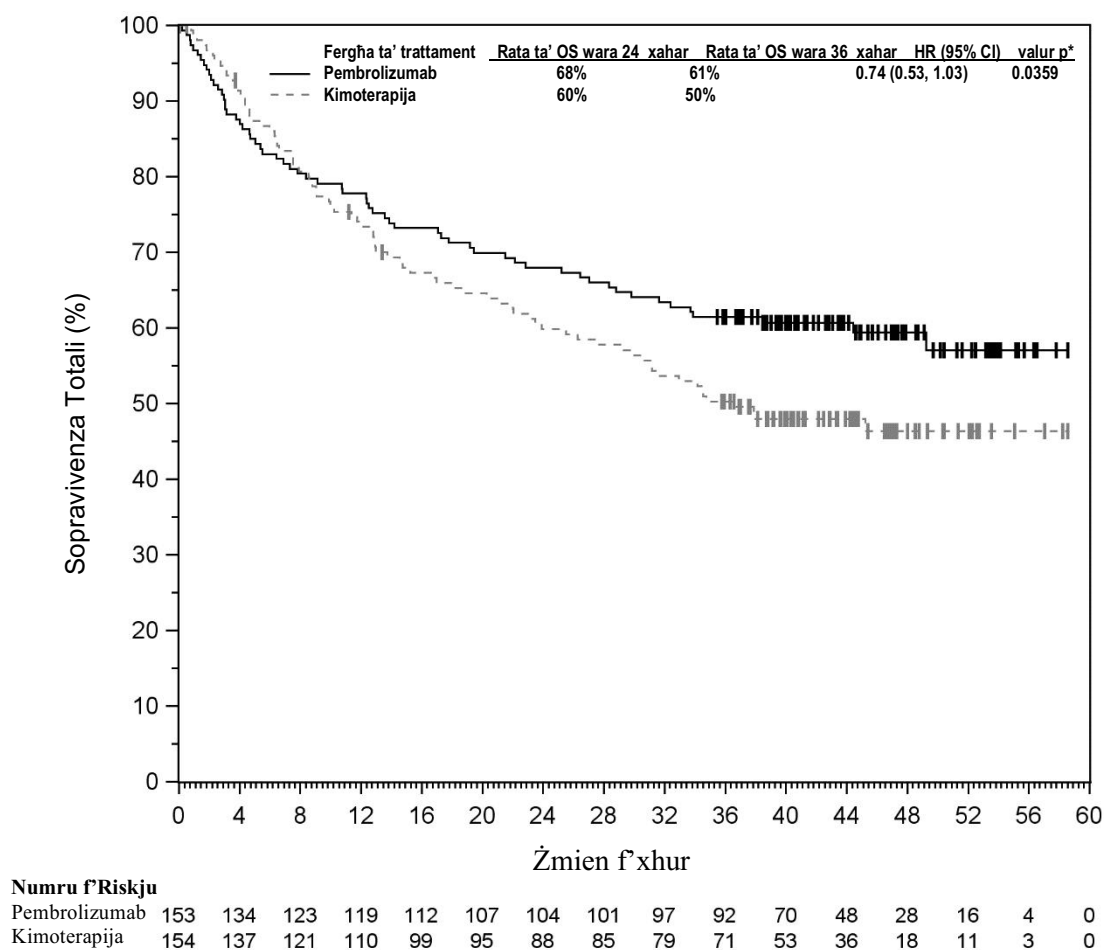


Figura 39: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



*M'huwiex sinifikanti b'mod statistiku wara agġustament għall-multipliċità

KEYNOTE-164: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku li rċievew terapija preċedenti

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-164, studju ta' Fażi II, b'hafna ċentri, mingħajr għażla arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'koorti multipli, li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku li pprogressa wara terapija preċedenti abbażi ta' fluoropyrimidine flimkien ma' irinotecan u/jew oxaliplatin.

Il-pazjenti rċievew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm ġiet ikkonfermata progressjoni tal-marda. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost il-124 pazjent irreġistrati f'KEYNOTE-164, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 56 sena (35% b'età ta' 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 68% Bojod, 27% Asjatiċi; 41% u 59% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tnax fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet BRAF u 36% kellhom mutazzjonijiet RAS; 39% u 34% ma kinux determinati għall-mutazzjonijiet BRAF u RAS, rispettivament. Sebgha u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 3% kellhom marda M0 (avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni). Sitta u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċievew żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien ta' 37.3 (firxa: 0.1 sa 65.2). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 43.

Tabella 43: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-164

Skop finali	n=124
Rata ta' rispons oġġettiv*	
ORR % (95% CI)	34% (25.6, 42.9)
Rispons shih	10%
Rispons parzjali	24%
Tul ta' żmien tar-rispons*	
Medjan f'xhur (firxa)	NR (4.4, 58.5+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 36 xahar [#]	92%

* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat b'halha riżpons shih jew parzjali

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemm mard progressiv saż-żmien tal-aħħar stima tal-marda

NR = ma ntlahaqx

Gew osservati risponsi oġġettivi rrispettivament mill-istat tal-mutazzjoni BRAF jew RAS.

Kanċers li mhumex tal-musrna l-kbira jew tar-rektum

KEYNOTE-158: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'kanċer MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara li kienu rċivew terapija preċedenti
L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata fi 377 pazjent b'tumuri solidi MSI-H jew dMMR mhux CRC li ma setgħux jitneħħew b'operazzjoni jew metastatiċi ġew irregistrati fi studju ta' Fażi II, b'hafna ċentri, mingħajr għażla arbitrarja fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża (KEYNOTE-158), inkluż pazjenti b'kanċer tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara. L-istat MSI jew MMR tat-tumur ġie determinat prospettivament bl-użu ta' PCR jew IHC, rrispettivament.

Il-pazjenti rċivew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat matul l-ewwel sena, imbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-83 pazjent b'kanċer tal-endometriju, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 42 sa 86); 46% b'età ta' 65 sena jew aktar; 84% Bojod, 6% Asjatiċi, u 4% Suwed; u PS ta' ECOG ta' 0 (46%) u 1 (54%). Tmienja u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 2% kellhom marda M0. Sebgha u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost is-67 pazjent b'kanċer tal-istonku, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 68 sena (firxa: 41 sa 89); 61% b'età ta' 65 sena jew aktar; 64% irġiel, 61% Bojod, 25% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (43%) u 1 (57%). Il-pazjenti kollha kellhom marda M1. Hamsa u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost it-33 pazjent b'kanċer tal-musrana ż-żgħira, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 21 sa 78); 39% b'età ta' 65 sena jew aktar; 58% irġiel, 85% Bojod, 9% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (52%) u 1 (48%). Sebgha u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard M1 u 3% kellhom mard M0. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar. Il-pazjenti kollha kellhom adenokarċinoma b'halha istologija tat-tumur.

Fost it-22 pazjent b'kanċer tal-marrara, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: 40 sa 77); 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 73% irġiel, 91% Bojod, 9% Asjatiċi; PS ta' ECOG ta' 0 (45%) u 1 (55%); u 82% b'mard M1 u 18% b'mard M0. Wiehed u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċievu 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi t-tul taż-żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien 53.5 (firxa: 1.5 sa 99.4) għal kanċer tal-endometriju, 12.9 (firxa: 1.0 sa 102.6) għal kanċer tal-istonku, 39.4 (firxa 4.2 sa 103.0) għal kanċer tal-musrana ż-żghira, u 19.4 (firxa: 1.1 sa 97.1) għal kanċer tal-marrara. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 44.

Tabella 44: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-158

Skop finali	Kanċer tal-endometriju n=83	Kanċer tal-istonku [¶] n=65	Kanċer tal-musrana ż-żghira [¶] n=32	Kanċer tal-marrara n=22
Rata ta' rispons oġġettiv*				
ORR % (95% CI)	52% (40.6, 62.9)	40% (28.0, 52.9)	63% (43.7, 78.9)	45% (24.4, 67.8)
Rispons shih	18%	18%	19%	14%
Rispons parzjali	34%	22%	44%	32%
Tul ta' żmien tar-rispons*				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.9, 91.9+)	NR (1.9+, 96.1+)	NR (3.7+, 91.4+)	NR (6.2, 92.1+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar [#]	86%	88%	87%	90%
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 60 xahar [#]	64%	72%	72%	50%

* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bħala ripons shih jew parzjali

Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-aħhar stima tal-marda

NR = ma ntlahaqx

¶ Il-popolazzjoni tal-analiżi tal-effikaċja tikkonsisti minn parteċipanti fil-popolazzjoni "Parteċipanti Kollha kif Ittrattati" (ApaT, *All Participants as Treated*), li ġew irreġistrati mill-inqas 26 ġimgħa qabel id-data meta ma baqgħetx tingabar id-data

Karċinoma tal-esofagu

KEYNOTE-590: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'karċinoma tal-esofagu li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija ġiet investigata f'KEYNOTE-590, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollata bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'karċinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika jew karċinoma GEJ (tip 1 ta' Siewert). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, kondizzjoni medika li tkun teħtieġ immunosoppressjoni jew pazjenti b'adenokarċinoma GEJ pożittiva għal HER-2 ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata permezz tal-istologija tat-tumur (karċinoma taċ-ċellula skwamuża vs. adenokarċinoma), reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux fl-Asja), u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 vs. 1).

Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' cisplatin 80 mg/m² IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m² IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.
- Placebo f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' 80 mg/m² IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m² IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.

It-trattament b'pembrolizumab jew bil-kimoterapija tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda jew massimu ta' 24 xahar. Il-pazjenti li ntagħżlu b'mod

arbitrarju għal pembrolizumab thallew ikomplu wara l-ewwel progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 jekk kienu stabbli b'mod kliniku sakemm kien hemm l-ewwel evidenza radjografika ta' progressjoni tal-marda giet ikkonfermata mill-anqas 4 ġimgħat wara b'repetizzjoni tal-immaġini. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost is-749 pazjent f'KEYNOTE-590, 383 (51%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 abbażi tal- Kitt ta' PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn it-383 pazjent kienu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 28 sa 89), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 34% Bojod u 56% Asjatiċi; 43% u 57% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tlieta u disghin fil-mija kellhom mard M1. Hamsa u sebgħin fil-mija kellhom istoloġija tat-tumur ta' karċinoma ta' ċelluli skwamużi, u 25% kellhom adenokarċinoma.

Il-kejl primarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu OS u PFS kif stmat permezz tal-investigatur skont RECIST 1.1 f'istoloġija ta' ċelluli skwamużi, CPS ≥ 10 , u fil-pazjenti kollha. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u PFS għall-popolazzjonijiet kollha tal-istudju speċifikati minn qabel. Fil-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, meta mqabbla ma' kimoterapija l-HR ta' OS kien 0.73 (95% CI 0.62-0.86) u l-HR ta' PFS HR kien 0.65 (95% CI 0.55-0.76). Kejl sekondarju tar-riżultati tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST 1.1 kif stmat mill-investigatur. Tabella 44 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti minn analiżi speċifikata minn qabel f'pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 10 f'KEYNOTE-590 li saret fi żmien ta' segwitu medjan ta' 13.5 xhur (firxa: 0.5 sa 32.7 xhur). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS qed jintwerew f'Figuri 40 u 41.

Tabella 45: Riżultati ta' effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-590 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b’Cisplatin 5-FU n=186	Trattament Standard* n=197
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	124 (66.7%)	165 (83.8%)
Medjan f’xhur [†] (95% CI)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
Proporzjon ta’ periklu [‡] (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
Valur p [§]	< 0.0001	
PFS [¶]		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	140 (75.3%)	174 (88.3%)
Medjan f’xhur [†] (95% CI)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta’ periklu [‡] (95% CI)	0.51 (0.41, 0.65)	
Valur p [§]	< 0.0001	
Rata ogġettiva ta’ rispons [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51.1 (43.7, 58.5)	26.9 (20.8, 33.7)
Rispons shih	5.9%	2.5%
Rispons parzjali	45.2%	24.4%
Valur p [#]	< 0.0001	
Tul ta’ żmien tar-rispons ^b		
Medjan f’xhur (firxa)	10.4 (1.9, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)
% b’tul ta’ żmien ta’ ≥ 6 xhur [†]	80.2%	47.7%

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b'Cisplatin 5-FU n=186	Trattament Standard* n=197
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12 -il xahar [†]	43.7%	23.2%
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 18 -il xahar [†]	33.4%	10.4%

* Cisplatin u 5-FU

[†] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

[‡] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[§] Valur p one sided abbażi tat-test log-rank stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Asja versus il-Kumplement tad-Dinja) u l-istologija tat-tumur (Adenokarcinoma versus Karcinoma taċ-Ċellula Skwamuża) u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 versus 1)

[¶] Stmat mill-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.1

[#] Valur p one-sided għall-ittestjar. H0: differenza f'f% = 0 versus H1: differenza f'f% > 0

[Ⓛ] L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Total ta' 32 pazjent b'età ≥ 75 sena għal PD-L1 CPS ≥ 10 ġew irreġistrati f'KEYNOTE-590 (18 fil-kombinazzjoni ta' pembrolizumab u 14 fil-kontroll). Data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija huma limitati wisq f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Figura 40: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-590 b'espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 10)

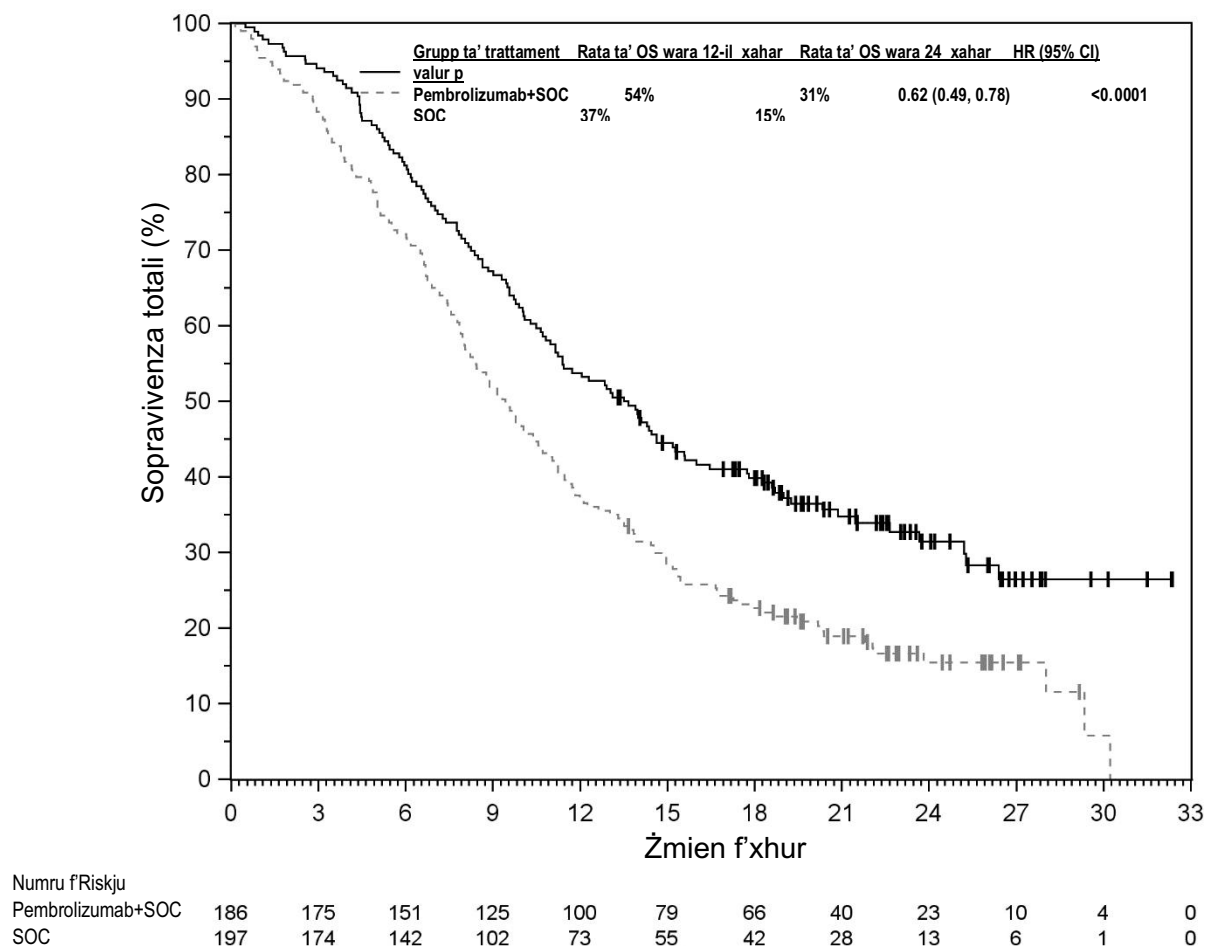
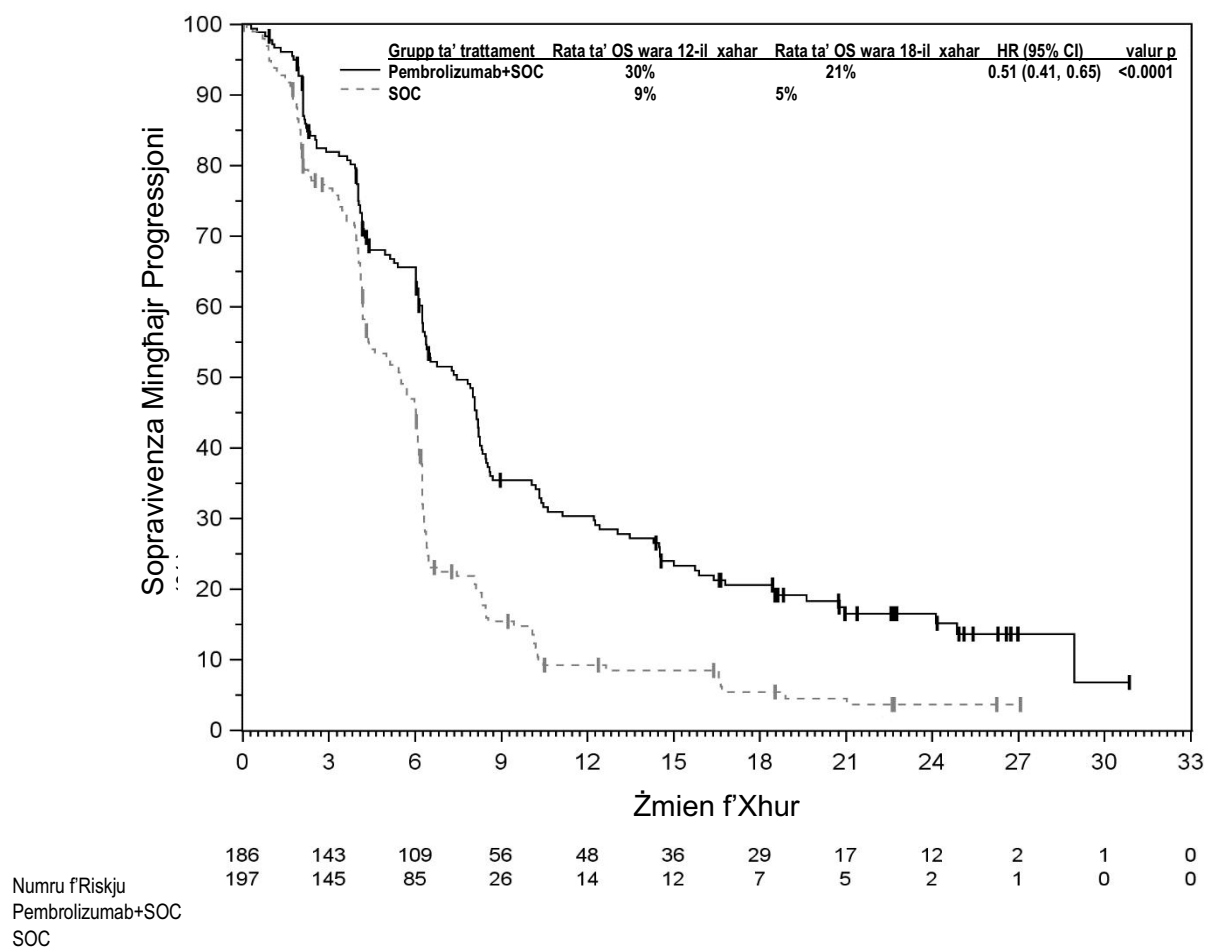


Figura 41: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-590 b'esspressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 10)



Kanċer tas-sider negattiv tripplu

KEYNOTE-522: Studju kkontrollat ta' terapija addizzjonali mogħtija qabel u terapija addizzjonali f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokali, infjammatorju jew fi stadju bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija bħala trattament addizzjonali mogħti qabel li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni ġie investigat fl-istudju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża KEYNOTE-522. Jekk indikat, il-pazjenti rċievu terapija b'radjazzjoni addizzjonali qabel jew fl-istess waqt ma' pembrolizumab mogħti b'mod addizzjonali qabel jew placebo. Il-kriterji ta' eleggibilità l-aktar importanti għal dan l-istudju kienu TNBC avanzat lokali, infjammatorju, jew fi stadju bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza (daqs tat-tumur dijametru ta' > 1 cm iżda ≤ 2 cm b'involvement tan-noduli jew daqs tat-tumur dijametru ta' > 2 cm irrispettivament mill-involvement tan-noduli), irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istat tan-noduli (pożittivi vs. negattivi), id-daqs tat-tumur (T1/T2 vs. T3/T4), u l-għażla ta' carboplatin (mogħti darba kull 3 ġimgħat vs. darba fil-ġimgħa). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu pembrolizumab jew placebo permezz ta' infużjoni ġol-vini:

- Erba' ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament
jew AUC 1.5 mg/mL/min kull ġimgħa f'Jum 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament **u**
 - Paclitaxel 80 mg/m² kull ġimgħa fil-Jiem 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament
- Segwiti minn erba' ċikli addizzjonali ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
 - Doxorubicin 60 mg/m² **jew** epirubicin 90 mg/m² kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament **u**
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament
- Wara l-operazzjoni, ingħataw 9 ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompla sat-tmien tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faġi ta' trattament addizzjonali qabel, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 1 174 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: medjan tal-età 49 sena (firxa: 22 sa 80); 11% età ta' 65 sena jew aktar; 99.9% nisa; 64% Bojod; 20% Asjatiċi, 5% Suwed, u 2% Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (87%) u 1 (13%); 56% kienu fl-istat qabel il-menopawsa u 44% kienu fl-istat wara l-menopawsa; 7% kienu Tumour 1 (T1), 68% T2, 19% T3, u 7% T4; 49% kienu involviment tan-noduli 0 (N0), 40% N1, 11% N2, and 0.2% N3; 1.4% tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju; globalment 75% tal-pazjenti kienu fl-Istadju II u 25% kienu fl-Istadju III.

Il-kejl tar-riżultati doppji tal-effikaċja primarja kienu rata shiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, pathological complete response) u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival). pCR kien iddefinit bħala n-nuqqas ta' koanċer invażiv f'is-sider u l-għoqiedi tal-limfa (ypT0/Tis ypN0) u ġie stmat mill-patoloġist lokali li ma kienx jaf liema sistanza kienet qed tintuża fiż-żmien tal-operazzjoni definittiva. EFS ġie ddefinit bħala ż-żmien mill-għażla arbitrarja għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wahda mill-avvenimenti li ġejjin: progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni

definittiva, rikorrenza lokali jew imbiegħda, it-tieni tumor malinn primarju, jew mewt minn kwalunkwe kawża. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien OS.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fir-rata ta' differenza ta' pCR fl-analiżi primarja tagħha speċifikata minn qabel (n=602), ir-rati ta' pCR kienu 64.8% (95% CI: 59.9%, 69.5%) fil-grupp ta' pembrolizumab u 51.2% (95% CI: 44.1%, 58.3%) fil-grupp tal-plaċebo, b'differenza fit-trattament ta' 13.6% (95% CI: 5.4%, 21.8%; Valur p 0.00055). L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-EFS fl-analiżi interim speċifikata minn qabel tiegħu (iż-żmien medjan ta' segwitu għall-pazjenti kollha kien 37.8 xhur (firxa: 2.7-48.0 xhur), HR=0.63 (95% CI: 0.48, 0.82; Valur p 0.00031)). Fiż-żmien ta' segwitu medjan għall-pazjenti kollha ta' 73.1 xhur (firxa: 2.7-83.9 xhur), l-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-OS.

Ir-riżultati rrappurtati mill-analiżi finali tal-pCR speċifikata minn qabel (n=1002) u l-kejl tal-effikaċja primarja mill-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' EFS u OS fiż-żmien ta' segwitu medjan għall-pazjenti kollha ta' 73.1 xhur (firxa: 2.7-83.9 xhur) huma miġbura fil-qosor f'Tabella 46. Il-kurvi Kaplan-Meier għal EFS u OS qed jintwerew fil-Figuri 42 u 43.

Tabella 46: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-522

Skop finali	Pembrolizumab ma' Kimoterapija/Pembrolizumab	Plaċebo ma' Kimoterapija/Plaċebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Numru ta' pazjenti b'pCR	428	182
Rata ta' pCR (%) (95% CI)	64.0 (60.2, 67.6)	54.7 (49.1, 60.1)
Stima (95% CI) tad-differenza fit-trattament (%)†	9.2 (2.8, 15.6)	
Valur-p‡	0.00221	
EFS§	n=784	n=390
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	159 (20.3%)	114 (29.2%)
24 xahar tar-rata ta' EFS (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¶	0.63 (0.48, 0.82)	
Valur p#	0.00031	
OS^b		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	80 (10.2%)	55 (14.1%)
24-xahar ta' rata ta' OS (95% CI)	92.3 (90.2, 94.0)	91.0 (87.7, 93.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)¶	0.72 (0.51, 1.02)	

* Abbażi ta' analiżi finali pCR speċifikata minn qabel (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0028)

† Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumor, u l-għażla ta' carboplatin

‡ Valur p one sided għall-ittestjar. H0: differenza fil-% = 0 versus H1: differenza fil-% > 0

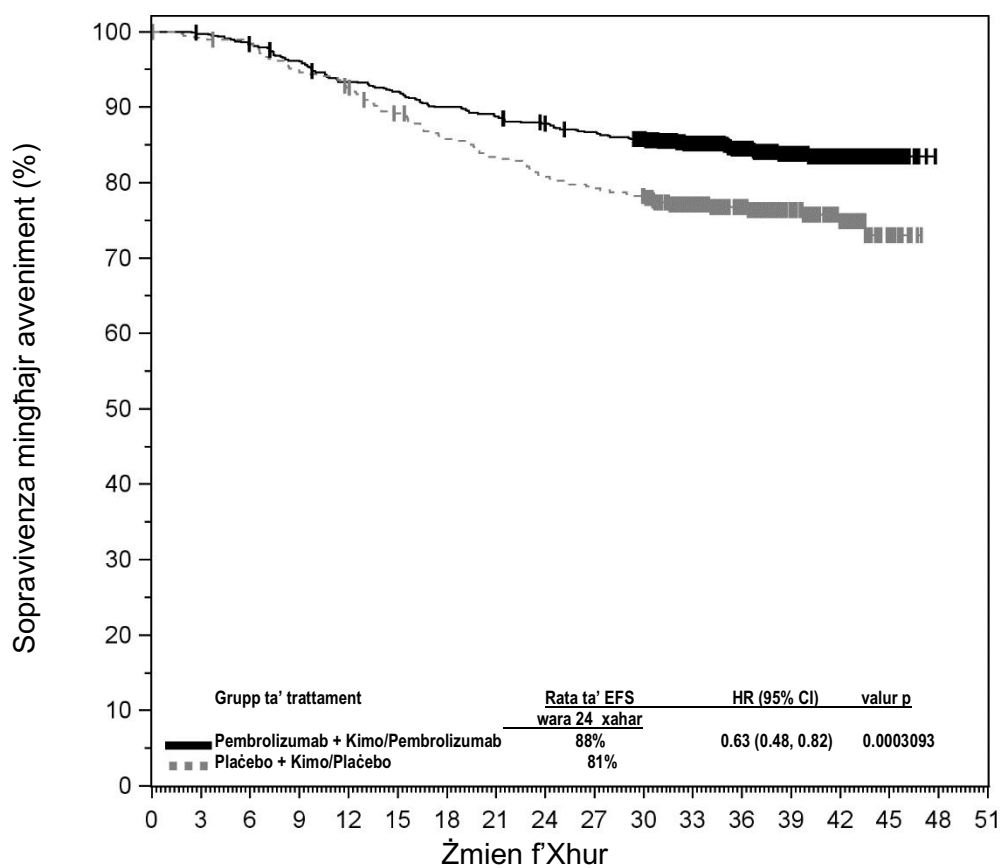
§ Abbażi ta' analiżi interim speċifikata minn qabel ta' EFS (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0052)

¶ Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immanigġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bħala kovarjant stratifikat skont l-istat nodali, daqs tat-tumor, u l-għażla ta' carboplatin

Valur p one sided abbażi tal-log rank test stratifikat skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumor, u l-għażla ta' carboplatin

^b Riżultati ta' OS fl-analiżi interim ma ssodisfax il-limitu ta' effikaċja ta' 0.00085861 għal sinifikanza statistika.

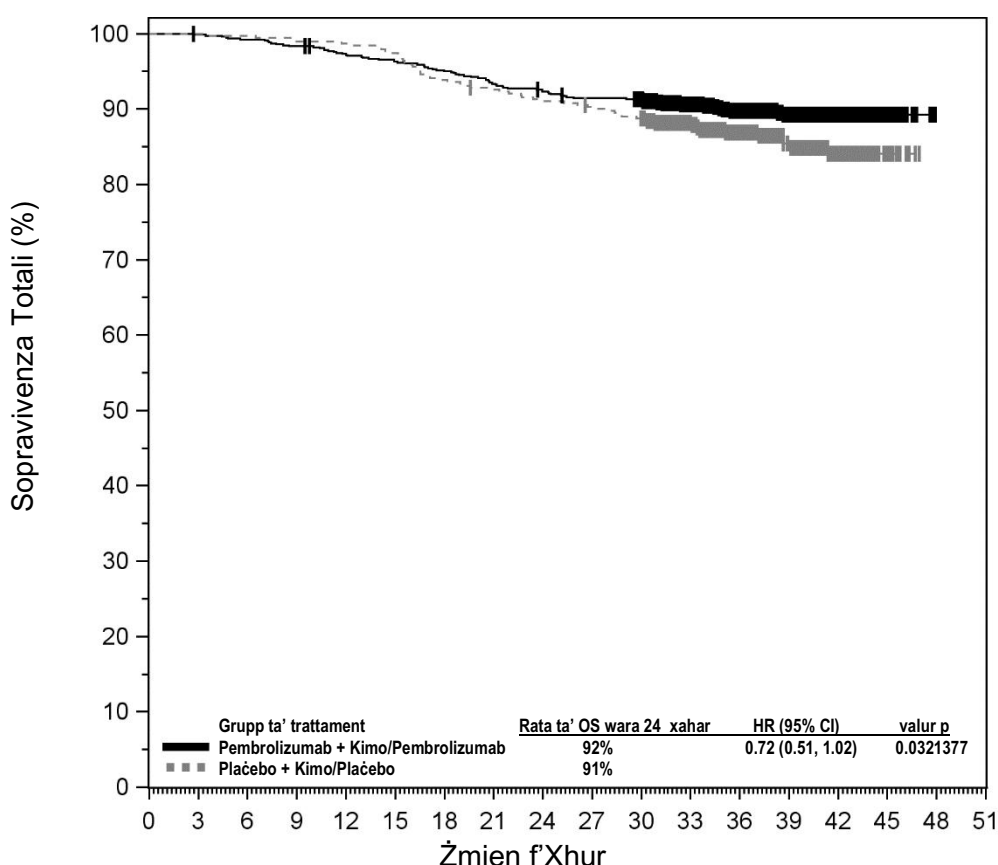
Figura 42: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr avveniment skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

Pembrolizumab + Kimo/Pembrolizumab:	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Plaċebo + Kimo/Placebo:	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Figura 43: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

KEYNOTE-355: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'TNBC li ma kinux ġew trattati qabel għal mard metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin ġiet investigata f'KEYNOTE-355, studju b'għażla arbitrarja, b'hafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għal eligibilità kienu TNBC rikurrenti lokali li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, li ma kinu ġew trattati b'kimoterapija preċedenti fl-ambjent avanzat. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont il-kimoterapija tat-trattament (paclitaxel jew nab-paclitaxel vs. gemcitabine u carboplatin), l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CPS $\geq$ 1 vs. CPS < 1), u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Il-pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju (2:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni minn ġol-vini:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 kull 3 ġimgħat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m² fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

- Placebo f'Jum 1 kull 3 ġimgħat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m² fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

It-trattament b'pembrolizumab jew placebo, it-tnejn li huma flimkien mal-kimoterapija, tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Il-kimoterapija setgħet titkompla skont il-kura standard. Inġhata permess biex l-ġhoti ta' pembrolizumab jtkompla wara li tkun seħħet progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent ikun qed jieħu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-Ġimgħat 8, 16, u 24, imbagħad 9 ġimgħat għall-ewwel sena, u kull 12-il ġimgħa wara dan.

Fost it-847 pazjent magħzula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-355, 636 (75%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u 323 (38%) kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDxTM ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tat-323 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10 kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 53 sena (medda: 22 sa 83); 20% b'età ta' 65 jew aktar; 100% nisa; 69% Bojod, 20% Asjatiċi, u 5% Suwed; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (61%) u 1 (39%); 67% bi stat wara l-menopawsa; 3% kellhom storja medika ta' metastasi fil-moħħ; u 20% kellhom interval ta' < 12-il xahar mingħajr mard.

Il-kejl tar-riżultati primarji doppji tal-effikaċja kienu PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 u OS. Il-kejl tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel (HR 0.65; 95% CI 0.49, 0.86; valur p 0.0012) u OS fl-analiżi finali għal pazjenti b'tumur li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 magħzula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija imqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 47 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u Figuri 44 u 45 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' żmien ta' 20.2 xhur (firxa: 0.3 sa 53.1 xhur) għal pazjenti b'tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 .

Tabella 47: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-355 f'pazjenti b'CPS ≥ 10

Skop finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija* n=220	Plaċebo mal-kimoterapija* n=103
PFS[†]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	144 (65%)	81 (79%)
Proporzjon ta' periklu [‡] (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
Valur p [§]	0.0018	
Medjan f'xhur (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	155 (70%)	84 (82%)
Proporzjon ta' periklu [‡] (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valur p [¶]	0.0093	
Medjan f'xhur (95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Rata oġġettiva ta' rispons[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Rispons shih	17%	14%
Rispons parzjali	35%	27%
Tul ta' żmien tar-rispons[†]		
Medjan f'xhur (firxa)	12.8 (1.6+, 45.9+)	7.3 (1.5, 46.6+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [#]	82%	60%
% b'tul ta' żmien ≥ 12 -il xahar [#]	56%	38%

* Kimoterapija: paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin

[†] Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

[‡] Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immaniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament b'hala kovariant stratifikat permezz tal-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le)

[§] Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Fl-analiżi interim ta' PFS speċifikata minn qabel (żmien medjan ta' segwitu ta' 19.2 xahar), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal PFS fejn pembrolizumab/kimoterapija tqabbel ma' plaċebo/kimoterapija Valur p 0.0012

[¶] Valur p one sided abbażi ta' test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Ir-rizultati ta' OS issodisfaw il-limitu tal-effikaċja ta' 0.0113 speċifikat minn qabel għal sinifikat statistiku

[#] Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għal data ċensurata

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-ahhar evalwazzjoni tal-marda

Figura 44: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)

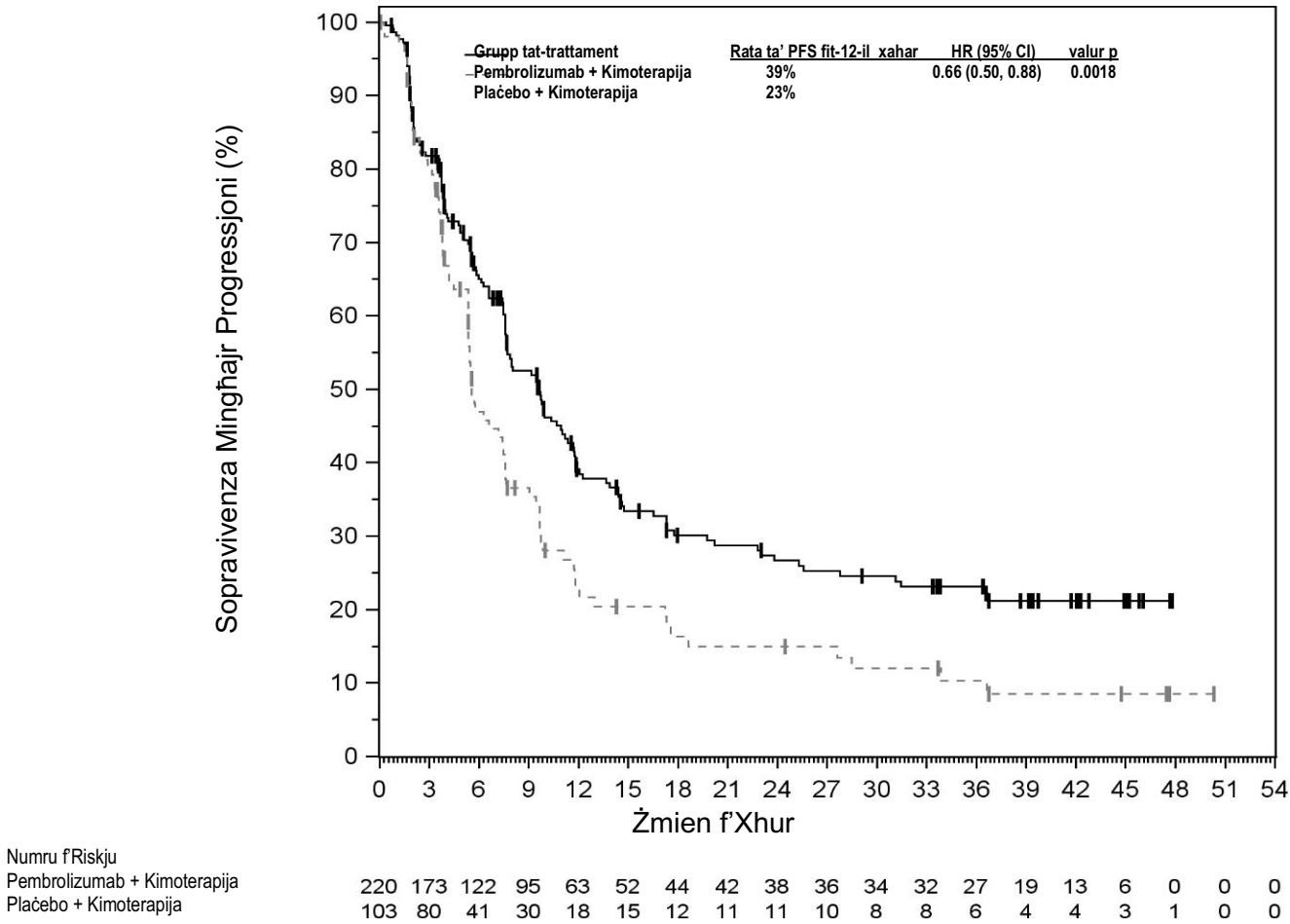
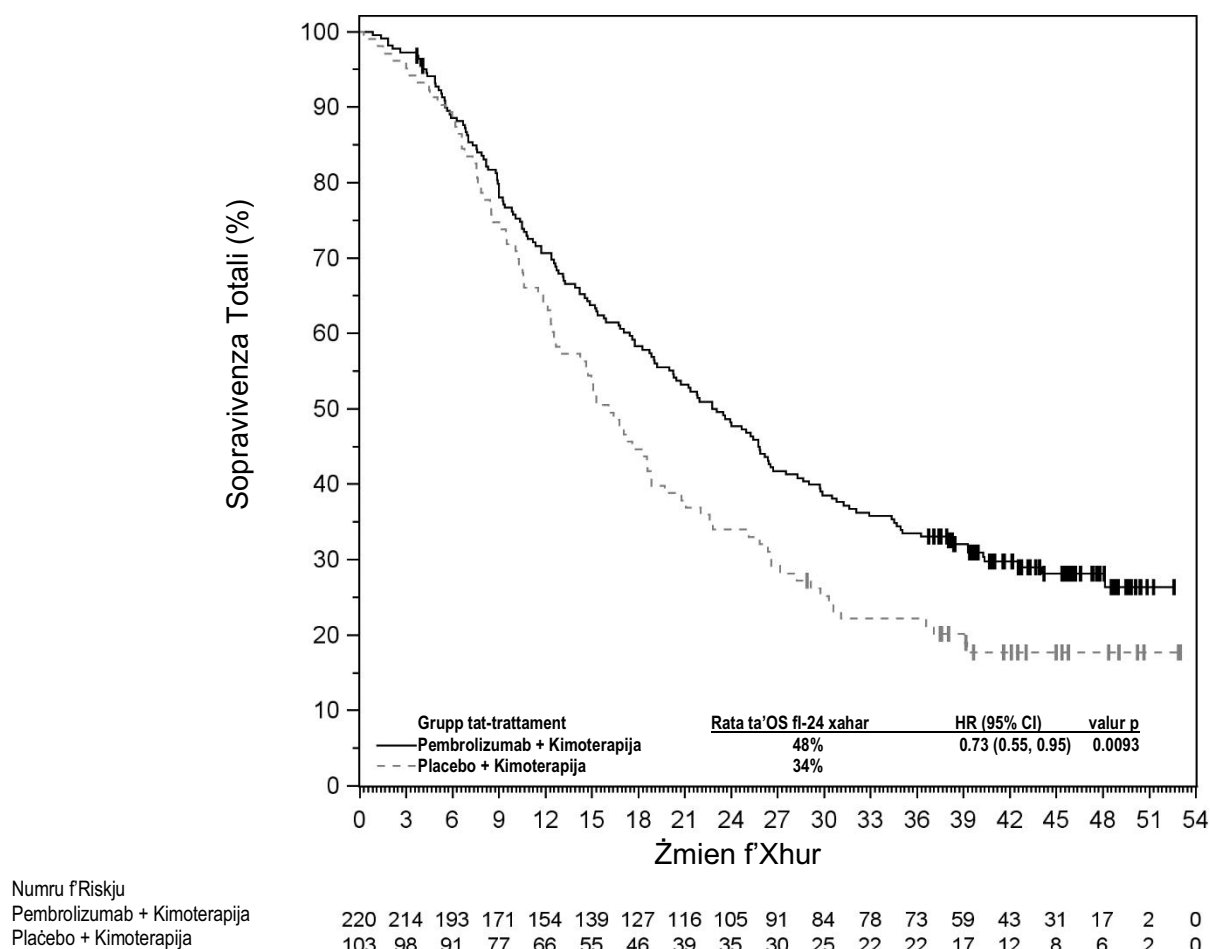


Figura 45: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-fergħa tat-trattament urve f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)



Karċinoma tal-endometriju

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni għat-trattament ta' pazjenti b'EC primarja avvanzata jew rikorrenti

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel u carboplatin giet investigata f' KEYNOTE-868 (NRG-GY018), studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrara, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollat bi placebo fi 810 pazjenti b'karċinoma tal-endometriju avvanzata jew rikorrenti, inklużi dawk b'tumuri dMMR u pMMR. Il-pazjenti ma kinux irċewew terapija sistemika minn qabel jew kienu rċewew kimoterapija minn qabel fl-ambjent awżiljarju. Pazjenti li kienu rċewew kimoterapija awżiljarja minn qabel kienu eliġibbli jekk kellhom intervall ta' mill-inqas 12-il xahar mingħajr kimoterapija. Pazjenti b'sarkoma tal-endometriju, inkluża karċinosarkoma, jew pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrara giet stratifikata skont l-istat tal-MMR, il-PS ta' ECOG (0 jew 1 vs. 2), u l-kimoterapija awżiljarja preċedenti. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat, paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min għal 6 ċikli, segwiti minn pembrolizumab 400 mg kull 6 ġimgħat sa 14-il ċiklu.
- Placebo kull 3 ġimgħat, paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min għal 6 ċikli, segwiti minn placebo kull 6 ġimgħat sa 14-il ċiklu.

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw b'haġla infużjoni ġol-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament. It-trattament tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew

massimu ta' 20 ċiklu (sa madwar 24 xahar). Pazjenti b'mard li jista' jitkejjel li kellhom mard stabbli jew rispons parzjali definit minn RECIST fit-tmien ta' ċiklu 6 thallew ikomplu jirċievu paclitaxel u carboplatin ma' pembrolizumab jew placebo sa 10 ċikli kif determinat mill-investigatur. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġinghat għall-ewwel 9 xhur u kull 12-il ġingha minn hemm 'il quddiem.

Fost it-810 pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju, 222 (27%) kellhom stat tat-tumur dMMR u 588 (73%) kellhom stat tat-tumur pMMR.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni dMMR kienu: età medjana ta' 66 sena (medda: 37 sa 86), 55% b'età ta' 65 sena jew aktar; 79% Bojod, 9% Suwed u 3% Asjatiċi; 5% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; 64% b'PS ta' ECOG ta' 0, 33% b'PS ta' ECOG ta' 1 u 3% b'PS ta' ECOG ta' 2; 61% kellhom mard rikorrenti u 39% kellhom mard primarju jew persistenti; 5% rċevew kimoterapija awżiljarja minn qabel u 43% rċevew radjuterapija minn qabel. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrojd (24% ta' grad 1, 43% ta' grad 2, u 14% ta' grad 3), adenokarċinoma Mhux Speċifikata Mod Ieħor (NOS, *Not Otherwise Specified*) (11%), u oħrajn (8% li jinkludu epiteljali dedifferenzjati/mhux differenzjati, serous u mħallta).

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni pMMR kienu: età medjana ta' 66 sena (medda: 29 sa 94), 54% b'età ta' 65 sena jew aktar; 72% Bojod, 16% Suwed, u 5% Asjatiċi; 6% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; 67% b'PS ta' ECOG ta' 0, 30%, b'PS ta' ECOG ta' 1 u 3% b'PS ta' ECOG ta' 2; 56% kellhom mard rikorrenti u 44% kellhom mard primarju jew persistenti; 26% rċevew kimoterapija awżiljarja minn qabel u 41% rċevew radjuterapija minn qabel. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrojd (17% ta' grad 1, 19% ta' grad 2, u 16% ta' grad 3), serous (26%), adenokarċinoma NOS (10%), karċinoma taċ-ċellula ċara (7%), u oħrajn (5% li jinkludu epiteljali mħallta u dedifferenzjati/mhux differenzjati).

Il-kejl tar-rizultati tal-effikaċja primarja kien PFS kif stmat permezz tal-investigatur skont RECIST 1.1 fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. Kejl tar-rizultati tal-effikaċja sekondarja kien jinkludi l-OS, l-ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel mal-placebo flimkien mal-kimoterapija fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 13.6 xahar (firxa: 0.6 sa 39.4 xahar), u 8.7 xhur (firxa: 0.1 sa 37.2 xahar) fil-popolazzjonijiet dMMR u pMMR, rispettivament. L-iskop finali tal-OS ma ġiex stmat formalment fi hdan il-kontroll tal-multipliċità. Ir-rizultati tal-OS ma kinux maturi. Ir-rizultati tal-effikaċja skont l-istat MMR huma mqassra f'Tabella 48. Il-kurvi Kaplan-Meier għal PFS skont l-istat MMR qed jintwerew f'Figuri 46 u 47, rispettivament.

Tabella 48: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Skop finali	Popolazzjoni dMMR		Popolazzjoni pMMR	
	Pembrolizumab bil-kimoterapija * n=110	Plaċebo bil-kimoterapija * n=112	Pembrolizumab bil-kimoterapija * n=294	Plaċebo bil-kimoterapija * n=294
PFS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	NR 30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)	13.1 (10.6, 19.5)	8.7 (8.4, 11.0)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.34 (0.22, 0.53)		0.57 (0.44, 0.74)	
Valur p [‡]	< 0.0001		< 0.0001	
OS				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28.0 21.4, NR)	27.4 19.5, NR)
Proporzjon ta' periklu [†] (CI ta' 95%)	0.55 (0.25, 1.19)		0.79 (0.53, 1.17)	
Rata oġġettiva ta' rispons				
Numru ta' parteċipanti b'mard li jitkejjel fil-linja bażi	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (CI ta' 95%)	78% (68, 86)	69% (59, 79)	61% (55, 68)	51% (45, 58)
Tul ta' żmien tar-rispons				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (0.0+, 33.0+)	4.4 (0.0+, 32.8+)	7.1 (0.0+, 32.8+)	6.4 (0.0+, 20.1+)

* Kimoterapija (paclitaxel u carboplatin)

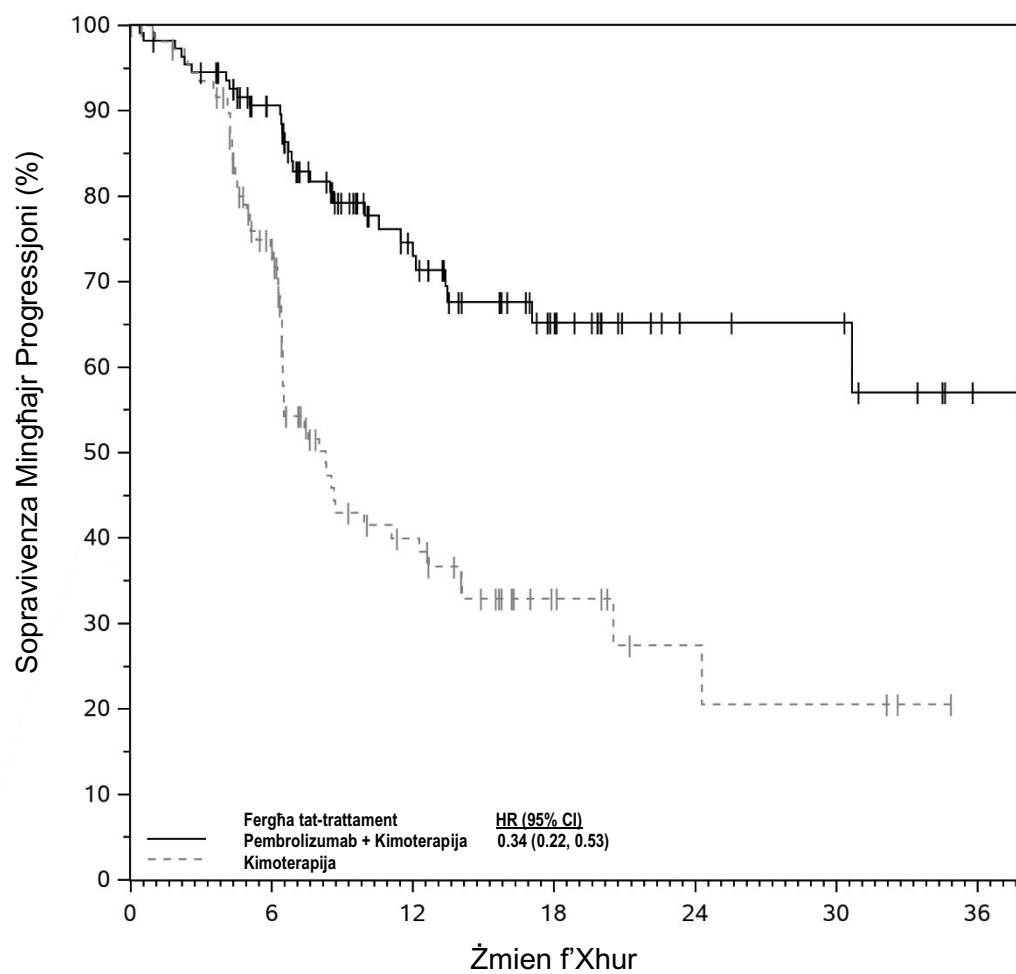
† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

‡ Valur p fuq naħa waħda abbażi tat-test log-rank stratifikat (meta mqabbel ma' limitu alfa ta' 0.00207 għal dMMR u 0.00116 għal pMMR)

¶ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali kkonfermat

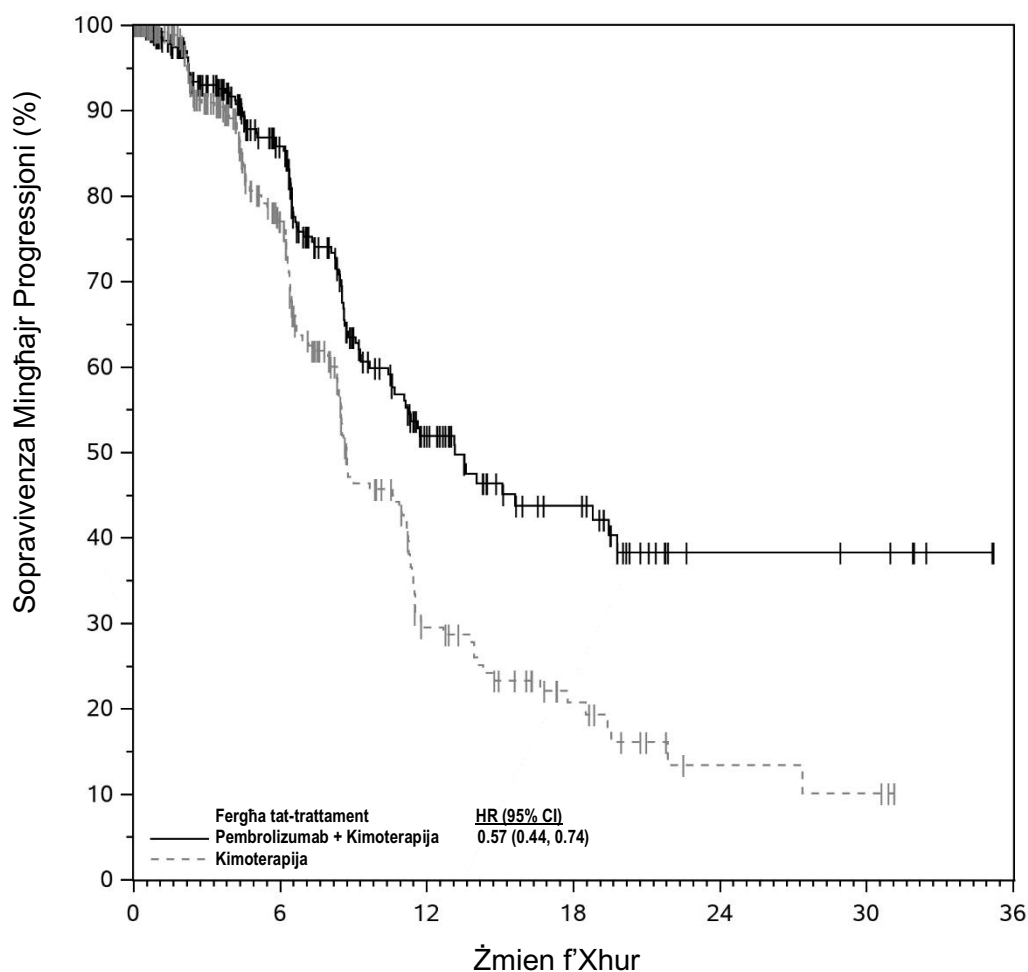
NR = ma ntlahaqx

Figura 46: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018) fil-popolazzjoni dMMR



Numru f'Riskju							
Pembrolizumab + Kimoterapija	110	85	45	24	10	9	2
Kimoterapija	112	69	25	9	4	3	0

Figura 47: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni f'KEYNOTE-868 (NRG-GY018) fil-popolazzjoni pMMR



Numru f'Riskju							
Pembrolizumab + Kimoterapija	294	162	57	29	7	6	0
Kimoterapija	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'EC avvanzata li kienu ġew trattati b'kimoterapija sistemika qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ġiet investigata f'KEYNOTE-775, studju arbitrarju, b'hafna ċentri, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar f'pazjenti b'EC avvanzata li qabel kienu ġew trattati b'tal-anqas regimen wiehied preċedenti ta' kimoterapija abbażi tal-platinum fi kwalunkwe ambjent, inkluż fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. Il-partiċipanti setgħu kienu rċivew b'kollox sa 2 terapiji li kien fihom il-platinum, ladarba waħda minnhom tkun inghatat fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. L-istudju eskluda pazjenti b'sarkoma tal-endometriju, karċinosarkoma, fistula ta' Grad ≥ 3 li kienet diġà preżenti, BP ($> 150/90$ mmHg) mhux ikkontrollata, indeboliment kardjovaskulari sinifikanti jew avveniment fi żmien it-12-il xahar preċedenti, jew pazjenti li kellhom mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont l-istat tal-MMR (dMMR jew pMMR [profiċjent ta' tiswija ta' tqabbil hażin]) bl-użu ta' test validat tal-IHC. L-istratun pMMR ġie stratifikat aktar permezz tal-istat ta' esekuzzjoni ta' ECOG, reġjun ġeografiku u passat mediku ta' radjazzjoni tal-pelviċi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehied mill-gruppi ta' trattamenti li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimghat flimkien ma' lenvatinib 20 mg darba kuljum mill-ħalq.
- għażla tal-investigatur li tikkonsisti f'doxorubicin 60 mg/m² kull 3 ġimghat, jew paclitaxel 80 mg/m² kull ġimgha, 3 ġimghat iva/ġimgha le.

It-trattament b'pembrolizumab u lenvatinib kompli sād-definizzjoni ta' RECIST v1.1 ta' progressjoni tal-marda vverifikat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-għoti tat-trattament tal-istudju seta' jtkompli wara l-progressjoni tal-marda definita minn RECIST jekk il-pazjent kien kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku u li t-trattament kien ittollerat. Total ta' 121/411 (29%) pazjent trattati b'pembrolizumab u lenvatinib irċivew it-tkomplija tat-terapija tal-istudju wara l-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST. It-tul ta' żmien medjan tat-terapija wara l-progressjoni kien ta' 2.8 xhur. L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 8 ġimgħat.

Total ta' 827 pazjent ġew irreġistrati u ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib (n=411) jew l-għażla tal-investigatur ta' doxorubicin (n=306) jew paclitaxel (n=110). Il-karatterisitiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: età medjana ta' 65 sena (firxa: 30 sa 86), 50% b'età ta' 65 sena jew aktar; 61% Bojod, 21% Asjatiċi, u 4% Suwed; PS ta' ECOG ta' 0 (59%) jew 1 (41%), u 84% bi stat tat-tumur pMMR u 16% bi stat tat-tumur dMMR. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometroid (60%), serous (26%), karċinoma taċ-ċellula ċara (6%), imħallta (5%), u oħra (3%). Kull wieħed mit-827 pazjent kienu rċivew terapija sistemika preċedenti għal EC: 69% ħadu terapija sistemika preċedenti waħda, 28% ħadu tnejn, u 3% ħadu tliet terapiji sistemiki preċedenti jew aktar. 37% tal-pazjenti kienu rċivew biss trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju.

Il-kejl tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-riżultati sekondarji kien jinkludi ORR, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (firxa: 0.3 sa 26.9 xhur), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u PFS. L-analiżi tal-OS finali speċifikata minn qabel b'madwar 16-il xahar ta' dewmien ta' segwitu addizzjonali mill-analiżi interim (żmien medjan ta' segwitu globali ta' 14.7 xhur [firxa: 0.3 sa 43.0 xhur]) twettqet mingħajr aġġustament tal-multipliċità. Ir-riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi MMR kienu konsistenti mar-riżultati globali tal-istudju. Ir-riżultati tal-PFS, tal-ORR u tad-dewmien tar-rispons fl-analiżi interim u r-riżultati tal-OS fl-analiżi finali huma mqassra f'Tabella 49. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-analiżi tal-OS finali u tal-PFS interim qed jintwerew fil-Figuri 48 u 49, rispettivament.

Tabella 49: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-775

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat Lenvatinib n=411	Kimoterapija* n=416
OS		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	276 (67%)	329 (79%)
Medjan f'xhur (95% CI)	18.7 (15.6, 21.3)	11.9 (10.7, 13.3)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.65 (0.55, 0.77)	
Valur p ^b	< 0.0001	
PFS^b		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	281 (68%)	286 (69%)
Medjan f'xhur (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
Proporzjon ta' periklu [†] (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata Ogġettiva ta' Rispons^b		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	25%	12%
Valur p [¶]	< 0.0001	
Tul ta' żmien tar-rispons^b		
Medjan f'xhur [#] (firxa)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

* Doxorubicin jew Paclitaxel

[†] Abbażi tal-mudell ta' regressjoni Cox stratifikat

^b Valur p nominali one sided għal analiżi finali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel tal-OS bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), superjorità statistikament sinifikanti nkisbet għall-OS imqabbel mal-kombinament ta' pembrolizumab u lenvatinib b'kimoterapija (HR: 0.62 [95% CI: 0.51, 0.75] Valur p < 0.0001)

^B FI-analiżi interim speċifikata minn qabel

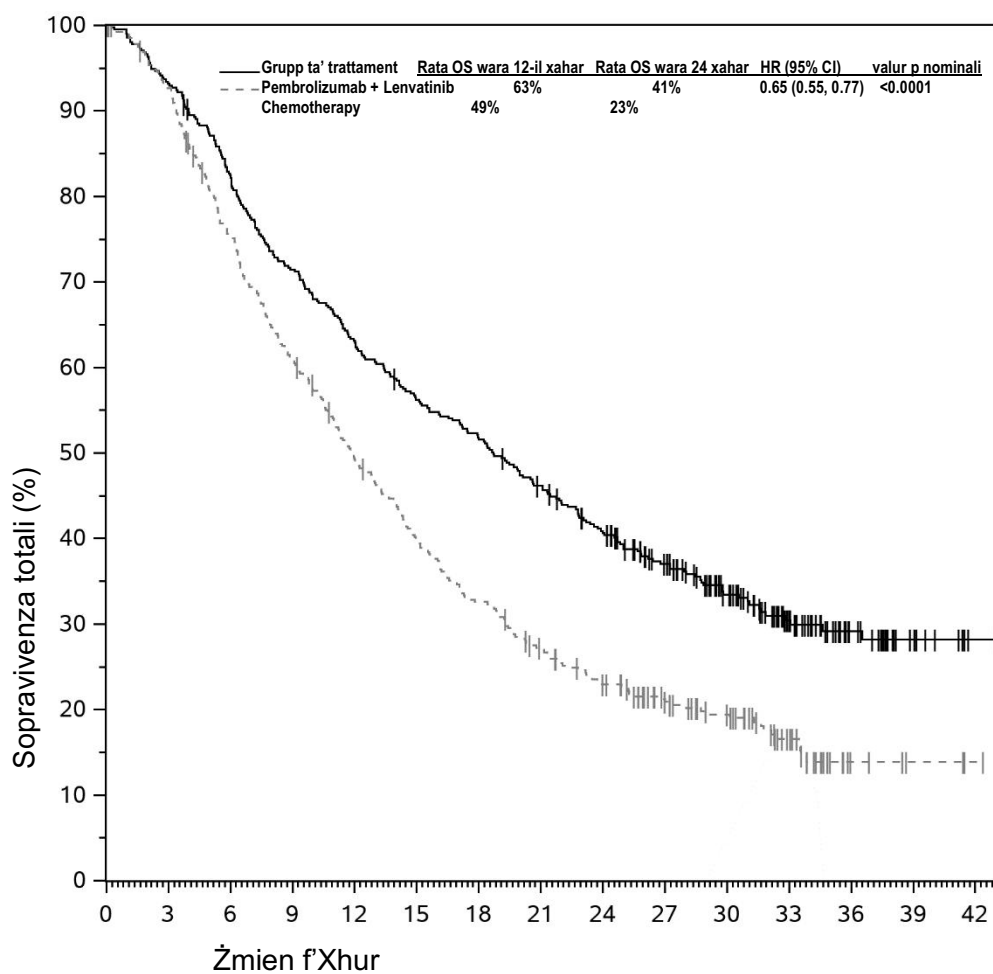
[‡] Valur p one sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat

[§] Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

[¶] Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-istat ta' MMR, l-istat ta' eżekuzzjoni ECOG, reġjun ġeografiku, u passat mediku ta' radjazzjoni fil-pelviċi

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

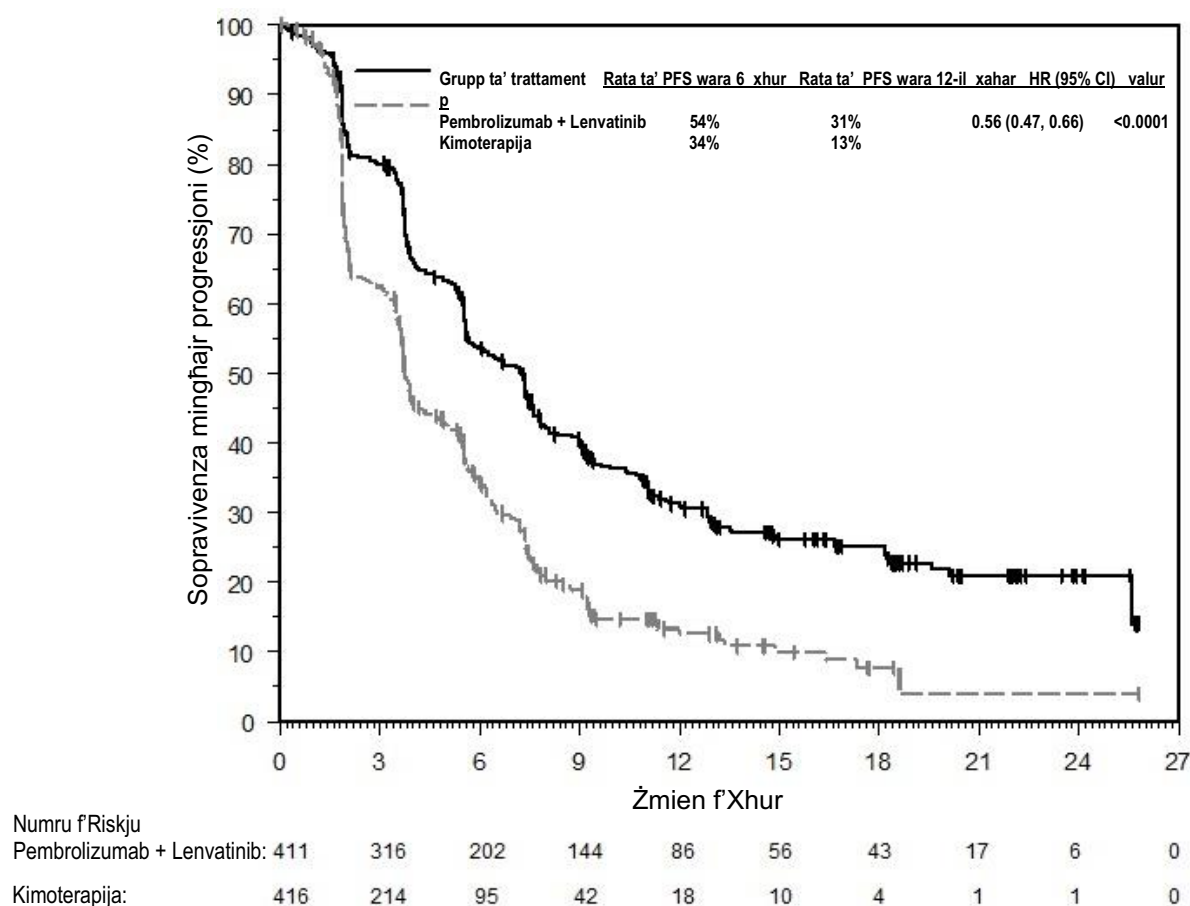
Figura 48: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numbru fir-Riskju

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

Figura 49: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Kanċer tal-ġhonq tal-utru

KEYNOTE-A18: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'CRT f'pazjenti b'kanċer tal-ġhonq tal-utru avanzat lokament

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' cisplatin u terapija bir-radjażzjoni b'raġġi esterni (EBRT, *external beam radiation therapy*) segwita minn brakiterapija (BT, *brachytherapy*) ġiet investigata f'KEYNOTE-A18, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 1 060 pazjent b'kanċer tal-ġhonq tal-utru avanzat lokament li ma kinux irċewew kirurġija definittiva, radjażzjoni, jew terapija sistemika minn qabel għall-kanċer tal-ġhonq tal-utru. Kien hemm 601 pazjent b'mard ta' Stadju III-IVA (involvement tat-tumur tal-parti t'isfel tal-vaġina b'estensjoni fuq il-ħajt tal-ġenb tal-pelvi, idronefrosi/kilwa li mhux taħdem, li nfirx għal organi pelviċi fil-madwar jew mingħajr dawn tal-aħħar) skont FIGO (Federazzjoni Internazzjonali tal-Ġinekoloġija u l-Ostetrija, *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 jew bil-marda li nfirxet fil-glandoli limfatiċi jew b'dik li ma nfirxet fil-glandoli limfatiċi u 459 pazjent b'mard ta' Stadju IB2-IIB (leżjonijiet tat-tumur ta' > 4 cm jew leżjonijiet klinikament vizibbli li nfirxu lil hinn mill-utru iżda li ma estendewx fuq il-ħajt tal-pelvi jew lejn it-terz t'isfel tal-vaġina) skont FIGO 2014 bil-marda li nfirxet fil-glandoli limfatiċi. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn tat-trattament jew b'kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont it-tip ippjanat ta' EBRT (Terapija bir-radjażzjoni modulata skont l-intensità [IMRT, *Intensity-modulated radiation therapy*] jew terapija volumetrika bl-ark modulata [VMAT, *volumetric modulated arc therapy*] vs. mhux IMRT u mhux VMAT), skont l-istadju waqt l-iscreening tal-kanċer tal-ġhonq tal-utru (Stadju IB2-IIB vs. Stadju II-IVA skont FIGO 2014) u skont id-doża totali tar-radjoterapija ppjanata ([doża EBRT + BT] ta' < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy skont id-doża ekwivalenti [EQD2]). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal waħda miż-żewġ ferġat ta' trattament:

- Pembrolizumab 200 mg IV kull 3 ġimghat (5 ċikli) flimkien ma' cisplatin 40 mg/m² IV kull ġimgha (5 ċikli, tista' tingħata s-sitt infużjoni fakultattiva skont il-prattika lokali) u radjuterapija (EBRT segwita minn BT), segwiti minn pembrolizumab 400 mg IV kull 6 ġimghat (15-il ċiklu).
- Placebo IV kull 3 ġimghat (5 ċikli) flimkien ma' cisplatin 40 mg/m² IV kull ġimgha (5 ċikli, tista' tingħata s-sitt infużjoni fakultattiva skont il-prattika lokali) u radjuterapija (EBRT segwita minn BT), segwiti minn placebo IV kull 6 ġimghat (15-il ċiklu).

It-trattament tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST v1.1 kif determinata mill-investigatur jew minn tossiċità mhux aċċettabbli. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 12-il ġimgha għall-ewwel sentejn, kull 24 ġimgha fi 3 snin, imbagħad kull sena.

Fost is-601 pazjent b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 irreġistrati f'KEYNOTE-A18, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 51 sena (firxa: 22 sa 87), 16% ta' 65 sena jew aktar; 36% Bojod, 1% Suwed, 34% Asjatiċi, 38% Ispaniċi jew Latino; 68% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 32% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1; 93% b'CPS ≥ 1; 71% kellhom glandola/i limfatika/ċi tal-pelvi u/jew para-aortika/ċi affettwati, 29% ma kellhomx il-glandola limfatika tal-pelvi jew dik para-aortika affettwata, 86% b'EBRT IMRT jew VMAT, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Erbgħa u tmenin fil-mija kellhom karċinoma taċ-ċelluli skwamużi u 16% kellhom istoloġija mhux skwamuża.

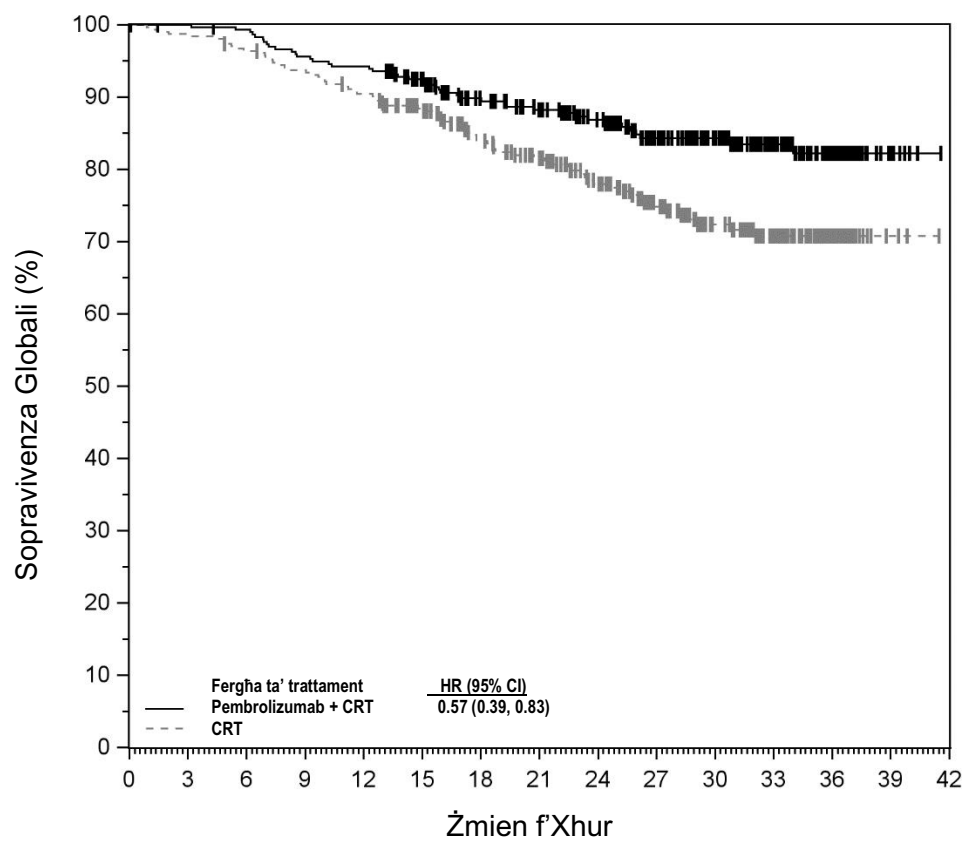
Ir-riżultati tal-effikaċja primarja kienu PFS (kif stmat minn investigatur skont RECIST v1.1 jew konferma istopatoloġika) u OS. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS [0.70 (CI ta' 95% 0.55, 0.89; Valur p 0.0020)] mill-ewwel analiżi interim speċifikata minn qabel u f'OS [0.67 (CI ta' 95% 0.50, 0.90; Valur p 0.0040)] mit-tieni analiżi interim speċifikata minn qabel fil-popolazzjoni globali għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab b'CRT meta mqabbel mal-placebo b'CRT. Tabella 50 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti tal-effikaċja mit-tieni analiżi interim speċifikata minn qabel f'pazjenti b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 b'segwitu medjan ta' 26.6 xahar (firxa: 0.9 sa 41.7 xahar). Il-kurvi Kaplan-Meier f'pazjenti b'mard ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014 għal OS u PFS abbażi ta' din l-analiżi huma murija f'Figuri 50 u 51, rispettivament.

Tabella 50: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-A18 għal pazjenti b'kanċer tal-ghonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat u 400 mg kull 6 ġimghat b’CRT n=296	Placebo b’CRT n=305
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	43 (15%)	73 (24%)
Medjan f’xhur (CI ta’ 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta’ periklu* (CI ta’ 95%)	0.57 (0.39, 0.83)	
PFS skont l-investigatur		
Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment	79 (27%)	125 (41%)
Medjan f’xhur (CI ta’ 95%)	NR (NR, NR)	NR (26.3, NR)
Proporzjon ta’ periklu* (CI ta’ 95%)	0.57 (0.43, 0.76)	

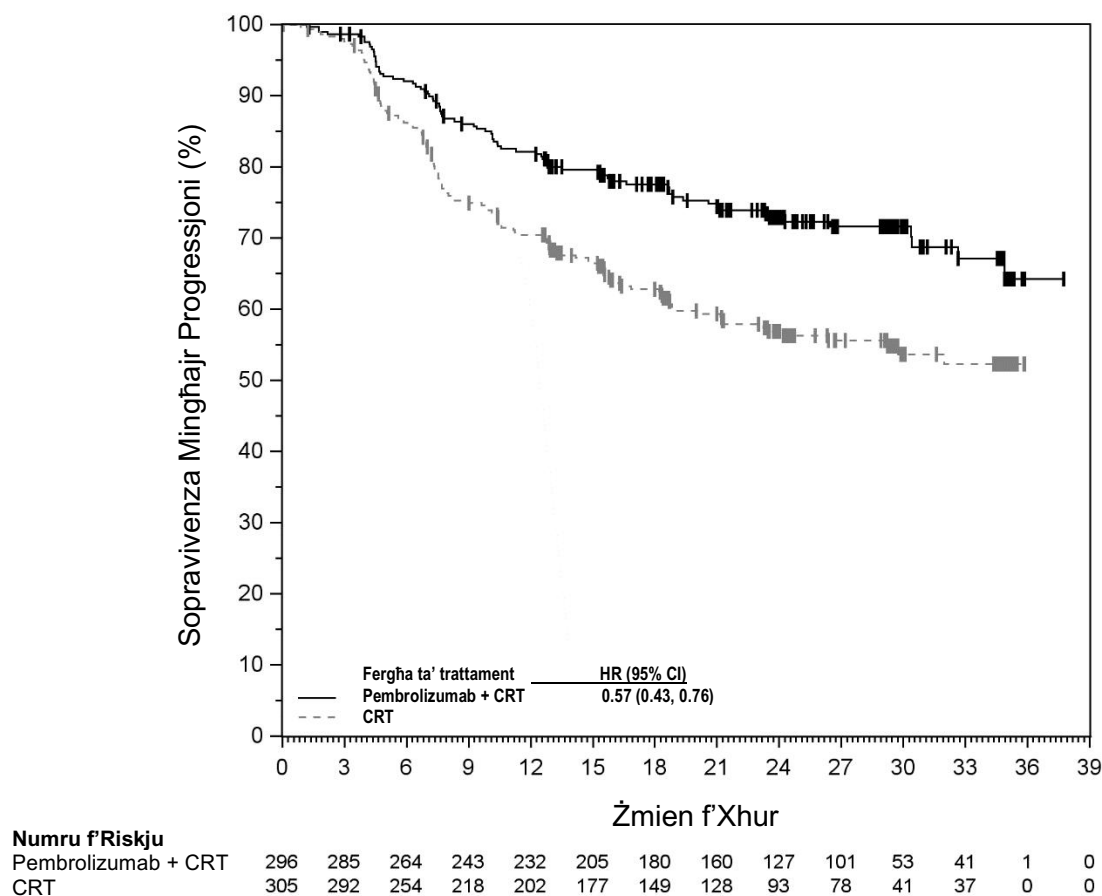
* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikat ta' Cox
 CRT = Kimoradjuterapija
 NR = ma ntlahaqx

Figura 50: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-A18 ghal pazjenti b'kanċer tal-ghonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014



Numru f'Riskju																	
Pembrolizumab + CRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0		
CRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0		

Figura 51: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-A18 għal pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru ta' Stadju III-IVA skont FIGO 2014



KEYNOTE-826: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin, flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru, giet investigata f'KEYNOTE-826, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 617-il pazjent b'kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku inizjali tal-għonq tal-utru li ma kinux ġew trattati b'kimoterapija hlief meta din fl-istess waqt intużat b'hala sustanza li tqawwi r-radjuoterapija. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jehtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat metastatiku fid-dijanjsi originali, id-deċiżjoni tal-investigatur jużax bevacizumab, u l-istat ta' PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 sa < 10 vs. CPS ≥ 10). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament:

- Grupp 1 ta' Trattament: Pembrolizumab 200 mg flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru
- Grupp 2 ta' Trattament: Placebo flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru

L-investigatur għażel waħda mill-erba' reġimens ta' trattamenti li ġejjin qabel l-għażla arbitrarja:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15-il mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15-il mg/kg

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw bħala infużjoni fil-vini. It-trattamenti kollha tal-istudju ngħataw f' Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimghat. Cisplatin seta' jingħata f' Jum 2 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimghat. L-għażla li jintuża bevacizumab saret b'għażla tal-investigatur qabel l-għażla arbitrarja. It-trattament b'pembrolizumab kompli sa progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab kien permess wara l-progressjoni tal-marda ddefinit permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u meqjus mill-investigatur li kien qed jiehu benefiċċju. Stima tal-istat tat-tumur saret f' Ġimgha 9 imbagħad kull 9 ġimghat fl-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

Mis-617-il pazjent irreġistrat, 548 pazjent (89%) kellhom tumuri jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Fost dawn il-548 pazjent irreġistrati b'tumuri li jesprimu PD-L1, 273 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru, u 275 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-548 pazjent kienu: età medjana ta' 51 sena (firxa: 22 sa 82), 16% b'età ta' 65 sena jew aktar; 59% Bojod, 18% Asjatiċi, u 1% Suwed; 37% Ispaniċi jew Latino; 56% u 43% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 63% irċiew bevacizumab bħala trattament tal-istudju; 21% kellhom adenokarċinoma u 5% kellhom istoloġija adenoskwamuża; għall-pazjenti b'mard persistenti jew rikurrenti b'metastasi bogħod mis-sors jew mingħajrha, 39% kienu rċiew kimoradjazzjoni biss qabel u 17% kienu rċiew kimoradjazzjoni flimkien ma' operazzjoni.

Il-kejl tar-rizultati ta' effikaċja primarja kienu OS u PFS kif stmat mill-investigatur skont RECIST v1.1. Il-kejl tar-rizultati ta' effikaċja sekondarja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST v1.1, kif stmat mill-investigatur. F'analizi interim speċifikata minn qabel, l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.64; 95% CI 0.50, 0.81; Valur p = 0.0001) u PFS (HR 0.62; 95% CI 0.50, 0.77; Valur p < 0.0001) għal pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS ≥ 1 u li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru mqabbel ma' placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-OS u PFS fil-popolazzjoni globali. Tabella 51 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għal pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 f'KEYNOTE-826 fl-analizi finali b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' 21.3 xahar. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analizi finali qed jintwerew fil-Figuri 52 u 53.

Tabella 51: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-826 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat flimkien mal- Kimoterapija * u ma’ bevacizumab jew mingħajru n=273	Plaċebo flimkien mal-Kimoterapija * u ma’ bevacizumab jew mingħajru n=275
OS		
Numru (%) ta’ pazjenti bl-avveniment	153 (56%)	201 (73%)
Medjan f’xhur(95% CI)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
Proporzjon ta’ periklu [†] (95% CI)	0.60 (0.49, 0.74)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
PFS		
Numru (%) ta’ pazjenti bl-avveniment	171 (63%)	220 (80%)
Medjan f’xhur (95% CI)	10.5 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Proporzjon ta’ periklu [†] (95% CI)	0.58 (0.47, 0.71)	
Valur p [‡]	< 0.0001	
Rata oġġettiva ta’ rispons		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63, 74)	51% (45, 57)
Rispons shiħ	26%	15%
Rispons parzjali	43%	36%
Tul ta’ żmien tar-rispons		
Medjan f’xhur (firxa)	19.2 (1.3+, 40.9+)	10.4 (1.5+, 40.7+)
% b’tul ta’ żmien ≥ 12-il xahar [#]	56	45
% b’tul ta’ żmien > 24 xahar [#]	48	30

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin)

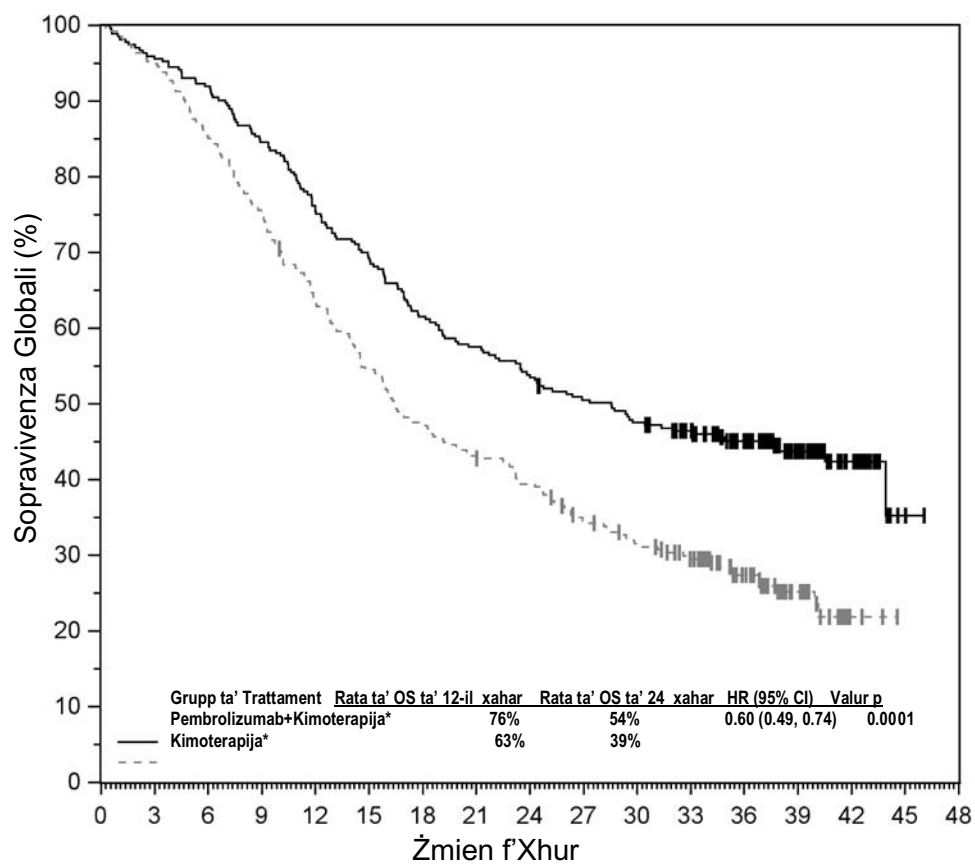
[†] Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

[‡] Valur p nominali abbażi ta' test log-rank stratifikat

[¶] Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

[#] Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 52: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

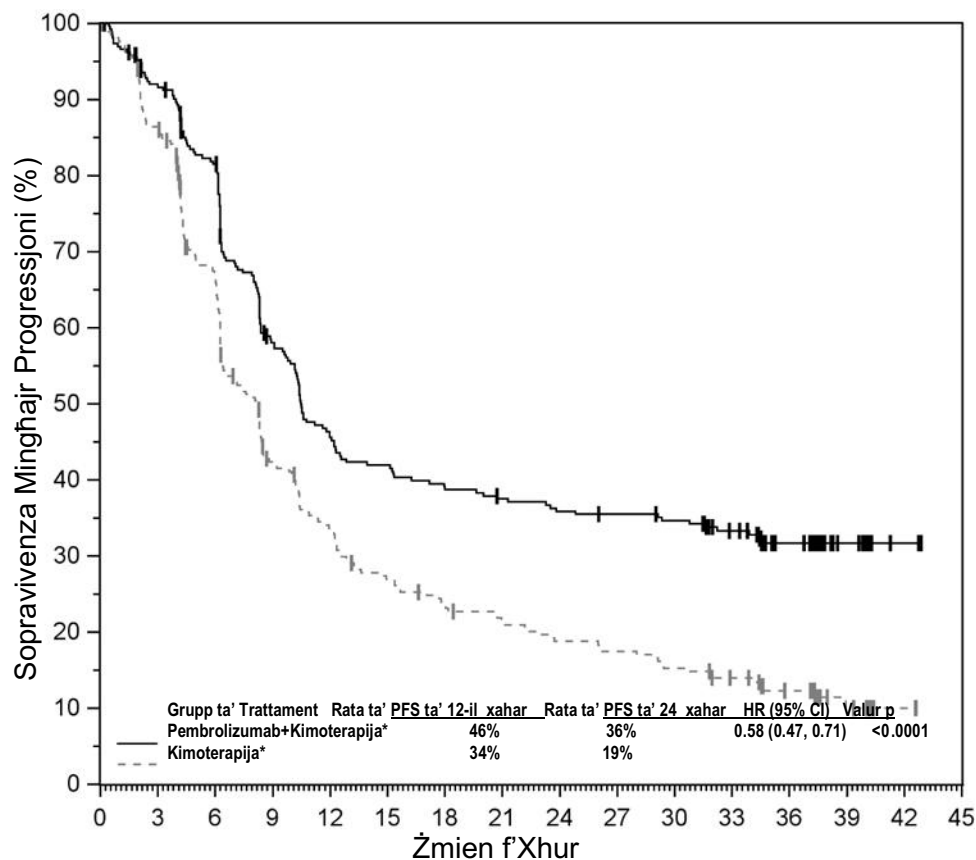


Numru f'Riskju

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

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew mingħajru

Figura 53: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Riskju

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

* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew mingħajru

Adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ)

KEYNOTE-811: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarċinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pozzittiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel.

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum giet evalwata f'KEYNOTE-811, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 698 pazjent b'adenokarċinoma avanzata tal-istonku jew GEJ pozzittiva għal HER2 irriskettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċievew terapija sistemika għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli.

L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 1 jew < 1), regimen ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumplement tad-Dinja). Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bħala infużjoni fil-vini għal kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'ċikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² sa 6 ċikli u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² sa 6-8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX). Pembrolizumab ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.
- Il-plaċebo, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'ċikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² sa 6 ċikli u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² sa 6-8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX). Il-plaċebo ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab, trastuzumab u kimoterapija jew plaċebo, trastuzumab u kimoterapija kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat.

Fost is-698 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-811, 594 (85%), kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDxTM ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-594 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 1 kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 19 sa 85); 43% b'età ta' 65 jew aktar; 80% irġiel; 63% Bojod, 33% Asjatiċi, u 0.7% Suwed; 42% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 58% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1. Tmienja u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 2% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa u disghin fil-mija (n=562) kellhom tumuri li ma kinux MSI H, 1% (n=8) kellhom tumuri li kienu MSI H, u f'4% (n=24) l-istat ma kienx magħruf. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċewu CAPOX.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kienu PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1, u OS. Il-kejl tar-riżultati ta' effikaċja sekondarja kienu jinkludu ORR u DoR abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

Fit-tieni analiżi interim fil-popolazzjoni globali, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60, 0.87; Valur p 0.0002) għal pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija. F'din l-analiżi interim, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fir-rigward ta' OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 15.4 xhur (medda: 0.3 sa 41.6 xhur). Fl-ewwel analiżi interim imwettqa fuq l-ewwel 264 pazjent magħżula b'mod arbitrarju fil-popolazzjoni globali (133 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab u 131 fil-grupp tal-plaċebo), ġie osservat titjib statistikament sinifikanti f'ORR (74.4% kontra 51.9%, li jirrapreżenta differenza ta' 22.7% f'ORR, [CI ta' 95%: 11.2, 33.7]; Valur p 0.00006).

Tabella 52 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ewlenin ta' effikaċja fit-tieni analiżi interim għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u Figuri 54 u 55 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS.

Tabella 52: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-811 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Skop finali	Pembrolizumab Trastuzumab u Kimoterapija n=298	Plaċebo Trastuzumab u Kimoterapija n=296
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	199 (67%)	215 (73%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.7 (0.58, 0.85)	
Valur p [†]	0.0001	
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	167 (56%)	183 (62%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.79 (0.64, 0.98)	
Valur p [†]	0.0143	
Rata oġġettiva ta' rispons		
ORR [‡] % (CI ta' 95%)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
Rispons shih	14%	10%
Rispons parzjali	59%	49%
Valur p [#]	0.00008	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur (firxa)	11.3 (1.1+, 40.1+)	9.5 (1.4+, 38.3+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [¶]	75%	67%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xahar [¶]	49%	41%

* Abbazi tal-mudell ta' periklu proporzjonali Cox mhux stratifikat

† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Rispons: L-ahjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

Valur p nominali abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Abbazi tal-istima Kaplan-Meier

Figura 54: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-811 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

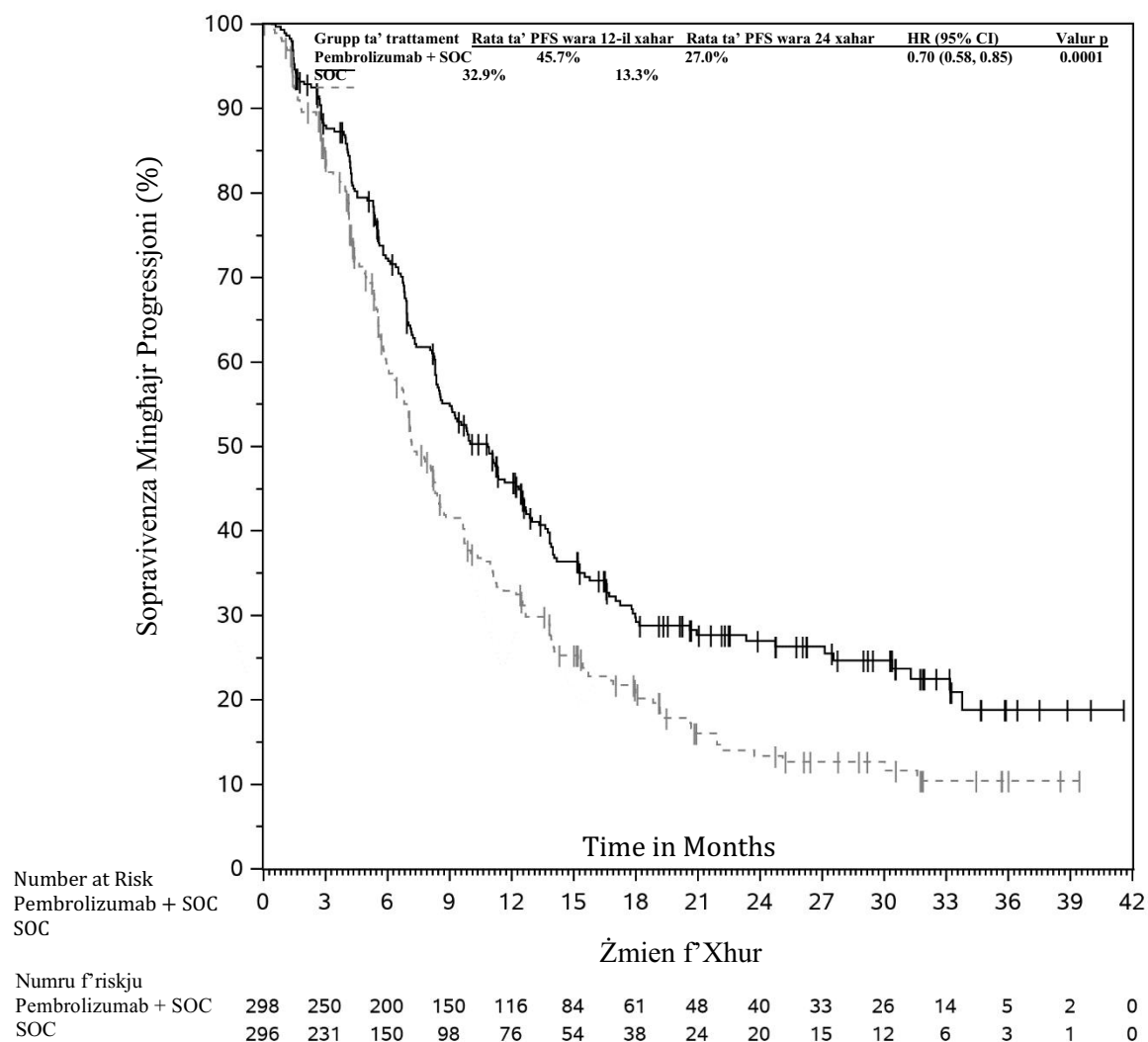
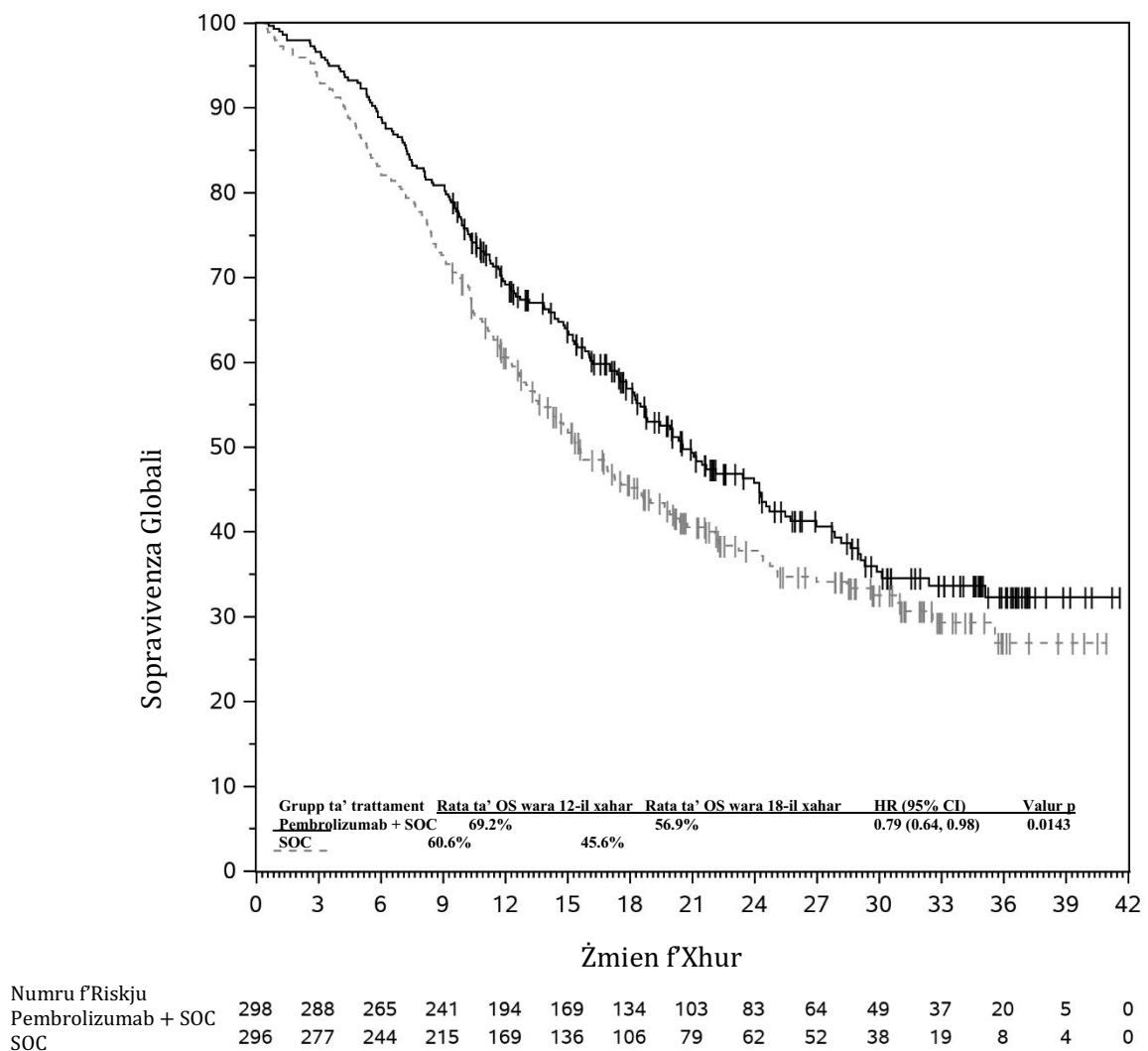


Figura 55: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-811 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-859: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarcinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-gastro-oesophageal junction negattiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum ġiet evalwata f'KEYNOTE-859, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 1 579 pazjent b'adenokarcinoma avvanzata tal-istonku jew GEJ negattiva għal HER2 irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċivew terapija sistemika għal mard metastatiku. It-terapija neoawżiljarja u/jew awżiljarja minn qabel kienet permessa jekk tkun tlestiet mill-inqas 6 xhur qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew pazjenti li kienu rċivew trattament minn qabel b'inibituri tal-punti ta' kontroll immuni ma kinux eliġibbli.

L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 1 jew < 1), kors ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumplament tad-Dinja).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-mediċini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bħala infużjoni fil-vini għal kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.
- Il-plaċebo, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m² u 5-FU 800 mg/m²/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m² u capecitabine 1 000 mg/m² bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Il-plaċebo ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab u l-kimoterapija jew bil-plaċebo u l-kimoterapija kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat.

Fost l-1 579 pazjent f'KEYNOTE-859, 1 235 (78%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-1 235 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 1 kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 24 sa 86); 40% b'età ta' 65 jew aktar; 70.4% irġiel; 55.5% Bojod, 33.1% Asjatiċi; 36.5% PS ta' ECOG ta' 0 u 63.5% PS ta' ECOG ta' 1. Sitta u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 4% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa fil-mija (n=66) kellhom tumuri li kienu MSI-H. Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċivew CAPOX.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja addizzjonali kien jinkludi PFS, ORR, u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS (HR 0.78; 95% CI 0.70, 0.87; valur p < 0.0001), fil-PFS (HR 0.76; 95% CI 0.67, 0.85; valur p < 0.0001) u fl-ORR (51% [95% CI 47.7, 54.8] vs 42% [95% CI 38.5, 45.5]; valur p 0.00009) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' chemotherapy meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' kimoterapija fil-popolazzjoni globali. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 12-il xahar (firxa: 0.1 sa 45.9-il xahar). Tabella 53 tiġbor fil-qosor ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 u Figuri 56 u 57 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS.

Tabella 53: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-859 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)

Punt finali	Pembrolizumab Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal-Platinum n=618	Plaċebo Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal- Platinum n= 617
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	464 (75%)	526 (85%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.74 (0.65, 0.84)	
Valur p‡	< 0.0001	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	443 (72%)	483 (78%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.63, 0.82)	
Valur p‡	< 0.0001	
Rata ta' rispons oġġettiv		
ORR§ (95% CI)	52% (48.1, 56.1)	43% (38.7, 46.6)
Rispons shih	10%	6%
Rispons parzjali	42%	37%
Valur p¶	0.00041	
Tul ta' żmien tar-rispons		
Medjan f'xhur* (firxa)	8.3 (1.2+, 41.5+)	5.6 (1.3+, 34.2+)
% bid-dewmien > 12-il xahar*	41%	26%

* Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

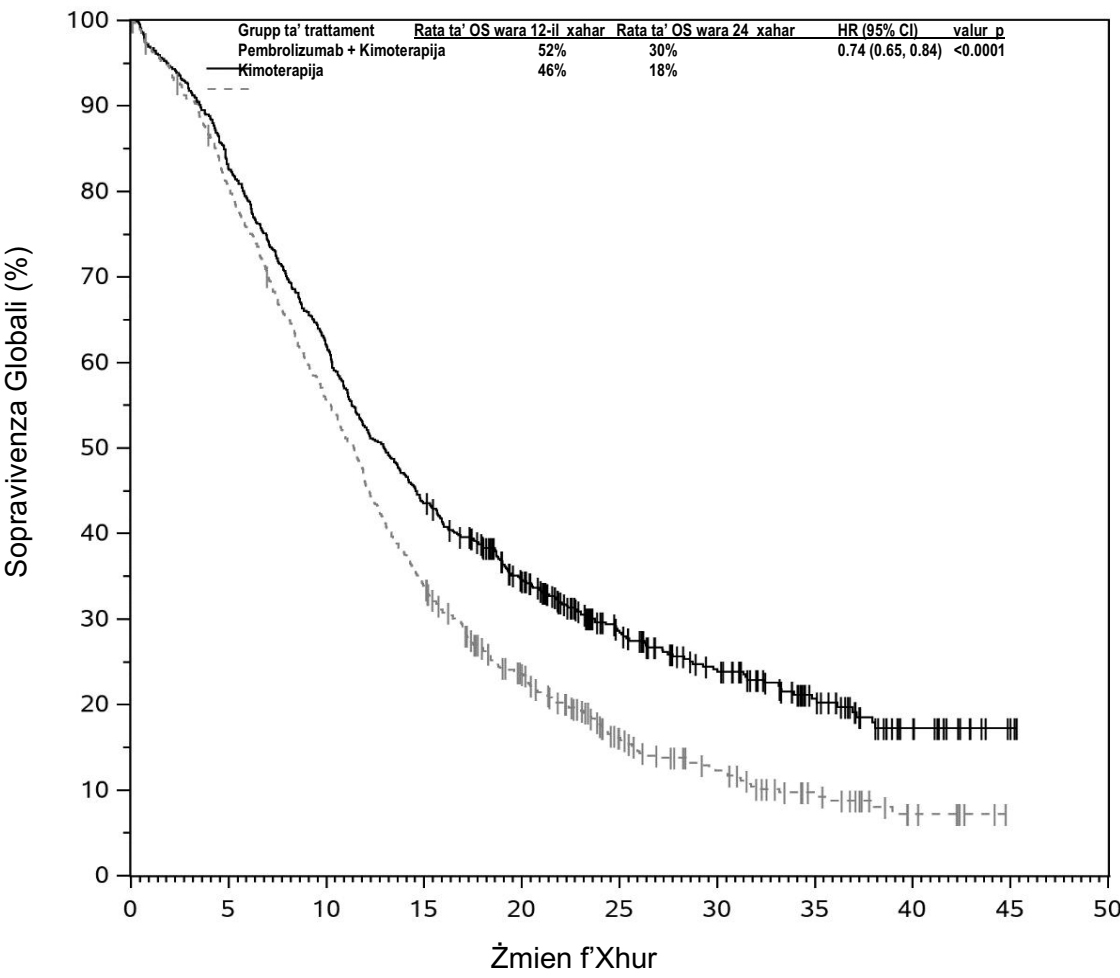
† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Valur p one-sided abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

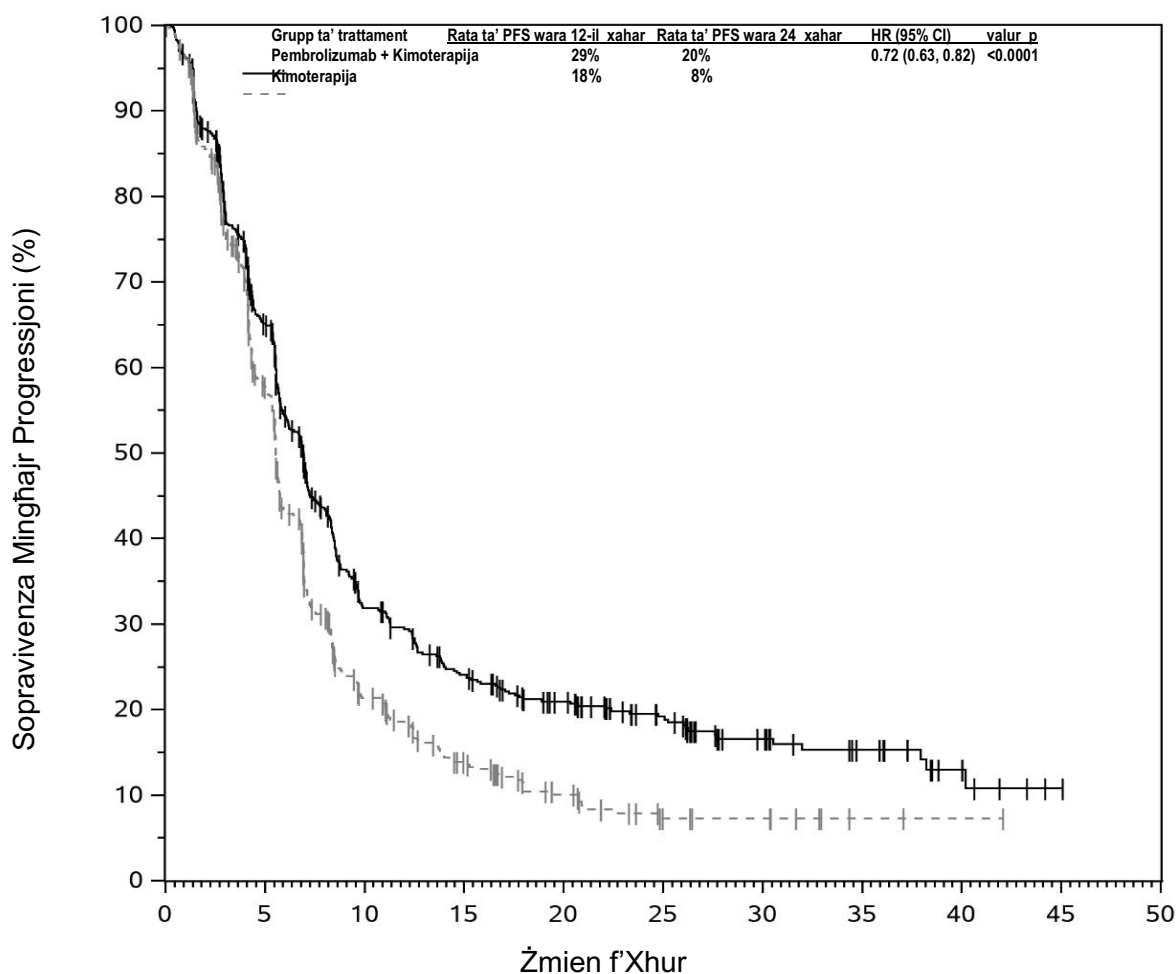
¶ Valur p one-sided abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat

Figura 56: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Riskju											
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kimoterapija	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figura 57: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numru f'Riskju											
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kimoterapija	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Saret analizi f'KEYNOTE-859 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 sa < 10 jew CPS ≥ 10 fiż-żewġ gruppi (ara Tabella 54).

Tabella 54: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-859

Punt finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=337	Kimoterapija n=345	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=279	Kimoterapija n=272
	CPS ≥ 1 sa < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95% CI)	0.83 (0.70, 0.98)*		0.65 (0.53, 0.79)†	
PFS HR (95% CI)	0.83 (0.70, 0.99)*		0.62 (0.51, 0.76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39.7, 50.6)	42% (37.0, 47.7)	61% (54.6, 66.3)	43% (37.1, 49.1)

* Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikat ta' Cox

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

§ Rispons: L-ahjar rispons oggettiv bħala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Karċinoma tal-passaġġ tal-bila

KEYNOTE-966: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' gemcitabine u cisplatin giet evalwata f'KEYNOTE-966, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistrat fiha 1 069 pazjent b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika, li ma kinux irċivew terapija sistemika minn qabel fl-ambjent ta' mard avvanzat. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-pazjenti ried ikollhom livelli aċċettabbli ta' bilirubin fis-serum ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$ jew bilirubin dirett $\leq \text{ULN}$ għal parteċipanti b'livelli tal-bilirubin totali $> 1.5 \times \text{ULN}$) u kwalunkwe ostruzzjoni tal-bila klinikament sinifikanti kellha tgħaddi qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux l-Asja), avvanzata lokali versus metastatika, u s-sit tal-orġini (marrara, kolanġjokarċinoma intraepatika jew estraepatika).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat
- Placebo f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 25 mg/m² f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw bħala infużjoni fil-vini. It-trattament tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Għal pembrolizumab, it-trattament tkompla għal massimu ta' 35 ċiklu, jew madwar 24 xahar. Għal cisplatin, it-trattament seta' jingħata għal massimu ta' 8 ċikli u għal gemcitabine, it-trattament seta' jitkompla wara 8 ċikli. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, imbagħad kull 6 ġimgħat sa 54 ġimgħa, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu età medjana ta' 64 sena (firxa: 23 sa 85), 47% b'età ta' 65 jew aktar; 52% irġiel; 49% Bojod, 46% Asjatiċi; 46% PS ta' ECOG ta' 0 u 54% PS ta' ECOG ta' 1; 31% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite B, u 3% kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite Ċ.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien OS u l-kejl sekondarju tal-effikaċja kien PFS, ORR u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS fl-analiżi finali għal pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla mal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 55 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti tal-effikaċja u Figuri 58 u 59 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 11.6-il xahar (firxa: 0.2 sa 37.5 xahar).

Tabella 55: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-966

Punt finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat b'gemcitabine/cisplatin n=533	Plaċebo b'gemcitabine/cisplatin n=536
OS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	414 (78%)	443 (83%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valur p [†]	0.0034	
PFS		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	428 (80%)	448 (84%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (4.9, 6.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.87 (0.76, 0.99)	
Valur p [‡]	0.0171	
Rata oġġettiva ta' ripons		
ORR% (CI ta' 95%)	29.3% (25.4, 33.3)	28.4% (24.6, 32.4)
Rispons shih	2.6%	1.7%
Rispons parzjali	26.6%	26.7%
Valur p ^α	0.3610	
Tul ta' żmien tar-rispons ^{§, ¶}		
Medjan f'xhur (medda)	8.3 (1.2+, 33.0+)	6.8 (1.1+, 30.0+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur [¶]	65%	55%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xhar [¶]	38%	27%

* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-riżultat ta' OS issodisfa l-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0200

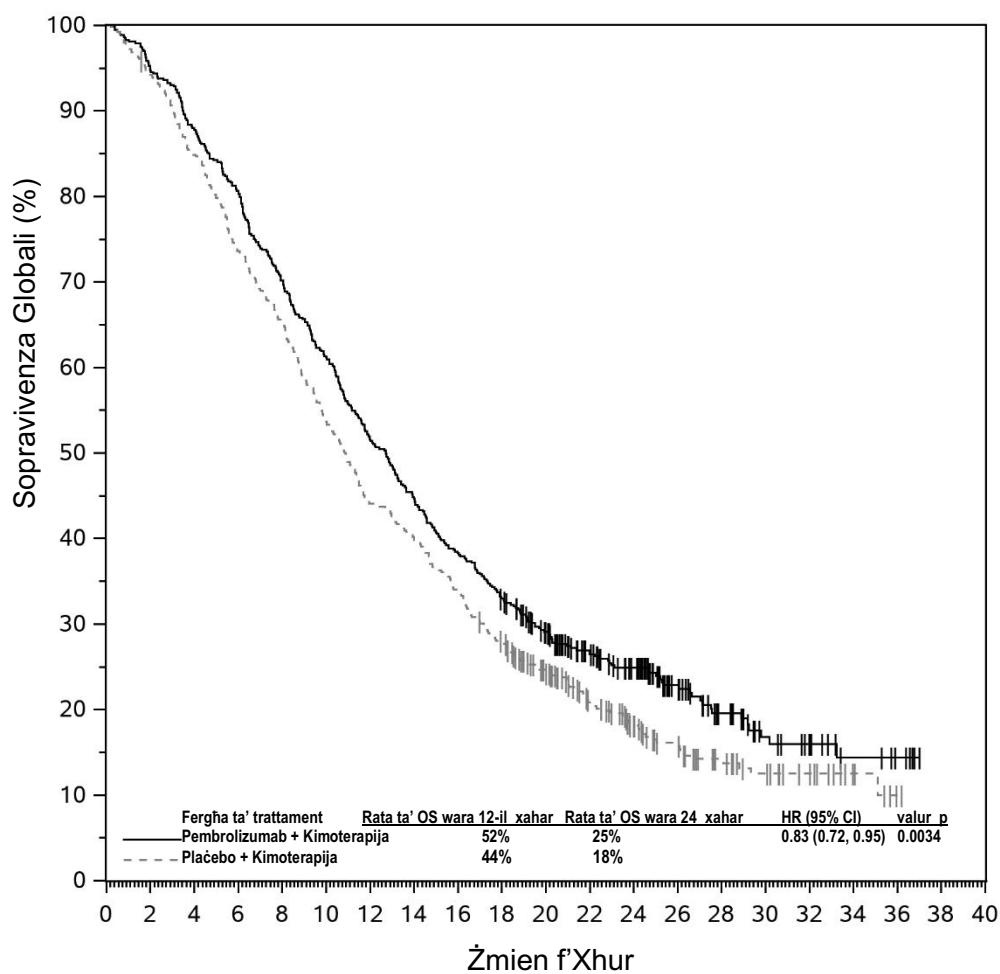
‡ Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-riżultat PFS ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

α Valur p one-sided abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikata. Ir-riżultat ORR ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

§ Ibbażat fuq pazjenti b'rispons oġġettiv b'hala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

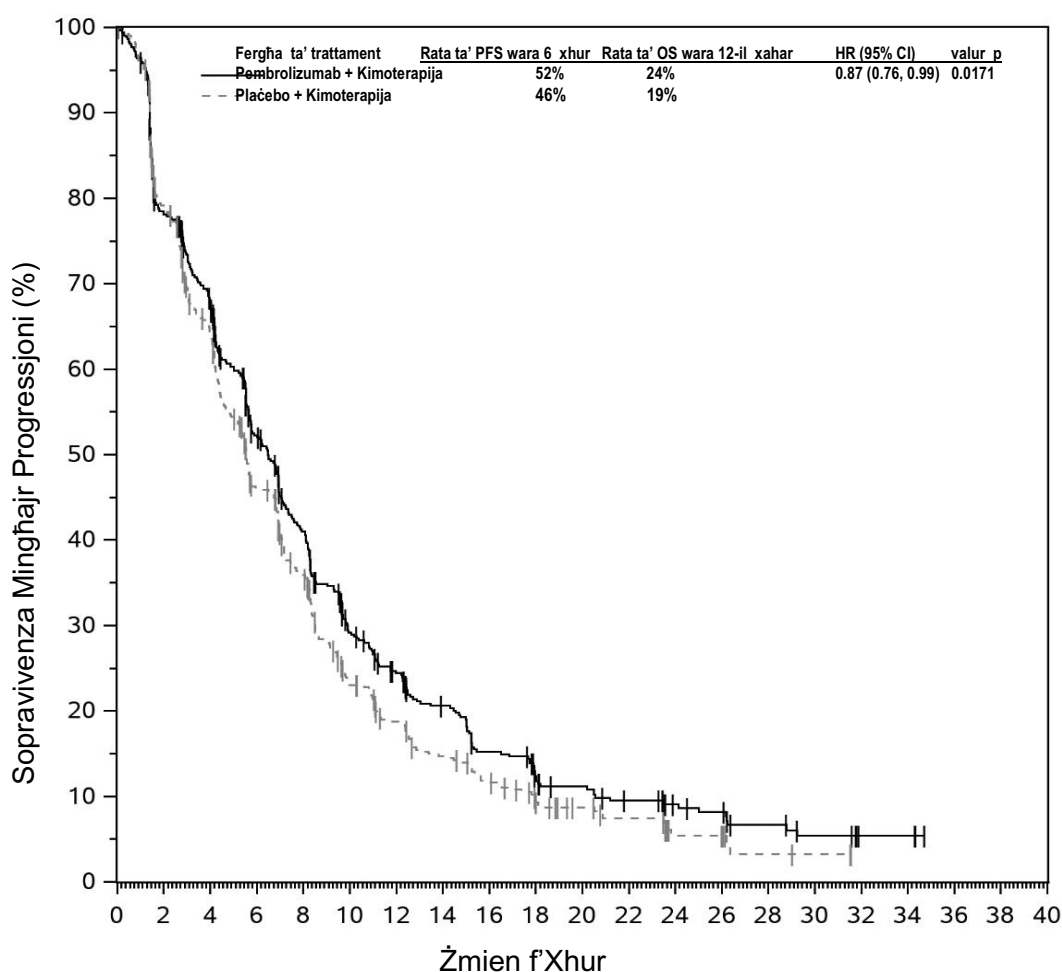
Figura 58: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

Figura 59: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)



Numru f'Riskju

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

Popolazzjoni anzjana

Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà f'pazjenti b'età ≥ 75 sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu monoterapija b'pembrolizumab. Abbażi ta' *data* limitata dwar is-sigurtà minn pazjenti b'età ≥ 75 sena, meta jingħata flimkien ma' kimoterapija pembrolizumab wera tollerabilità anqas f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Għal *data* dwar effikaċja f'pazjenti b'età ≥ 75 sena jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni rilevanti ta' kull indikazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Formulazzjoni għal taħt il-ġilda

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat ta' pembrolizumab soluzzjoni għall-injezzjoni f'pazjenti pedjatriċi.

Formulazzjoni fil-vini

F'KEYNOTE-051, 161 pazjent pedjatriku (62 tifel u tifla b'età minn 9 xhur sa inqas minn 12-il sena u 99 adolexxent b'età minn 12-il sena sa 17-il sena) b'melanoma avvanzata jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avvanzati, li rkadew, jew li ma rrispondewx għat-trattament jew limfoma ngħataw pembrolizumab fil-vini 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti kollha rċievew pembrolizumab għal medjan ta' 4 dozi (firxa: 1-35 dozi), b'138 pazjent (85.7%) li rċievew pembrolizumab għal 2 dozi jew aktar. Il-partecipanti ġew irregistrati minn 28 tip ta' tumur skont id-dijanjozi primarja. L-aktar tipi ta' tumuri komuni skont l-istoloġija kienu limfoma ta' Hodgkin (13.7%), glioblastoma multiforme (9.3%), newroblastoma (6.2%), osteosarkoma (6.2%) u melanoma (5.6%). Mill-161 pazjent, 137 ġew irregistrati b'tumuri solidi, 22 b'limfoma ta' Hodgkin, u 2 b'limfomi oħra.

F'pazjenti b'tumuri solidi u limfomi oħra, l-ORR kien ta' 5.8%, l-ebda pazjent ma kellu rispons shiħ u 8 pazjenti (5.8%) kellhom rispons parzjali. Fil-popolazzjoni tal-limfoma ta' Hodgkin, (n=22), f'pazjenti b'età minn 11-il sena sa 17-il sena, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu età medjana ta' 15-il sena; 64% kienu rġiel; 68% kienu Bojod; 77% kellhom skala 90-100 u 23% kellhom skala 70-80 ta' Lansky/Karnofsky. Sitta u tmenin fil-mija kellhom żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar u 64% kellhom Stadju 3 jew aktar. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi b'cHL, l-ORR stmat permezz ta' BICR skont il-kriterji tal-IWG tal-2007 kien ta' 54.5%, pazjent 1 (4.5%) kellu rispons shiħ u 11-il pazjent (50.0%) kellhom rispons parzjali, u l-ORR stmat permezz tal-kriterji Lugano tal-2014 kien 63.6%, 4 pazjenti (18.2%) kellhom rispons shiħ u 10 pazjenti (45.5%) kellhom rispons parzjali. *Data* minn studji kliniċi f'pazjenti adolexxenti b'melanoma hija limitata ħafna u ntuzat estrapolazzjoni minn *data* fl-adulti biex tistabbilixxi l-effikaċja. Fost il-5 parteċipanti adolexxenti b'melanoma avanzata trattati f'KEYNOTE-051, l-ebda pazjent ma kellu rispons shiħ jew rispons parzjali, u pazjent wieħed kellu marda stabbli.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'pembrolizumab f'wieħed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' limfoma ta' Hodgkin (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġiet studjata f'pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri li rċivew pembrolizumab taħt il-ġilda (395 mg kull 3 ġimghat jew 790 mg kull 6 ġimghat) jew pembrolizumab fil-vini (400 mg kull 6 ġimghat) bħala monoterapija jew f'terapija ta' kombinazzjoni. M'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' pembrolizumab fl-indikazzjonijiet u fil-postijiet ta' mnejn jingħata.

Koncentrazzjonijiet fl-istat fiss ta' pembrolizumab intlaħqu sa ġimgha 16. Il-proporzjon tal-akkumulu sistemiku kien 1.6 darba wara l-ġħoti ta' pembrolizumab 790 mg taħt il-ġilda kull 6 ġimghat u 2.5 darba wara l-ġħoti ta' pembrolizumab 395 mg taħt il-ġilda kull 3 ġimghat.

L-esponiment ibbażat fuq il-mudell ta' pembrolizumab wara l-ġħoti taħt il-ġilda kull 6 ġimghat ma kienx inferjuri għall-ġħoti fil-vini kull 6 ġimghat, bi proporzjon medju ġeometriku (GMR, *geometric mean ratio*) ta' 1.14 (CI ta' 96%: 1.06, 1.22) għall-AUC_{0-6ġimghat} ta' Ċiklu 1 u 1.67 (CI ta' 94%: 1.52, 1.84) għas-C_{trough} ta' Ċiklu 3 (i.e., stat fiss).

Fi stat fiss wara l-ġħoti taħt il-ġilda, l-AUC_{0-6ġimghat} ibbażat fuq il-mudell ta' pembrolizumab ta-medja ġeometriku kien 2 798 mcg•jum/mL għad-dożaġġ ta' kull 6 ġimghat u l-AUC_{0-3ġimghat} ibbażat fuq il-mudell ta' pembrolizumab kien 1 343 mcg•jum/mL għad-dożaġġ ta' kull 3 ġimghat. Is-C_{trough} ta' pembrolizumab kien 39.2 mcg/mL għad-dożaġġ ta' kull 6 ġimghat u 49.0 mcg/mL għad-dożaġġ ta' kull 3 ġimghat.

Assorbiment

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' pembrolizumab, il-bijodisponibbiltà medja (CV%) ta' pembrolizumab kienet madwar 60% (14%). Iż-żmien medjan sal-koncentrazzjoni massima tas-seru (T_{max}) ta' pembrolizumab huwa madwar 4 ijiem (medda: jum 1 sa 35 jum). Fi stat stabbli, is-C_{max} medju ta' pembrolizumab huwa 99.0 mcg/mL għal pembrolizumab 790 mg taħt il-ġilda kull 6 ġimghat u 76.5 mcg/mL għal pembrolizumab 395 mg taħt il-ġilda kull 3 ġimghat.

Distribuzzjoni

B'mod konsistenti ma' distribuzzjoni ekstravaskulari limitata, il-volum ta' distribuzzjoni ta' pembrolizumab fl-istat fiss huwa żgħir (~6.0 L; CV: 20%). Kif mistenni minn antikorp, pembrolizumab ma jintrabatx mal-proteini tal-plażma b'mod speċifiku.

Bijotrasformazzjoni

Pembrolizumab jiġi kkatabolizzat permezz ta' sensiela ta' reazzjonijiet mhux speċifiċi; il-metaboliżmu ma jikkontribwixxi għat-tneħhija tiegħu.

Eliminazzjoni

Is-CL ta' pembrolizumab hija madwar 23% aktar baxxa (medja ġeometrika, 195 mL/jum [CV%: 40%]) wara li tinkiseb l-ogħla bidla fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża (252 mL/jum [CV%: 37%]); dan it-tnaqqis fis-CL mal-hin mhuwiex meqjus li għandu sinifikat kliniku. Il-valur ġeometriku medju (CV%) għal *half-life* terminali huwa 22 jum (32%) fl-istat fiss.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponent għal pembrolizumab fil-vini kif irrappreżentat mill-koncentrazzjoni massima (C_{max}) jew l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma u l-hin (AUC - *area under curve*) żdied fi proporzjon mad-doża fil-firxa li fiha d-doża kienet effikaċi. Il-koncentrazzjonijiet ta' pembrolizumab fl-istat fiss intlaħqu mas-16 il-ġimgħa ta' għoti ta' doži ripetuti b'regimen ta' kull 3 ġimgħat u l-akkumulazzjoni sistemika kienet 2.1 darba aktar. Il-medjan tal-inqas konċentrazzjonijiet (C_{trough}) fl-istat fiss għal pembrolizumab fil-vini kienu madwar 22 mcg/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 29 mcg/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat. Il-medjan tal-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin fi stat fiss fuq 3 ġimgħat ($AUC_{0-3\text{ ġimgħat}}$) għal pembrolizumab fil-vini kien 794 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 1 053 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat.

Wara l-għoti fil-vini ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'cHL, il-medjan tas- C_{trough} osservat fi stat fiss kien sa 40% oġġla minn dak f'tipi ta' tumuri oħra ttrattati bl-istess dożaġġ; madankollu il-firxa tal-inqas konċentrazzjonijiet hija simili. M'hemm l-ebda differenzi notevoli fis- C_{max} medjan bejn cHL u tipi ta' tumuri oħra. Abbażi tad-*data* ta' sigurtà disponibbli f'cHL u tipi ta' tumuri oħra għal pembrolizumab fil-vini, dawn id-differenzi mhumiex klinikament sinifikanti.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' diversi kovarjati fuq il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġew ivvalutati f'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq l-assorbiment ta' pembrolizumab wara l-għoti taħt il-ġilda ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni: età, sess, piż tal-ġisem (medda: 37 sa 144 kg), tip tat-tumur, razza u sit tal-injezzjoni (koxxa jew addome).

Abbażi tal-analizi PK tal-popolazzjoni ta' pembrolizumab fil-vini, il-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett importanti b'mod kliniku fuq it-tnehhija ta' pembrolizumab: età (firxa: minn 15-94 sena), sess, razza, indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi, indeboliment hafif jew moderat tal-fwied u l-kwantità ta' tumor fil-ġisem. Ir-relazzjoni bejn il-piż tal-ġisem u t-tnehhija ssostni l-użu ta' doża fissa.

Indeboliment tal-kliwi

L-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq it-tnehhija ta' pembrolizumab ġie ivvalutat permezz ta' analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliwi mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tnehhija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Pembrolizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tnehhija ta' pembrolizumab ġie vvalutat permezz ta' analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied (kif iddefinit bl-użu tal-kriterji ta' funzjoni hażina tal-fwied tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti) mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tnehhija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied u b'funzjoni normali tal-fwied. Pembrolizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Formulazzjoni fil-vini

Is-sigurtà ta' pembrolizumab ġiet ivvalutata fi studju ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur f'xadini *Cynomolgus* li nġataw doži ta' 6, 40 jew 200 mg/kg bw mill-vini darba fil-ġimgħa fl-istudju ta' xahar u darba kull ġimgħtejn fl-istudju ta' 6 xhur, segwiti minn perjodu ta' 4 xhur

mingħajr trattament. Ma ġew osservati l-ebda sejbiet ta' sinifikat tossikoloġiku u l-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL – no observed adverse effect level) fiż-żewġ studji kien ≥ 200 mg/kg bw, li pproduċa multipli ta' esponiment ta' 19-il darba u 94 darba aktar mill-esponiment fil-bnedmin bid-dożi ta' 10 u 2 mg/kg bw, rispettivament. Il-multipli tal-esponiment bejn in-NOAEL u d-doża tal-bniedem ta' 200 mg kien 74.

Ma sarux studji dwar riproduzzjoni fl-annimali b'pembrolizumab. Is-sensiela ta' reazzjonijiet PD-1/PD-L1 hija maħsuba li hija involuta biex tinzamm it-tolleranza għall-fetu matul it-tqala kollha. L-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 f'mudelli ta' tqala tal-ġrieden jew annimali bħalhom intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal żieda fit-telf tal-fetu.

Ma sarux studji ta' fertilità fl-annimali b'pembrolizumab. Fl-istudji ta' tossiċità minn dożi ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur fix-xadini, ma kien hemm l-ebda effetti li setghu jġu nnutati fl-organi ta' riproduzzjoni tal-irġiel u n-nisa; mandankollu, hafna annimali f'dawn l-istudji ma kinux maturi sesswalment.

Formulazzjoni għal taħt il-ġilda

Ma ġie identifikat l-ebda periklu rilevanti għall-bniedem ta' berahyaluronidase alfa rikombinanti waħdu f'firien, fniek u xadini Cynomolgus wara għoti taħt il-ġilda ripetuti. Għoti taħt il-ġilda ripetuti ta' pembrolizumab (50 mg/kg) b'berahyaluronidase alfa rikombinanti (574 U/kg) kien ittollerat tajjeb fi studju lokali tat-tollerabbiltà f'xadini Cynomolgus.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Berahyaluronidase alfa rikombinanti
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-methionine
Sucrose
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

Sentejn.

Siringa ppreparata

Ladarba tiġi ttrasferita mill-kunjett għas-siringa, intwera li l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni sservi għal sa 30 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (protett mid-dawl) u sa 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (taħt dawl ambjentali tal-kamra).

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament ladarba tiġi ttrasferita mill-kunjett għas-siringa. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 8 sigħat f'temperatura tal-kamra jew 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx sehħet f'kundizzjonijiet asemi kkontrollati u vvalidati. Il-perjodu ta' 24 siegħa jista' jinkludi sa 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (f'25 °C jew inqas). Armi jekk il-hin tal-ħażna jaqbeż dawn il-limiti. Jekk tkun fil-frigġ, is-siringa mimlija trid tithalla tilhaq temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel l-għoti. Is-siringa mimlija m'għandhiex tiġi ffrizata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-kartuna oriġnali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-preparazzjoni tas-siringa, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

KEYTRUDA 395 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2.4 mL ta' soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I, b'tapp griż tal-chlorobutyl miksi u sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'daqqa ta' saba' ta' lewn isfar, li fih 395 mg pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

4.8 mL ta' soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I, b'tapp griż tal-chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'daqqa ta' saba' ta' lewn aħdar ċar, li fih 790 mg pembrolizumab.

Kull kaxxa tal-kartun fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infużjoni

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tingħata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni hija lesta biex tintuża. Thallatx KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni. Thawwadx il-kunjett.

Preparazzjoni tas-siringa

- Ekwilibra l-kunjett ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni għat-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta.
- Il-kunjett mhux imtaqqab jista' jkun ilu barra mill-friġġ (f' temperatura ta' 25 °C jew anqas) sa 24 siegħa qabel il-preparazzjoni għall-ġħoti.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jingħataw. KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni huwa soluzzjoni minn ċara sa ftiit tkangi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni hija kompatibbli mal-materjal tas-siringa tal-polipropilene u tal-polikarbonat u mal-labar tat-trasferiment u tal-injezzjoni tal-azzar inossidabbli.
- Iġbed il-volum meħtieġ, jew 2.4 mL (395 mg) jew 4.8 mL (790 mg) bl-użu ta' siringa sterili u labra tat-trasferiment (18-21G rakkomandat), skont id-dożaġġ rakkomandat. Biex tevita l-imblukkar tal-labra, biddel il-labra għal waħda ta' 25-30G, 13 mm labra tal-injezzjoni ipodermika minnufih qabel l-injezzjoni taħt il-ġilda.

Ħażna tas-siringa ppreparata

- Il-prodott ma fihx prezervattivi u għandu jintuża minnufih wara li jitneħħa mill-kunjett. Jekk ma tintużax minnufih, aħżen is-siringa li jkun fiha KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni bil-labra tat-trasferiment u l-għatu f' postu (ara l-ħin tal-ħażna tas-siringa ppreparata f' sezzjoni 6.3).
- Jekk tkun fil-friġġ, is-siringa mimlija għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ma tintuża.
- Is-siringa mimlija ma tridx tiġi ffrizata.

Ghoti

- Injetta KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-koxxa jew tal-addome, filwaqt li tevita żona ta' 5 cm madwar iż-żokkra. Tinjettax f'ġilda li saritilha ħsara, b'feriti, imbengla, b'ċikatriċi, bil-qxur, jew li għandha rqajja' ħomor.
 - Injetta doża waħda ta' 2.4 mL ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni (395 mg) taħt il-ġilda kull 3 ġimgħat f'temp ta' minuta.
 - Injetta doża waħda ta' 4.8 mL ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni (790 mg) taħt il-ġilda kull 6 ġimgħat f'temp ta' 2 minuti.
- Alterna s-siti tal-injezzjoni għal injezzjonijiet sussegwenti.
- Matul it-trattament b'KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni, tagħtix prodotti mediċinali oħra għal użu taħt il-ġilda fl-istess sit bħal KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni.
- KEYTRUDA qiegħed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1024/004
EU/1/15/1024/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Lulju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Marzu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
L-Istati Uniti tal-Amerika

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

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
L-Olanda

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
L-Istati Uniti tal-Amerika

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublin K67 P263
l-Irlanda

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, il-Korea t'Isfel 21987

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-introduzzjoni ta' KEYTRUDA fis-suq f'kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fuq il-kontenut u l-prezentazzjoni tal-programm ta' edukazzjoni, inkluz il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modi ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm.

Il-programm ta' edukazzjoni huwa mmirat biex ikabbar l-għarfien tal-pazjenti u/jew tal-persuni li jiehdu ħsiebhom dwar is-sinjali u s-sintomi rilevanti ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (imARs - *immune-mediated adverse reactions*) possibbli biex huma jingharfu/jiġu identifikati mill-bidu.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn KEYTRUDA jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu ħsiebhom li huma mistennija li jordnaw u jużaw KEYTRUDA jkollhom aċċess għall-/jingħatalhom il-materjal ta' edukazzjoni għall-pazjent.

Il-materjal ta' edukazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Il-kard tal-pazjent

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-prinċipji l-aktar importanti li ġejjin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi prinċipali tal-imARs u l-importanza li t-tabib li qed jitrattaw jiġi infurmat immedjatament jekk isehhu s-sintomi
- L-importanza li l-persuni ma jippruvawx jitrattaw xi sintomu huma stess mingħajr mal-ewwel jikkonsultaw il-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom
- L-importanza li wieħed dejjem iġġorr miegħu l-kard tal-pazjent u li juriha f'kull vista medika lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li mhumiex it-tabib li ordna l-mediċina (eż. professjonisti ta' emerġenza fil-qasam tal-kura tas-saħħa).

Il-kard tfakkar lill-pazjenti dwar is-sintomi prinċipali li jehtiegu li jiġu rrapportati immedjatament lit-tabib/lill-infermier. Hija fiha wkoll parti biex wiehed jiftakar jikteb id-dettaliji ta' kuntatt tat-tabib li qed jagħti t-trattament u li twissi tobbja oħra li l-pazjent qed jiġi ttrattat b'KEYTRUDA.

- **Obbligu biex jitwettqu mizuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-mizuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
1. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): L-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għall-istudju P204: Prova Klinika Każwali, ta' Fażi III, fejn kemm l-Investigaturi Kif Ukoll l-Individwi Kienu Jafu Liema Sustanza Qed Tintuża biex Tqabbel Pembrolizumab ma' Brentuximab Vedotin f'Individwi b'Limfoma Klassika ta' Hodgkin li Reġgħet Tfaċċat jew li Ma Rispondietx għat-Trattament – Rapport Finali tal-Istudju	Ir-raba' kwart tal-2026
2. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): L-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju ta' <i>data</i> dwar RFS/DMFS u OS għall-istudju KN054: Prova Klinika ta' Fażi III ta' Pembrolizumab (MK-3475) f'Individwi bi tneħħija shiha b'operazzjoni ta' melanoma ta' Stadju III b'riskju għoli – Rapport Finali tal-Istudju	Ir-raba' kwart tal-2027
3. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES):): sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' pembrolizumab bħala trattament addizzjonali ta' adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena u aktar b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC, l-MAH għandu jissottometti l-analiżi interim ta' OS speċifikati skont il-protokoll għall-istudju KN716: Prova Klinika ta' Fażi III ta' Pembrolizumab (MK 3475) f'Individwi bi tneħħija shiha b'operazzjoni ta' melanoma ta' Stadju II b'riskju għoli – Rapport tal-Istudju Klinikali	Ir-raba' kwart tal-2028
4. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jikkaratterizza aktar l-effikaċja ta' Keytruda għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-analiżi finali tal-OS ta' studju KEYNOTE-091. L-MAH għandu jissottometti <i>data</i> aġġornata dwar it-trattament wara l-progressjoni, u b'mod partikolari dwar l-użu u l-attività ta' anti-PD(L)1 f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'pembrolizumab awżiljarju – Rapport Finali tal-Istudju	It-tielet kwart tal-2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT TA' KUNJETT 1
KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT TA' 2 KUNJETTI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pembrolizumab
100 mg/4 mL

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' pembrolizumab. Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett
2 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Is-soluzzjoni ddilwita tista' tinħażen sa 7 ijiem fi friġġ (2 °C – 8 °C).

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1024/002 (1 kunjett)

EU/1/15/1024/003 (2 kunjetti)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pembrolizumab
100 mg/4 mL
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT TA' KUNJETT 1****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KEYTRUDA 395 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
pembrolizumab
395 mg/2.4 mL

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 2.4 mL fih 395 mg ta' pembrolizumab. Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih 165 mg ta' pembrolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Berahyaluronidase alfa rikombinanti, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu għal taħt il-ġilda biss.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1024/004 (1 kunjett)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KEYTRUDA 395 mg injezzjoni
pembrolizumab
395 mg/2.4 mL
Użu għal taħt il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT B'KUNJETT WIEHED.****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KEYTRUDA 790 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
pembrolizumab
790 mg/4.8 mL

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 4.8 mL fih 790 mg ta' pembrolizumab. Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jkun fih 165 mg ta' pembrolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Berahyaluronidase alfa rikombinanti, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu taht il-ġilda biss.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1024/005 (1 kunjett)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KEYTRUDA 790 mg injezzjoni
pembrolizumab
790 mg/4.8 mL
Użu għal taħt il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pembrolizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kard miegħek waqt it-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu KEYTRUDA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KEYTRUDA
3. Kif se tinghata KEYTRUDA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen KEYTRUDA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu KEYTRUDA u għalxiex jintuża

KEYTRUDA fih is-sustanza attiva pembrolizumab, li huwa antikorp monoklonali. KEYTRUDA jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer.

KEYTRUDA jintuża fl-adulti għat-trattament ta':

- tip ta' kanċer tal-ġilda msejjah melanoma
- tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar
- tip ta' kanċer imsejjah mesoteljoma plewrali malinna (MPM, malignant pleural mesothelioma) li jaffettwa l-kisja tal-pulmun u l-istruttura toraċika tas-sider
- tip ta' kanċer imsejjah limfoma klassika ta' Hodgkin
- tip ta' kanċer imsejjah kanċer tal-bużżieqa tal-awrina (karċinoma uroteljali)
- tip ta' kanċer tar-ras u l-għonq imsejjah karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq
- tip ta' kanċer tal-kliewi msejjah karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi
- tip ta' kanċer determinat li jkollu instabilità mikrosatellita kbira (MSI-H microsatellite instability-high) jew nuqqas ta' tiswija tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient) fil-musrana l-kbira jew fir-rektum (imsejjah kanċer tal-musrana l-kbira jew tar-rektum), fl-utru (imsejjah kanċer tal-endometriju), fl-istonku (msejjah kanċer gastriku), fil-musrana ż-żgħira (imsejjah kanċer tal-musrana ż-żgħira) jew fl-apparat tal-bila jew fil-marrara (imsejjah kanċer tal-passaġġ tal-bila)
- tip ta' kanċer msejjah karċinoma tal-esofagu
- tip ta' kanċer tas-sider msejjah kanċer tas-sider negattiv triplu
- tip ta' kanċer tal-utru msejjah karċinoma tal-endometriju
- tip ta' kanċer imsejjah kanċer tal-għonq tal-utru
- tip ta' kanċer tal-istonku msejjah adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu
- tip ta' kanċer tal-apparat tal-bila jew tal-marrara msejjah karċinoma tal-passaġġ tal-bila

KEYTRUDA jintuża fi tfal u adolexxenti:

- b'età ta' 3 snin u aktar għat-trattament ta' tip ta' kanċer imsejjah limfoma klassika ta' Hodgkin
- b'età ta' 12-il sena u aktar għat-trattament ta' tip ta' kanċer imsejjah melanoma.

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA meta l-kanċer tagħhom ikun infirex jew ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni.

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA wara li tkun saritilhom operazzjoni biex titneħħa l-melanoma, il-kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar, jew il-karċinoma taċ-ċellula tal-kliewi biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna (terapija addizzjonali).

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA qabel (terapija addizzjonali mogħtija qabel) l-operazzjoni biex titratta kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar, kanċer tas-sider negattiv tripplu, jew karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq, u mbagħad ikompli jiehdu KEYTRUDA wara l-operazzjoni (terapija addizzjonali) biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna.

KEYTRUDA jista' jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer b'terapija bir-rad jazzjoni jew mingħajrha. Huwa imporanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata KEYTRUDA

Inti m'għandekx tingħata KEYTRUDA:

- jekk inti allergiku għal pembrolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tirċievi KEYTRUDA.

Qabel jingħatalek KEYTRUDA, għid lit-tabib tiegħek jekk inti:

- għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)
- għandek pnemonja jew infjammazzjoni tal-pulmuni (msejha pulmonite)
- ngħatajt ipilimumab qabel, mediċina oħra biex titratta l-melanoma, u kellek effetti sekondarji serji minhabba dik il-mediċina
- kellek reazzjoni allergika għal terapija b'antikorpi monoklonali oħra
- għandek jew kellek infezzjoni kronika tal-fwied b'virus, inkluż epatite B (HBV —hepatitis B virus) jew epatite C (HCV hepatitis C virus)
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV —human immunodeficiency virus) jew sindromu akkwizit ta' deficienza immuni (AIDS —acquired immune deficiency syndrome)
- għandek ħsara fil-fwied
- għandek ħsara fil-kliewi
- kellek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun tal-għadam (ċelluli stem) fejn intużaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku)

KEYTRUDA jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek. Ir-riskju tiegħek ta' dawn l-effetti sekondarji jista' jkun oghla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Tista' wkoll tesperjenza sintomi frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, fejn il-maġġoranza tal-każijiet ikunu ħfief.

Meta jingħatalek KEYTRUDA, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu xi drabi jsiru ta' periklu għall-ħajja u jistgħu jwasslu għall-mewt. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jiġru fi kwalunkwe żmien matul it-trattament jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wieħed fl-istess hin.

Jekk inti għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin, ċempel jew ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex tevita kumplikazzjonijiet aktar qawwija u tnaqqas is-

sintomi tieghek. It-tabib tieghek jista' ma jaghtikx id-doża ta' KEYTRUDA li jkun imiss jew iwaqqaf it-trattament tieghek b'KEYTRUDA.

- infjammazzjoni tal-pulmuni, li tista' tinkludi qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew sogħla
- infjammazzjoni tal-musrana, li tista' tinkludi dijarea jew ippurgar aktar mis-soltu, ippurgar iswed, ahmar skur ħafna u jdellek jew ippurgar bid-demmi jew bil-mukus, uġiġħ qawwi jew sensitività fl-istonku, dardir, rimettar
- infjammazzjoni tal-fwied, li tista' tinkludi nawsja jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn, awrina skura jew ħruġ ta' demmi jew tbengi aktar faċli mis-soltu
- infjammazzjoni tal-kliwi, li tista' tinkludi bidla fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina tieghek
- infjammazzjoni tal-glandoli tal-ormoni (speċjalment il-glandoli tat-tirojde, pitwitarja u adrenali), li tista' tinkludi qalb thabbat tgħaġġel, telf ta' piż, zieda fil-ħruġ ta' ġharaq, zieda fil-piż, telf ta' xagħhar, thoss il-bard, stitikezza, lehen ehxen, uġiġħ fil-muskoli, sturdament jew ħass ħażin, uġiġħ ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoacidożi tad-dijabete (aċtu fid-demmi magħmul mid-dijabete), is-sintomi jistgħu jinkludu thossok iktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx mis-soltu, bżonn tagħmel l-awrina iktar ta' spiss jew telf ta' piż, thossok ġhajjen/a jew imdardar/ra, uġiġħ fl-istonku, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas mhux tas-soltu, riħa ħelwa man-nifs, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall, jew awrina jew ġharaq jinxtammu differenti
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn, li tista' tinkludi bidliet fil-vista
- infjammazzjoni fil-muskoli, li tista' tinkludi uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tinkludi qtugħ ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, thossok ġhajjen/a, jew uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-frixa, li tista' tinkludi uġiġħ fl-addome, dardir u rimettar
- infjammazzjoni fil-ġilda, li tista' tinkludi raxx, ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, il-ġilda, l-ġhajnejn u/jew l-ġhoqiedi tal-limfa (sarkojdożi)
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite)
- uġiġħ, titrix, tingiż, jew dgħufija fid-dirġajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużzieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluz ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite)
- infjammazzjoni u ċikatriċi fil-passaġġi tal-bila, li jistgħu jinkludu uġiġħ fil-parti tal-lemin tan-naħa ta' fuq tal-istonku, nefħa fil-fwied u fil-marrara, għejja, ħakk, jew sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn (kolangite li tisklerotizza)
- infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jinkludi bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija (ipoparatiroidiżmu)
- reazzjonijiet għall-infużjoni, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, ħakk jew raxx, sturdament jew deni.

Kumplikazzjonijiet, inkluz marda tal-graft kontra l-persuna li tirċiviha (GVHD - *graft-versus-host-disease*), f'persuni bi trapjant tal-mudullun tal-ġhadam (ċelluli stem) li fih jinuzaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku). Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jkunu severi u jwasslu għall-mewt. Huma jistgħu jseħħu jekk inti kellek dan it-tip ta' trapjant fil-passat jew jekk isirlek fil-futur. It-tabib tieghek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi, li jistgħu jinkludu raxx fil-ġilda, infjammazzjoni tal-fwied, uġiġħ fl-addome jew dijarea.

Tfal u adolexxenti

Taghtix KEYTRUDA lil tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena, hliet għal tfal:

- b'limfoma klassika ta' Hodgkin b'età ta' 3 snin u aktar
- b'melanoma b'età ta' 12 il sena u aktar.

Mediċini oħra u KEYTRUDA

Għid lit-tabib tiegħek

- Jekk inti qed tiehu mediċini oħra li jdgħajfulek is-sistema immuni tiegħek.
 - Eżempji ta' dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi, bħal prednisone.
 - Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' KEYTRUDA.
 - Madankollu, ladarba tiġi ttratat b'KEYTRUDA, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex tnaqqas l-effetti sekondarji li jista' jkollok b'KEYTRUDA.
 - Il-kortikosteroidi jistgħu jingħatawlek ukoll qabel tirċievi KEYTRUDA flimkien mal-kimoterapija biex jiġu evitati u/jew ittrattati nawsja, rimettar, u effetti sekondarji oħra kkawżati mill-kimoterapija.
- Jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Tqala

- Inti m'għandekx tuża KEYTRUDA jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomadahulekx speċifikament.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- KEYTRUDA jista' jagħmel ħsara jew jikkawża mewt lit-tarbija tiegħek mhux imwiċda.
- Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontroll xieraq tat-tqala waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'KEYTRUDA u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Treddigh

- Jekk inti qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.
- Treddax waqt li tkun qed tiehu KEYTRUDA.
- Mhux magħruf jekk KEYTRUDA jgħaddix ġol-ħalib tas-sider tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

KEYTRUDA għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Li thossok stordut, għajjen/a, jew debboli huma effetti sekondarji possibbli ta' KEYTRUDA. Issuqx u thaddimx magni wara li tkun ingħatajt KEYTRUDA hlief jekk tkun ċert li qed thossok tajjeb.

KEYTRUDA fih polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' konċentrat. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif se tingħata KEYTRUDA

Se tingħata KEYTRUDA fi sptar jew klinika taħt il-kura ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

- Id-doża rrakkomandata ta' KEYTRUDA fl-adulti hija
 - o 200 mg kull 3 ġimgħat
 - o jew 400 mg kull 6 ġimgħat.
- Id-doża rrakkomandata ta' KEYTRUDA fi tfal u adolexxenti b'età ta' 3 snin u aktar b'limfoma klassika ta' Hodgkin u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma, hija 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem (sa massimu ta' 200 mg) kull 3 ġimgħat.
- It-tabib tiegħek se jagħtik KEYTRUDA permezz ta' infużjoni ġol-vina tiegħek (fil-vini) għal madwar 30 minuta.
- It-tabib tiegħek jista' jbidel il-mod li bih it-trattament tiegħek jingħata, minn KEYTRUDA mogħti bħala infużjoni fil-vina għal KEYTRUDA mogħti bħala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament se jkollok bżonn.

Jekk tfalli appuntament biex jingħatalek KEYTRUDA

- Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tagħmel appuntament mill-ġdid.
- Huwa importanti ħafna li inti ma titlifx doża ta' din il-mediċina.

Jekk tieqaf tirċievi KEYTRUDA

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek jista' jieqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx trattament b'KEYTRUDA sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Kard għall-pazjentInti tista' ssib din l-informazzjoni wkoll fuq il-kard tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li inti żżomm din il-kard u turiha lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lil min jieħu hsiebek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tingħata KEYTRUDA, inti jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Ara sezzjoni 2.

L-effetti sekondarji li għejjin għew irrappurtati b'KEYTRUDA wahdu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm
- attività mnaqqa tal-glandola tat-tirojde
- thossok anqas bil-ġuħ
- uġiġħ ta' ras
- qtuġħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġħ fl-istonku; nawsja; rimettar; stitikezza
- ħakk; raxx fil-ġilda
- uġiġħ fil-muskoli u fl-għadam; uġiġħ fil-ġogi
- thossok għajjen; għejja jew dgħufija mhux tas-soltu; nefħa; deni

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (titbengel jew johroġ id-demm aktar faċilment); tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofil; limfoċiti)
- reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni tal-medicina
- glandola tat-tirojde attiva żzejjed; fawra
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium, jew fil-calcium fid-demm
- diffikultà biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tnefnim jew uġiġħ bhal ħruq fid-dirghajn u fir-riglejn; nuqqas ta' enerġija; bidla fis-sens tat-togħma
- għajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni tad-demm għolja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- nawsja; uġiġħ fl-istonku; stitikezza; rimettar
- raxx aħmar u mqabbez fil-ġilda xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; irqajja' fil-ġilda li tilfu l-kulur; ġilda xotta, tieklok; jaqa' x-xagħar; problema fil-ġilda tixbah lill-akne
- uġiġħ, wegħat jew sensitività fil-muskoli; uġiġħ fid-dirghajn jew fir-riglejn; uġiġħ fil-ġogi flimkien ma' nefħa
- mard jixbah lill-influenza; tkexkix ta' bard
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demm; zieda fil-kalcju fid-demm; riżultat mhux normali għal test tal-funzjoni tal-kliewi

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (leukoċiti); rispons infjammatorju kontra l-plejtlets; zieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofili)
- disturb awtoimmuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, l-ġilda, l-ġhajnejn u jew l-ġhoqiedi tal-limfa (sarkojdoži)
- tnaqqis ta' sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-baži tal-moħħ; infjammazzjoni tat-tirojde
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoaċidoži tad-dijabete
- kondizzjoni li fiha l-muskoli jiddgħajfu u jgħejjew malajr; aċċessjoni
- infjammazzjoni tal-ġhajnejn; uġiġħ, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-ġhajnejn; sensittività skomda għad-dawl; tara tikek fil-vista
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li jista' jidher bħala qtuġħ ta' nifs, tahbit mhux regolari tal-qalb, thossok għajjen, jew uġiġħ fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni fl-istonku; selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- tkabbir ta' ġilda ħoxna, xi drabi bil-qxur; hotob, boċċi jew feriti żgħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-kisja ta' madwar l-għeruq li jgħaqqdu muskolu ma' għadma
- infjammazzjoni tal-kliewi
- zieda fil-livell ta' amylase, enzima li tkisser il-lamtu

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demmm; kundizzjoni msejħa limfoistjoċitoži emofagoċitika fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet imsejħa istjoċiti u limfoċiti li jistghu jikkawżaw diversi sintomi; thossok dgħajjef/dgħajfa, ikollok mejt, qtuġħ ta' nifs jew jekk il-ġilda tiegħek tidher pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, possibilmment minħabba tip ta' anemija msejħa aplažja pura taċ-ċelluli ħomor)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija
- infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġħ, dgħufija, u paralizi fid-dirgħajn u r-riġlejn (sindrome ta' Guillain-Barré); infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite); uġiġħ, titrix, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluz ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite); nefħa tan-nerv ottiku li tista' tirrizulta f'telf tal-vista f'għajn wahda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġħ mal-moviment tal-ġhajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika); infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv tas-sinsla u l-moħħ, li tista' tidher bħala ebusija fl-ġhonq, uġiġħ ta' ras, deni, sensittività tal-ġhajnejn għad-dawl, nawsja jew rimettar (meningite)
- infjammazzjoni tal-važi
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinale); toqba fl-imsaren iż-żgħar; marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-bila
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi tossika tal-epidermide); hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġħu
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tippreżenta ruħħa bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fl-istudji kliniċi b'KEYTRUDA flimkien mal-kimoterapija jew kimoterapija b'terapija bir-radjazzjoni:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengil jew ħruġ ta' demmm aktar mis-soltu)
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- tnaqqis ta' potassium fid-demmm; thossok inqas bil-ġuħ
- diffikultà biex torqod
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tmemnim jew uġiġħ bħal ħruq fid-dirgħajn u r-riġlejn; uġiġħ ta' ras;
- qtugħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; nawsja; rimetter; uġiġħ fl-istonku; stitikezza
- raxx fil-ġilda; jaqa' x-xagħar; ħakk
- uġiġħ fil-muskoli u l-ġhadam; uġiġħ fil-ġogi
- thossok għajjen; għeja jew dgħufija mhux tas-soltu; deni; nefħa
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alanine aminotransferase fid-demmm; zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied aspartate aminotransferase fid-demmm

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) bid-deni; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoċiti, limfoċiti)
- reazzjoni marbuta mal-infużjoni tal-medicina
- tnaqqis ta' sekrezzjoni ta' ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; glandola tat-tirojde attiva żżejjed; infjammazzjoni tat-tirojde
- tnaqqis ta' sodium jew calcium fid-demmm
- sturdament, bidla fis-sens tat-togħma
- għajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni għolja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; infjammazzjoni fl-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar u mqabbeż fil-ġilda xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; problema fil-ġilda tixbah lill-akne; ġilda xotta u bil-ħakk
- uġiġħ, wegħat jew sensittività fil-muskoli; uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; uġiġħ fil-ġogi flimkien ma' nefħa
- ħsara f'daqqa fil-kliwi
- mard jixbah lill-influwenza; tkexkix ta' bard
- zieda fil-bilirubin fid-demmm; zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alkaline phosphatase fid-demmm; riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-kliwi; zieda fil-calcium fid-demmm

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demmm; zieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-baži tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoacidoži tad-dijabete
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite); aċċessjoni; nuqqas ta' enerġija
- infjammazzjoni fl-għajnejn; uġiġħ, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensittività skomda għad-dawl; tara tikek fil-vista
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtugħ ta' nifs, taħbit mhux regolari tal-qalb, thossok għajjen, jew uġiġħ fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni fl-arterji jew fil-vini
- infjammazzjoni tal-frixa; selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- tkabbir ta' ġilda aktar ħoxna, xi drabi bil-qxur; rqajja' fil-ġilda li jkun tilfu l-kulur; ħotob, boċċi jew feriti żgħar fil-ġilda

- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma
- infjammazzjoni tal-kliwi; infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina, li tista' tidher bħala awrina frekwenti u/jew bl-uġiġ, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome
- zieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- rispons infjammatorju kontra plejtlets
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda, l-għajnejn u/jew l-għoqiedi tal-limfa (sarkojdosi)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dghufija
- kundizzjoni fejn il-muskoli jsiru dghajfa u jgħejjew malajr; infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġ, dghufija, u paralizi fl-idejn u s-saqajn (sindrome ta' Guillain-Barré); uġiġ, titrix, tingiż, jew dghufija fid-dirghajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite); nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f'telf tal-vista f'għajnejn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġ mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika); infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv tas-sinsla u l-moħħ, li tista' tidher bħala ebusija fl-għonq, uġiġ ta' ras, deni, sensittività tal-għajnejn għad-dawl, nawsja jew rimettar (meningite)
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinale); toqba fil-musrana ż-żgħira; marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġ fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-bila
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson), hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġu; hotob, bidliet fil-kulur tax-xagħar
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)

L-effetti sekondarji li għejjin kienu rrappurtati fl-istudji kliniċi b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib jew lenvatinib:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (zieda fil-frekwenza li biha tagħmel l-awrina u uġiġ meta tagħmel l-awrina)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- thossok inqas bil-ġuħ
- uġiġ ta' ras; bidla fis-sens tat-togħma
- pressjoni għolja
- qtugħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġ fl-istonku; nawsja; rimettar; stitikezza
- raxx fil-ġilda; ħakk
- uġiġ fil-ġogi; uġiġ fil-muskoli u fl-għadam; uġiġ, wegħat jew sensittività fil-muskoli; uġiġ fid-dirghajn jew fir-riglejn
- thossok għajjen; għejja jew dghufija mhux tas-soltu; nefha; deni
- zieda fl-livelli tal-lipase, enzima li tkisser ix-xahmijiet; zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demm; riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-kliwi

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili, limfoċiti, lewkoċiti); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengil jew joħroġ id-demm b'mod aktar faċli)
- reazzjoni marbuta mal-infuzjoni tal-medicina

- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; glandola tat-tirojde attiva żżejjed infjammazzjoni tat-tirojde
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium jew fil-calcium fid-demm
- tbat biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tingiż jew uġiġ jahraq fl-idejn u s-saqajn; nuqqas ta' enerġija
- għajn xotta
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- infjammazzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-imsaren; infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni tal-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar imqabbeż, xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; ġilda xotta; problema fil-ġilda tixbaħ l-akne; jaqa' x-xagħar
- uġiġ fil-ġogi flimkien ma' nefha
- infjammazzjoni fil-kliewi
- mard jixbaħ l-influwenza; tkexkix ta' bard
- żieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu; żieda fil-birilubina fid-demm; żieda fil-livelli ta' enzima tal-fwied magħrufa bħala alkaline phosphatase fid-demm; żieda fil-calcium fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- żieda fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoacidożi tad-dijabete
- kundizzjoni fejn il-muskoli jiddgħajfu u jgħajjew malajr; infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite)
- infjammazzjoni fl-għajnejn; uġiġ, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensitività skomda għad-dawl; tara dbabar tondi
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtuġ ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, tħossok għajjen/a, jew uġiġ fis-sider; akkumulu ta' fluwidu madwar il-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demm
- selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- ġilda xotta, bil-ħakk; infjammazzjoni fil-ġilda; tkabbir fil-ġilda li jehxien u xi drabi jkun bil-qoxra; rqajja' li jtilfu l-kulur fil-ġilda; hotob, boċċi jew selhiet żgħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija
- nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f' telf tal-vista f' għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġ mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika);
- toqba fil-musrana ż-żgħira
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (nekrolisi tossika tal-epidermide jew sindrome ta' Stevens-Johnson)
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bziq (sindrome ta' Sjogren)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tidher bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome

Effetti sekondarji ohrajn li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinale); marda tas-coeliac (ikkarakterizzata minn sintomi bħal uġiġ fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

Ir-raxx huwa aktar komuni meta KEYTRUDA jinghata flimkien ma' enfortumab vedotin milli meta KEYTRUDA jinghata waħdu.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen KEYTRUDA

Kunnett mhux miftuh

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunnett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-preparazzjoni għall-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 42 jum f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew minn 23 °C sa 27 °C. Mill-aspett mikrobijologiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffriżata. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 7 f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk ikunu fil-friġġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw.

Taħzinx xi parti mis-soluzzjoni tal-infużjoni li ma tkunx intużat biex terġa' tintuża. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih KEYTRUDA

Is-sustanza attiva hija pembrolizumab.

Kunnett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.

Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher KEYTRUDA u l-kontenut tal-pakkett

KEYTRUDA huwa soluzzjoni ċara sa ftit tkanġi, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2 – 5.8.

Huwa disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom kunnett wiehed tal-ħġieġ.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid
fis-Suq**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30

2031 BN Haarlem
L-Olanda

2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infużjoni

- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f' temperatura ta' 25 °C jew anqas).
- Qabel id-dilwizzjoni, il-kunjett tal-likwidu jista' jkun ilu barra mill-frigġ (f' temperaturi ta' 25 °C jew inqas) sa 24 siegħa.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jingħataw. Il-konċentrat huwa soluzzjoni minn ċara sa ftit tkangi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- Iġbed il-volum meħtieġ sa 4 mL (100 mg) ta' konċentrat u ttrasferixxi go borża għal għoti fil-vini li fiha 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) glucose biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 10 mg/mL. Kull kunjett ikollu mili żejjed ta' 0.25 mL (kontenut totali 4.25 mL f'kull kunjett) biex jiġi aċċertat l-irkupru ta' 4 mL ta' konċentrat. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 42 jum f' temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew minn 23 °C sa 27 °C. Ilqa' mid-dawl. Mill-aspett mikrobijologiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffriżata. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 7 ijiem f' temperatura minn 2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f' temperatura tal-kamra, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx seħħet f' kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw. Fis-soluzzjoni ddilwita jista' jidher frak magħmul mill-proteina li jkun minn semitrasparenti sa abjad. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew filtru li jizdied appart, sterili, mhux piroġeniku, ta' 0.2 sa 5 µm bi rbit baxx mal-proteini.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra flimkien miegħu mill-istess pajp tal-infużjoni.
- KEYTRUDA qiegħed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

KEYTRUDA 395 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

KEYTRUDA 790 mg soluzzjoni għall-injezzjoni pembrolizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kard miegħek waqt it-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum KEYTRUDA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KEYTRUDA
3. Kif se tinghata KEYTRUDA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen KEYTRUDA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum KEYTRUDA u għalxiex jintuża

KEYTRUDA fih is-sustanza attiva pembrolizumab, li huwa antikorp monoklonali. KEYTRUDA jahdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer.

KEYTRUDA jintuża fl-adulti għat-trattament ta':

- tip ta' kanċer tal-ġilda msejjah melanoma
- tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar
- tip ta' kanċer imsejjah mesoteljoma plewrali malinna (MPM, malignant pleural mesothelioma) li jaffettwa l-kisja tal-pulmun u l-istruttura toraċika tas-sider
- tip ta' kanċer imsejjah limfoma klassika ta' Hodgkin
- tip ta' kanċer imsejjah kanċer tal-bużżieqa tal-awrina (karċinoma uroteljali)
- tip ta' kanċer tar-ras u l-għonq imsejjah karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq
- tip ta' kanċer tal-kliwi msejjah karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi
- tip ta' kanċer determinat li jkollu instabilità mikrosatellita kbira (MSI-H microsatellite instability-high) jew nuqqas ta' tiswiġa tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient) fil-musrana l-kbira jew fir-rektum (imsejjah kanċer tal-musrana l-kbira jew tar-rektum), fl-utru (imsejjah kanċer tal-endometriju), fl-istonku (msejjah kanċer gastriku), fil-musrana ż-żgħira (imsejjah kanċer tal-musrana ż-żgħira) jew fl-apparat tal-bila jew fil-marrara (imsejjah kanċer tal-passaġġ tal-bila)
- tip ta' kanċer msejjah karċinoma tal-esofagu
- tip ta' kanċer tas-sider msejjah kanċer tas-sider negattiv tripplu
- tip ta' kanċer tal-utru msejjah karċinoma tal-endometriju
- tip ta' kanċer imsejjah kanċer tal-għonq tal-utru
- tip ta' kanċer tal-istonku msejjah adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu
- tip ta' kanċer tal-apparat tal-bila jew tal-marrara msejjah karċinoma tal-passaġġ tal-bila

Il-persuni jinghataw KEYTRUDA meta l-kanċer tagħhom ikun infirex jew ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni.

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA wara li tkun saritilhom operazzjoni biex titneħħa l-melanoma, il-kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar, jew il-kanċinoma taċ-ċellula tal-kliewi biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna (terapija addizzjonali).

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA qabel (terapija addizzjonali mogħtija qabel) l-operazzjoni biex titratta kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar, kanċer tas-sider negattiv tripplu jew kanċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq, u mbagħad ikompli jiehdu KEYTRUDA wara l-operazzjoni (terapija addizzjonali) biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna.

KEYTRUDA jista' jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer b'terapija bir-radjażzjoni jew mingħajrha. Huwa imporanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata KEYTRUDA

Inti m'għandekx tingħata KEYTRUDA

- jekk inti allergiku għal pembrolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi dubju.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tirċievi KEYTRUDA.

Qabel jingħatalek KEYTRUDA, għid lit-tabib tiegħek jekk inti:

- għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)
- għandek pnemonja jew infjammazzjoni tal-pulmuni (msejha pulmonite)
- ngħatajt ipilimumab qabel, mediċina oħra biex titratta l-melanoma, u kellek effetti sekondarji serji minhabba dik il-mediċina
- kellek reazzjoni allergika għal terapija b'antikorpi monoklonali oħra
- għandek jew kellek infezzjoni kronika tal-fwied b'virus, inkluż epatite B (HBV —hepatitis B virus) jew epatite C (HCV hepatitis C virus)
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV —human immunodeficiency virus) jew sindromu akkwizit ta' deficijenza immuni (AIDS —acquired immune deficiency syndrome)
- għandek ħsara fil-fwied
- għandek ħsara fil-kliewi
- kellek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun tal-għadam (ċelluli stem) fejn intużaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku)

KEYTRUDA jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek. Ir-riskju tiegħek ta' dawn l-effetti sekondarji jista' jkun oghla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Tista' wkoll tesperjenza sintomi frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, fejn il-maġġoranza tal-każijiet ikunu ħfief.

Meta jingħatalek KEYTRUDA, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu xi drabi jsiru ta' periklu għall-hajja u jistgħu jwasslu għall-mewt. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jiġru fi kwalunkwe żmien matul it-trattament jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wiehed fl-istess hin.

Jekk inti għandek xi wahda mill-kundizzjonijiet li ġejjin, ċempel jew ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex tevita kumplikazzjonijiet aktar qawwija u tnaqqas is-

sintomi tieghek. It-tabib tieghek jista' ma jaghtikx id-doża ta' KEYTRUDA li jkun imiss jew iwaqqaf it-trattament tieghek b'KEYTRUDA.

- infjammazzjoni tal-pulmuni, li tista' tinkludi qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew sogħla
- infjammazzjoni tal-musrana, li tista' tinkludi dijarea jew ippurgar aktar mis-soltu, ippurgar iswed, aħmar skur ħafna u jdellek jew ippurgar bid-demm jew bil-mukus, uġiġħ qawwi jew sensittività fl-istonku, dardir, rimettar
- infjammazzjoni tal-fwied, li tista' tinkludi nawsja jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn, awrina skura jew ħruġ ta' demm jew tbenġil aktar faċli mis-soltu
- infjammazzjoni tal-kliwi, li tista' tinkludi bidla fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina tieghek
- infjammazzjoni tal-glandoli tal-ormoni (speċjalment il-glandoli tat-tirojde, pitwitarja u adrenali), li tista' tinkludi qalb tħabbat tġhaġġel, telf ta' piż, żieda fil-ħruġ ta' ġharaq, żieda fil-piż, telf ta' xagħar, thoss il-bard, stitikezza, lehen eħxen, uġiġħ fil-muskoli, sturdament jew ħass ħażin, uġiġħ ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoaċidożi tad-dijabete (aċtu fid-demm magħmul mid-dijabete), is-sintomi jistgħu jinkludu thossok iktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx mis-soltu, bżonn tagħmel l-awrina iktar ta' spiss jew telf ta' piż, thossok ġhajjen/a jew imdardar/ra, uġiġħ fl-istonku, tehid tan-nifs mġhaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas mhux tas-soltu, riħa ħelwa man-nifs, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall, jew awrina jew ġharaq jinxammu differenti
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn, li tista' tinkludi bidliet fil-vista
- infjammazzjoni fil-muskoli, li tista' tinkludi uġiġħ jew dġhufija fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tinkludi qtugħ ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, thossok ġhajjen/a, jew uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-frixa, li tista' tinkludi uġiġħ fl-addome, dardir u rimettar
- infjammazzjoni fil-ġilda, li tista' tinkludi raxx, ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, il-ġilda, l-ġhajnejn u/jew l-ġhoqiedi tal-limfa (sarkojdożi)
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite)
- uġiġħ, titrix, tingiż, jew dġhufija fid-dirġajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite)
- infjammazzjoni u ċikatriċi fil-passaġġi tal-bila, li jistgħu jinkludu uġiġħ fil-parti tal-lemin tan-naħa ta' fuq tal-istonku, nefħa fil-fwied u fil-marrara, ġhejja, ħakk, jew sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn (kolangite li tisklerotizza)
- infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratiroidje, li jista' jinkludi bughawwieġ jew spażmi fil-muskoli, ġhejja u dġhufija (ipoparatiroidiżmu)
- reazzjonijiet ġhall-infużjoni, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, ħakk jew raxx, sturdament jew deni.

Kumplikazzjonijiet, inkluż marda tal-graft kontra l-persuna li tirċiviha (GVHD - *graft-versus-host-disease*), f'persuni bi trapjant tal-mudullun tal-ġhadam (ċelluli stem) li fih jinużaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku). Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jkunu severi u jwasslu għall-mewt. Huma jistgħu jseħħu jekk inti kellek dan it-tip ta' trapjant fil-passat jew jekk isirlek fil-futur. It-tabib tieghek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi, li jistgħu jinkludu raxx fil-ġilda, infjammazzjoni tal-fwied, uġiġħ fl-addome jew dijarea.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni lil tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena. Forom oħrajn ta' din il-medicina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

Mediċini ohra u KEYTRUDA

Għid lit-tabib tiegħek

- Jekk inti qed tiehu mediċini ohra li jdgħajfulek is-sistema immuni tiegħek.
 - Eżempji ta' dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi, bħal prednisone.
 - Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' KEYTRUDA.
 - Madankollu, ladarba tiġi ttratat b'KEYTRUDA, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex tnaqqas l-effetti sekondarji li jista' jkollok b'KEYTRUDA.
 - Il-kortikosteroidi jistgħu jingħatawlek ukoll qabel tirċievi KEYTRUDA flimkien mal-kimoterapija biex jiġu evitati u/jew ittrattati nawsja, rimettar, u effetti sekondarji ohra kkawżati mill-kimoterapija.
- Jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

Tqala

- Inti m'għandekx tuża KEYTRUDA jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomadahulekx speċifikament.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- KEYTRUDA jista' jagħmel ħsara jew jikkawża mewt lit-tarbija tiegħek mhux imwiela.
- Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontroll xieraq tat-tqala waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'KEYTRUDA u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Treddigh

- Jekk inti qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.
- Treddax waqt li tkun qed tiehu KEYTRUDA.
- Mhux magħruf jekk KEYTRUDA jgħaddix ġol-halib tas-sider tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

KEYTRUDA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Li thossok stordut, għajjen/a, jew debboli huma effetti sekondarji possibbli ta' KEYTRUDA. Issuqx u thaddimx magni wara li tkun ingħatajt KEYTRUDA hlief jekk tkun ċert li qed thossok tajjeb.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fiha polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' soluzzjoni. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fiha sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif tingħata KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni

Se tingħata KEYTRUDA taħt il-kura ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

- Id-doża rrakkomandata ta' KEYTRUDA fl-adulti hija
 - o jew 395 mg kull 3 ġimgħat
 - o jew 790 mg kull 6 ġimgħat.
- It-tabib tiegħek se jagħtik KEYTRUDA bħala injezzjoni taħt il-ġilda fiż-żona tal-istonku (addome) jew fil-koxxa. Dan idum madwar minuta 1 sa 2 minuti.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek se jinjetta fejn il-ġilda ma tkunx saritilha ħsara, b'feriti, imbenġla, b'ċikatriċi, bil-qxur, jew li għandha rqajja' ħomor u se jagħžel sit ġdid għal kull injezzjoni.
- It-tabib tiegħek jista' jbidel il-mod li bih it-trattament tiegħek jingħata, minn KEYTRUDA mogħti bħala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek għal KEYTRUDA mogħti bħala infużjoni fil-vina tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament se jkollok bżonn.

Jekk tfalli appuntament biex jingħatalek KEYTRUDA

- Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tagħmel appuntament mill-ġdid.

- Huwa importanti hafna li inti ma titlifx doża ta' din il-mediċina.

Jekk tiegħaf tirċievi KEYTRUDA

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek jista' jiegħaf l-effett tal-mediċina. Twaqqafx trattament b'KEYTRUDA sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Kard għall-pazjent

Inti tista' ssib din l-informazzjoni wkoll fuq il-kard tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li inti żżomm din il-kard u turiha lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil min jiehu ħsiebek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tingħata KEYTRUDA, inti jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Ara sezzjoni 2.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni meta KEYTRUDA jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni hija komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10).

L-effetti sekondarji osservati b'KEYTRUDA mogħtija bħala infużjoni fil-vina tiegħek jistgħu jiġu esperjenzati b'KEYTRUDA mogħti bħala injezzjoni taħt il-ġilda

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'KEYTRUDA mogħti waħdu bħala infużjoni fil-vina tiegħek:

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm
- attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde
- thossok anqas bil-ġuħ
- uġiġh ta' ras
- qtugħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġh fl-istonku; nawsja; rimettar; stitikezza
- ħakk; raxx fil-ġilda
- uġiġh fil-muskoli u fl-għadam; uġiġh fil-ġogi
- thossok għajjen; għejja jew dgħufija mhux tas-soltu; nefħa; deni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (titbengel jew johroġ id-demm aktar faċilment); tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili; limfoċiti)
- reazzjonijiet marbuta mal-għoti tal-mediċina
- glandola tat-tirojde attiva żzejjed; fawra
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium, jew fil-calcium fid-demm
- diffikultà biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tnefnim jew uġiġh bħal ħruq fid-dirgħajn u fir-riglejn; nuqqas ta' enerġija; bidla fis-sens tat-togħma
- għajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni tad-demm għolja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied

- nawsja; uġiġh fl-istonku; stitikezza; rimettar
- raxx aħmar u mqabbeż fil-ġilda xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; irqajja' fil-ġilda li tilfu l-kulur; ġilda xotta, tieklok; jaqa' x-xagħar; problema fil-ġilda tixbah lill-akne
- uġiġh, wegħhat jew sensittività fil-muskoli; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn; uġiġh fil-ġogi flimkien ma' nefha
- mard jixbah lill-influwenza; tkexxix ta' bard
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demmi; zieda fil-kalċju fid-demmi; riżultat mhux normali għal test tal-funzjoni tal-kliewi

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi (lewkoċiti); rispons infjammatorju kontra l-plejtlets; zieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi (eosinofili)
- disturb awtoimmuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, l-ġilda, l-għajnejn u jew l-għoqiedi tal-limfa (sarkojdozi)
- tnaqqis ta' sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-baži tal-moħħ; infjammazzjoni tat-tirojde
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoaċidożi tad-dijabete
- kondizzjoni li fiha l-muskoli jiddgħajfu u jgħejjew malajr; aċċessjoni
- infjammazzjoni tal-għajnejn; uġiġh, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensittività skomda għad-dawl; tara tikek fil-vista
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li jista' jidher bħala qtuġh ta' nifs, taħbit mhux regolari tal-qalb, thossok għajjen, jew uġiġh fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni fl-istonku; selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- tkabbir ta' ġilda hoxna, xi drabi bil-qxur; hotob, boċċi jew feriti żgħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-kisja ta' madwar l-għeruq li jgħaqqdu muskolu ma' għadma
- infjammazzjoni tal-kliewi
- zieda fil-livell ta' amylase, enzima li tkisser il-lamtu

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demmi; kundizzjoni msejha limfoistjoċitozi emofagoċitika fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet imsejha istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi; thossok dgħajjed/dgħajfa, ikollok mejt, qtuġh ta' nifs jew jekk il-ġilda tiegħek tidher pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi, possibilmint minħabba tip ta' anemija msejha aplażja pura taċ-ċelluli ħomor)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija
- infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġh, dgħufija, u paralizi fid-dirgħajn u r-riglejn (sindrome ta' Guillain-Barré); infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite); uġiġh, titrix, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite); nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f'telf tal-vista f'għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġh mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika); infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv tas-sinsla u l-moħħ, li tista' tidher bħala ebusija fl-għonq, uġiġh ta' ras, deni, sensittività tal-għajnejn għad-dawl, nawsja jew rimettar (meningite)
- infjammazzjoni tal-važi
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali); toqba fl-imsaren iż-żgħar; marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijabeta, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-bila
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi tossika tal-epidermide); hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġu

- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-gisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tippreżenta ruhha bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naha t'isfel tal-addome

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fl-istudji kliniċi b'KEYTRUDA mogħti bħala infużjoni fil-vina tiegħek flimkien mal-kimoterapija jew kimoterapija b'terapija bir-radjażzjoni:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengil jew hrug ta' demm aktar mis-soltu)
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- tnaqqis ta' potassium fid-demm; thossok inqas bil-ġuħ
- diffikultà biex torqod
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tnevmim jew uġiġħ bħal hrug fid-dirghajn u r-riglejn; uġiġħ ta' ras; sturdament
- qtugħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; nawsjia; rimetter; uġiġħ fl-istonku; stitikezza
- raxx fil-ġilda; jaqa' x-xagħar; ħakk
- uġiġħ fil-muskoli u l-għadam; uġiġħ fil-ġogi
thossok għajjen; gheja jew dgħufija mhux tas-soltu; deni; nefħa
- żieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alanine aminotransferase fid-demm; żieda fil-livell tal-enzima tal-fwied aspartate aminotransferase fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili) bid-deni; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkoċiti, limfoċiti)
- reazzjoni marbuta mal-ġoti tal-medicina
- tnaqqis ta' sekrezzjoni ta' ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; glandola tat-tirojde attiva żzejjed; infjammazzjoni tat-tirojde
- tnaqqis ta' sodium jew calcium fid-demm
- bidla fis-sens tat-togħma
- għajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni għolja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; infjammazzjoni fl-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar u mqabbeż fil-ġilda xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; problema fil-ġilda tixbah lill-akne; ġilda xotta u bil-ħakk
- uġiġħ, wegħat jew sensittività fil-muskoli; uġiġħ fid-dirghajn jew fir-riglejn; uġiġħ fil-ġogi flimkien ma' nefħa
- ħsara f'daqqa fil-kliewi
- mard jixbah lill-influwenza; tkexkix ta' bard
- żieda fil-bilirubin fid-demm; żieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alkaline phosphatase fid-demm; riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-kliewi; żieda fil-calcium fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demm; żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-baži tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoacidożi tad-dijabete
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite); aċċessjoni; nuqqas ta' enerġija

- infjammazzjoni fl-għajnejn; uġiġh, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensittività skomda għad-dawl; tara tikek fil-vista
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtuġh ta' nifs, tahbit mhux regolari tal-qalb, thossok għajjen, jew uġiġh fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni fl-arterji jew fil-vini
- infjammazzjoni tal-frixa; selha li tiżviluppa fl-inforra ta' gewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- tkabbir ta' ġilda aktar ħoxna, xi drabi bil-qxur; rqajja' fil-ġilda li jkunu tilfu l-kulur; hotob, boċċi jew feriti żgħar fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma
- infjammazzjoni tal-kliewi; infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina, li tista' tidher bħala awrina frekwenti u/jew bl-uġiġh, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġh jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome
- zieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- rispons infjammatorju kontra plejtlets
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda, l-għajnejn u/jew l-għoqiedi tal-limfa (sarkojdosi)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dghufija
- kundizzjoni fejn il-muskoli jsiru dghajfa u jgħejjew malajr; infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġh, dghufija, u paralizi fl-idejn u s-saqajn (sindrome ta' Guillain-Barré); uġiġh, titrix, tingiż, jew dghufija fid-dirghajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite); nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f'telf tal-vista f'għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġh mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika); infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv tas-sinsla u l-moħħ, li tista' tidher bħala ebusija fl-għonq, uġiġh ta' ras, deni, sensittività tal-għajnejn għad-dawl, nawsja jew rimettar (meningite)
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali); toqba fil-musrana ż-żgħira; marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-bila
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson), hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġghu; hotob, bidliet fil-kulur tax-xagħar
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fl-istudji kliniċi b'KEYTRUDA mogħti bħala infużjoni fil-vina tiegħek flimkien ma' axitinib jew lenvatinib:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (zieda fil-frekwenza li biha tagħmel l-awrina u uġiġh meta tagħmel l-awrina)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- thossok inqas bil-ġuħ
- uġiġh ta' ras; bidla fis-sens tat-togħma
- pressjoni għolja
- qtuġh ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġh fl-istonku; nawsja; rimettar; stitikezza
- raxx fil-ġilda; ħakk
- uġiġh fil-gogi; uġiġh fil-muskoli u fl-għadam; uġiġh, wegħat jew sensittività fil-muskoli; uġiġh fid-dirghajn jew fir-riġlejn

- thossok ghajjen; ghejja jew dgħufija mhux tas-soltu; nefha; deni
- zieda fl-livelli tal-lipase, enzima li tkisser ix-xahmijiet; zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-dem; riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-kliewi

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-dem (newtrofili, limfoċiti, lewkoċiti); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengil jew joħroġ id-dem b' mod aktar faċli)
- reazzjoni marbuta mal-ġhoti tal-medicina
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; glandola tat-tirojde attiva żżejjed infjammazzjoni tat-tirojde
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium jew fil-calcium fid-dem
- tbat biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tingiż jew uġiġh jaħraq fl-idejn u s-saqajn; nuqqas ta' enerġija
- ġhajn xotta
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- infjammazzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-imsaren; infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni tal-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar imqabbeż, xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; ġilda xotta; problema fil-ġilda tixbah l-akne; jaqa' x-xagħar
- uġiġh fil-ġogi flimkien ma' nefha
- infjammazzjoni fil-kliewi
- mard jixbah l-influenza; tkexkix ta' bard
- zieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu; zieda fil-birilubina fid-dem; zieda fil-livelli ta' enzima tal-fwied magħrufa bħala alkaline phosphatase fid-dem; zieda fil-calcium fid-dem

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- zieda fin-numru ta' ċelluli tad-dem bojod (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoacidożi tad-dijabete
- kundizzjoni fejn il-muskoli jiddgħajfu u jgħajjew malajr; infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite)
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn; uġiġh, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-ġhajnejn; sensitività skomda għad-dawl; tara dbabar tondi
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtuġh ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, thossok ghajjen/a, jew uġiġh fis-sider; akkumulu ta' fluwidu madwar il-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-dem
- selha li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- ġilda xotta, bil-ħakk; infjammazzjoni fil-ġilda; tkabbir fil-ġilda li jehxien u xi drabi jkun bil-qoxra; rqajja' li jtilfu l-kulur fil-ġilda; hotob, boċċi jew selhiet żgħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, ghejja u dgħufija
- nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f' telf tal-vista f' ġhajn wahda jew iż-żewġ ġhajnejn, uġiġh mal-moviment tal-ġhajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika);
- toqba fil-musrana ż-żgħira
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (nekrolisi tossika tal-epidermide jew sindrome ta' Stevens-Johnson)
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bziq (sindrome ta' Sjogren)

- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tidher bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome

Effetti sekondarji ohrajn li ġew irrapporati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali); marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġħ fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

Ir-raxx huwa aktar komuni meta KEYTRUDA jingħata flimkien ma' enfortumab vedotin milli meta KEYTRUDA jingħata waħdu.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen KEYTRUDA

Kunjett mhux miftuh

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa ppreparata

Ladarba jiġi ttrasferit mill-kunjett għas-siringa, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għal KEYTRUDA soluzzjoni għal-injezzjoni ntweriet għal sa 30 jum f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C (protett mid-dawl) jew sa 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (taħt dawl ambjentali tal-kamra). Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament ladarba tiġi ttrasferita mill-kunjett għas-siringa. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 8 sigħat f'temperatura tal-kamra jew 24 siegħa f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet asemi kkontrollati u vvalidati. Il-perjodu ta' 24 siegħa jista' jinkludi sa 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (f'25 °C jew inqas). Armi jekk il-ħin tal-ħażna jaqbeż dawn il-limiti. Jekk tkun fil-friġġ, is-siringa mimlija għandha tiġi tħallat filhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel l-ghoti. Is-siringa mimlija m'għandhiex tiġi ffrizata.

Taħzinxi xi parti mis-soluzzjoni għall-injezzjoni li ma tkunx intużat biex terġa' tintuża. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih KEYTRUDA

Is-sustanza attiva hija pembrolizumab.

Kunjett wiehed ta' 2.4 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 395 mg ta' pembrolizumab. Kunjett wiehed ta' 4.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 790 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 165 mg ta' pembrolizumab.

Is-sustanzi l-oħra huma berahyaluronidase alfa rikombinanti, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher KEYTRUDA u l-kontenut tal-pakkett

KEYTRUDA huwa soluzzjoni ċara sa ftiit tkangġi, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.3 – 5.9.

Huwa disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom kunjett wieħed tal-ħġieġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Preparazzjoni u amministrazzjoni

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tinghata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni hija lesta biex tintuża. Thallatx KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni.

Thawwadx il-kunjett.

Preparazzjoni tas-siringa

- Ekwilibra l-kunjett ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni għat-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta.
- Il-kunjett mhux imtaqqab jista' jkun ilu barra mill-frigġ (f'temperaturi ta' 25 °C jew inqas) sa 24 siegħa qabel il-preparazzjoni għall-ġhoti.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jinghataw. KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni huwa soluzzjoni minn ċara sa ftit tkangi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni hija kompatibbli mal-materjal tas-siringa tal-polipropilene u tal-polikarbonat u mal-labar tat-trasferiment u tal-injezzjoni tal-azzar inossidabbli.
- Iġbed il-volum meħtieġ, jew 2.4 mL (395 mg) jew 4.8 mL (790 mg) bl-użu ta' siringa sterili u labra tat-trasferiment (18-21G rakkomandat), skont id-dożaġġ rakkomandat. Biex tevita l-imblukkar tal-labra, biddel il-labra għal waħda ta' 25-30G, 13 mm labra tal-injezzjoni ipodermika minnufih qabel l-injezzjoni taħt il-ġilda.

Hażna tas-siringa ppreparata

- Il-prodott ma fihx preżervattivi u għandu jintuża minnufih wara li jitneħħa mill-kunjett. Jekk ma tintużax minnufih, ahżen is-siringa li jkun fiha KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni bil-labra tat-trasferiment u l-ġhatu f'postu (ara l-ħin tal-ħażna tas-siringa ppreparata f'sezzjoni 5).
- Jekk tkun fil-frigġ, is-siringa mimlija trid tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel l-użu.
- Is-siringa mimlija m'għandhiex tiġi ffrizata.

Ġhoti

- Injetta KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-koxxa jew tal-addome, filwaqt li tevita żona ta' 5 cm madwar iż-żokkra. Tinjetta f'ġilda li saritilha ħsara, b'feriti, imbengħla, b'ċikatriċi, bil-qxur, jew li għandha rqajja' ħomor. Injetta doża waħda ta' 2.4 mL ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni (395 mg) taħt il-ġilda kull 3 ġimgħat f'temp ta' minuta. Injetta doża waħda ta' 4.8 mL ta' KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni (790 mg) taħt il-ġilda kull 6 ġimgħat f'temp ta' 2 minuti. Alterna s-siti tal-injezzjoni għal injezzjonijiet sussegwenti. Matul it-trattament b'KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni, tagħtix prodotti mediċinali oħra għal użu għal taħt il-ġilda fl-istess sit bħal KEYTRUDA soluzzjoni għall-injezzjoni.
- KEYTRUDA qieghed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.