

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 100 mg pembrolizumab.
Hver ml konsentrat inneholder 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt anti-programmert celledød-1 (PD-1) antistoff (IgG4/kappa isotype med en alternerende stabiliserende sekvens i Fc-regionen) som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml konsentrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,2 – 5,8.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med stadium IIB-, IIC- eller III-melanom og som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

KEYTRUDA i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling er indisert til behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med høy risiko for tilbakefall (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 % «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.

KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjehandling av metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

KEYTRUDA i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 1 % TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før start av behandling med KEYTRUDA.

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Urotelialt karsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med enfortumabvedotin er indisert til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «Combined Positive Score» (CPS) ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi er indisert til førstelinjehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 % TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Nyrecellekarsinom (RCC)

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

Microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) kreft

Kolorektalkreft (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til voksne med MSI-H eller dMMR kolorektalkreft i følgende tilfeller:

- førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft,
- behandling av inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling

Ikke-kolorektalkreft

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av følgende MSI-H- eller dMMR-tumorer hos voksne med:

- avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling,
- inoperabel eller metastatisk kreft i mage, -tynntarm eller -galle som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling.

Øsofageal karsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC)

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, er indisert til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi er indisert til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom (se pkt. 5.1).

Endometriekarsinom (EC)

KEYTRUDA i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av primær avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib er indisert til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.

Livmorhalskreft

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab er indisert til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

Gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

Galleveiskreft (BTC)

KEYTRUDA i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk galleveiskreft hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Pasienter som får pembrolizumab subkutan kan bytte til pembrolizumab intravenøst ved neste planlagte dose. Pasienter som får pembrolizumab intravenøst kan bytte til pembrolizumab subkutan ved neste planlagte dose.

PD-L1-testing

Dersom det er spesifisert i indikasjonen, skal pasienter som får behandling med KEYTRUDA basert på tumor uttrykt med PD-L1 være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

MSI/MMR-testing

Dersom det er spesifisert i indikasjonen, skal pasienter som får behandling med KEYTRUDA basert på MSI-H/dMMR tumorstatus være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av KEYTRUDA hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Anbefalt dose av KEYTRUDA som monoterapi hos pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med cHL eller pasienter i alderen 12 år og eldre med melanom er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Ved bruk i kombinasjon, se preparatomtalen (SPC) for samtidige behandlinger.

Pasientene bør behandles med KEYTRUDA inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet (og opptil maksimal behandlingsvarighet hvis det er spesifisert for en indikasjon). Det er observert atypiske responser (f.eks. forbigående vekst av tumor i begynnelsen eller små nye lesjoner innen de første månedene, etterfulgt av at tumor krymper). For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

Ved adjuvant behandling av melanom, NSCLC eller RCC skal KEYTRUDA gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av operabel NSCLC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med 4 doser av 200 mg hver 3. uke eller 2 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med KEYTRUDA som monoterapi med 13 doser av 200 mg hver 3. uke eller 7 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi bør ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuvant behandling.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av resektabelt lokalavansert HNSCC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA som monoterapi med 2 doser av 200 mg hver 3. uke eller 1 dose av 400 mg, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, deretter adjuvant behandling med KEYTRUDA i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin med 3 doser av 200 mg hver 3. uke eller 2 doser av 400 mg hver 6. uke, etterfulgt av KEYTRUDA som monoterapi med 12 doser av 200 mg hver 3. uke eller 6 doser av 400 mg hver 6. uke eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA monoterapi som neoadjuvant behandling, bør ikke få adjuvant behandling med KEYTRUDA i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med 8 doser av 200 mg hver 3. uke eller 4 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med KEYTRUDA som monoterapi med 9 doser av 200 mg hver 3. uke eller 5 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi bør ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuvant behandling.

Ved lokalavansert livmorhalskreft bør pasientene behandles med KEYTRUDA og konkomitant kjemoradioterapi, etterfulgt av KEYTRUDA som monoterapi. KEYTRUDA kan administreres som enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder.

Tilbakeholdelse av doser eller permanent seponering (se også pkt. 4.4)

Dosereduksjon av Keytruda er ikke anbefalt. KEYTRUDA bør tilbakeholdes eller seponeres for håndtering av bivirkninger som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte modifikasjoner av behandling med KEYTRUDA

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Pneumonitt	Grad 2	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4, eller tilbakevendende grad 2	Seponeres permanent

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Kolitt	Grad 2 eller 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent
Nefritt	Grad 2 med kreatinin > 1,5 til ≤ 3 ganger øvre normalverdi (ULN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
Endokrinopatier	Grad 2 binyrebarksvikt og hypofysitt	Tilbakehold behandling inntil kontrollert med hormonsubstitusjon
	Grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Type 1 diabetes sammen med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller sammen med ketoacidose Hypertyreose grad ≥ 3	Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopatier, som er forbedret til grad 2 eller lavere og kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroid. Ellers må behandlingen seponeres permanent.
	Hypotyreose	Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp
Hepatitt NB: for RCC-pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib med leverenzymøkning, se doseringsanvisning nedenfor tabellen.	Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3 til 5 ganger ULN eller total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 ganger ULN eller total bilirubin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
	I tilfeller med levermetastaser med grad 2-forhøyning av ASAT eller ALAT ved baseline, hepatitt hvor ASAT eller ALAT øker ≥ 50 % og varer ≥ 1 uke.	Seponeres permanent
Hudreaksjoner	Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponeres permanent
Andre immunmedierte bivirkninger	Basert på alvorlighet og type reaksjon (grad 2 eller 3)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokarditt Grad 3 eller 4 encefalitt Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Seponeres permanent
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 3 eller 4	Seponeres permanent

Note: Toksisitetsgraderingen er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

- * Dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke forbedres til grad 0-1 innen 12 uker etter siste dose av KEYTRUDA, eller dersom kortikosteroid-dosen ikke kan reduseres til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag innen 12 uker, skal KEYTRUDA seponeres permanent.

Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har opplevd immunmediert myokarditt er ikke kjent.

KEYTRUDA, som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling, skal seponeres permanent ved immunmedierte bivirkninger av grad 4 eller tilbakevendende grad 3, dersom ikke annet er spesifisert i tabell 1.

Ved hematologisk toksisitet av grad 4 skal KEYTRUDA tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1. Dette gjelder kun pasienter med cHL.

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib ved RCC

For RCC-pasienter behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib, se SPC for aksitinib angående dosering. Ved bruk av aksitinib i kombinasjon med pembrolizumab kan en doseøkning av aksitinib over startdosen på 5 mg vurderes ved intervaller på seks uker eller lengre (se pkt. 5.1).

Leverenzymøkning hos pasienter med RCC behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib:

- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 3 ganger ULN, men < 10 ganger ULN uten sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib tilbakeholdes inntil disse bivirkningene forbedres til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Etter bedring kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med det ene legemidlet eller med begge legemidlene sekvensielt. Dersom behandling med aksitinib gjenopptas, bør dosereduksjon i henhold til SPC for aksitinib vurderes.
- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib

Ved bruk i kombinasjon med lenvatinib bør ett eller begge legemidler tas bort ved behov. Lenvatinib bør tilbakeholdes, dosen reduseres eller seponeres i samsvar med instruksjonene i SPC for lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab. Ingen dosereduksjon er anbefalt for KEYTRUDA.

Pasienter behandlet med KEYTRUDA må få et pasientkort og bli informert om risikoen ved bruk av KEYTRUDA (se også pakningsvedlegget).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av KEYTRUDA hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått, med unntak av hos pediatriske pasienter med melanom eller cHL. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

For å redusere risikoen for medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan) blir klargjort og administrert til pasienten som forskrevet.

KEYTRUDA konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kun til intravenøs bruk. KEYTRUDA konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ikke beregnet for subkutan administrasjon.

KEYTRUDA konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må administreres ved infusjon over 30 minutter. Den intravenøse formuleringen av KEYTRUDA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

KEYTRUDA konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må ikke forveksles med subkutan pembrolizumab, da anbefalt dosering og administrasjonsvei er ulik.

Ved administrering av KEYTRUDA som del av en kombinasjon med intravenøs kjemoterapi, bør KEYTRUDA administreres først.

Ved administrering av KEYTRUDA som del av en kombinasjon med enfortumabvedotin, bør KEYTRUDA administreres etter enfortumabvedotin når det gis på samme dag.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Vurdering av PD-L1-status

Ved vurdering av PD-L1-status av tumor er det viktig at det benyttes en vel-validert og robust metode for å minimere falske negative eller falske positive påvisninger.

Immunmedierte bivirkninger

Immunmedierte bivirkninger, inkludert alvorlige og fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med pembrolizumab. De fleste immunmedierte bivirkningene som forekom under behandling med pembrolizumab var reversible og ble håndtert ved seponering av pembrolizumab, administrering av kortikosteroider og/eller støttende behandling. Det har også forekommet immunmedierte bivirkninger etter siste dose med pembrolizumab. Immunmedierte bivirkninger som påvirker mer enn ett kroppssystem kan forekomme samtidig.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger må det gjøres en adekvat undersøkelse for å bekrefte etiologi eller ekskludere andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes og kortikosteroid initieres. Ved bedring av bivirkning til grad ≤ 1 skal gradvis nedtrapping av kortikosteroid initieres, og foregå over en periode på minst 1 måned. For pasienter hvor immunmedierte bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og for enhver immunmediert bivirkning (toksisitet) av grad 4, foruten endokrinopater som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Data fra observasjonsstudier tyder på at pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom har økt risiko for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunsjekkpunkthemmere sammenlignet med pasienter uten pre-eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg forekom det hyppig oppblussing av den underliggende autoimmune sykdommen, men de fleste tilfellene var milde og håndterbare.

Immunmediert pneumonitt

Det er rapportert tilfeller av pneumonitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistanke om pneumonitt skal bekreftes med radiografi og andre årsaker må utelukkes. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 pneumonitt og seponer permanent ved grad 3, grad 4 eller gjentatt grad 2 pneumonitt (se pkt. 4.2).

Immunmediert kolitt

Det er rapportert tilfeller av kolitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på kolitt, og utelukk andre årsaker. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 eller grad 3 kolitt, og seponer permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 kolitt (se pkt. 4.2). Mulig risiko for gastrointestinal perforasjon må tas i betraktning.

Immunmediert hepatitt

Det er rapportert tilfeller av hepatitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i leverfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering) og symptomer på hepatitt, og utelukk andre årsaker. Administrer kortikosteroider (startdose 0,5-1 mg/kg/dag (ved grad 2) og 1-2 mg/kg/dag (ved grad ≥ 3), prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping) og tilbakehold eller seponer pembrolizumab basert på alvorlighetsgrad av leverenzymøkning (se pkt. 4.2).

Immunmediert nefritt

Det er rapportert tilfeller av nefritt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i nyrefunksjonen og utelukk andre årsaker til renal dysfunksjon. Administrer kortikosteroider ved grad ≥ 2 (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping), og basert på alvorlighetsgrad av kreatininøkning tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 og seponer permanent ved grad 3 eller grad 4 nefritt (se pkt. 4.2).

Immunmedierte endokrinopater

Det er observert alvorlige endokrinopater, inkludert binyrebarksvikt, hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypotyreose og hypertyreose ved behandling med pembrolizumab.

Langtidsbehandling med hormonsubstitusjon kan være nødvendig i tilfeller med immunmedierte endokrinopater.

Det er rapportert tilfeller av binyrebarksvikt (primær og sekundær) hos pasienter behandlet med pembrolizumab. Det er også rapportert tilfeller av hypofysitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på binyrebarksvikt og hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), og utelukk andre årsaker. Kortikosteroider til behandling av binyrebarksvikt og annen hormonsubstitusjon administreres som klinisk indisert. Ved grad 2

binyrebarksvikt eller hypofysitt, tilbakehold pembrolizumab inntil bivirkningen er kontrollert med hormonsubstitusjon. Pembrolizumab bør tilbakeholdes eller seponeres ved grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt. Etter nedtrapping av kortikosteroid kan det ved behov vurderes å fortsette med pembrolizumab (se pkt. 4.2). Overvåk hypofysefunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Det er rapportert tilfeller av type 1 diabetes mellitus, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for hyperglykemi og andre tegn og symptomer på diabetes. Administrer insulin ved type 1 diabetes, og tilbakehold pembrolizumab ved type 1 diabetes assosiert med grad ≥ 3 av hyperglykemi eller ketoacidose inntil metabolsk kontroll er oppnådd (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av tyreoidesykdommer, inkludert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt, hos pasienter behandlet med pembrolizumab, og dette kan oppstå når som helst under behandlingen. Hypotyreose er hyppigere rapportert hos pasienter med HNSCC som tidligere har fått strålebehandling. Pasientene må overvåkes for endringer i tyreoidfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering), og for kliniske tegn og symptomer på tyreoidesykdommer. Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp og bruk av kortikosteroider. Hypertyreose kan behandles symptomatisk. Tilbakehold pembrolizumab ved grad ≥ 3 inntil bedring til grad ≤ 1 hypertyreose. Overvåk tyreoidfunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopati som er forbedret til grad 2 eller lavere og som er kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroider. Hvis dette ikke er tilfelle bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunmedierte hudbivirkninger

Det er rapportert tilfeller av immunmedierte alvorlige hudreaksjoner hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene ved mistanke om alvorlige hudreaksjoner, og utelukk andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner inntil den forbedres til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroid initieres (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved mistanke om SJS eller TEN skal pembrolizumab tilbakeholdes og pasienten skal henvises til en spesialavdeling for vurdering og behandling. Dersom SJS eller TEN blir bekreftet, skal pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av pembrolizumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunmedierte bivirkninger

Følgende klinisk signifikante immunmedierte bivirkninger er i tillegg rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring: uveitt, artritt, myositt, myokarditt, pankreatitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidose, encefalitt, myelitt, vaskulitt, skleroserende kolangitt, gastritt, ikke-infeksiøs cystitt, hypoparatyreoidisme og perikarditt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Basert på alvorlighetsgrad og type bivirkning, skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 2 eller grad 3 tilfeller og kortikosteroider skal administreres.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og for enhver immunmediert bivirkning av grad 4.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myokarditt, encefalitt eller Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Transplantatrelaterte bivirkninger

Transplantatavstøtning av solide organer

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med pembrolizumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med pembrolizumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Komplikasjoner av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab

Tilfeller av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD) er observert hos pasienter med cHL som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for pembrolizumab. Inntil ytterligere data er tilgjengelig, bør grundige vurderinger av potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner gjøres i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.8).

Allogen HSCT før behandling med pembrolizumab

Det er rapportert akutt GVHD, inkludert fatal GVHD, etter behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har gjennomgått allogen HSCT. Pasienter som opplevde GVHD etter transplantasjonen kan ha en høyere risiko for GVHD etter behandling med pembrolizumab. Vurder nytten av behandling med pembrolizumab og risiko for mulig GVHD hos pasienter med tidligere allogen HSCT.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det er rapportert tilfeller av alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhet og anafylakse, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved grad 3 eller 4 infusjonsreaksjoner skal infusjonen avsluttes og pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2). Pasienter med grad 1 eller 2 infusjonsreaksjoner kan fortsette behandlingen under tett overvåking. Premedisinering med antipyretika og antihistamin bør vurderes.

Bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi skal brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 5.1).

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom. Ved urotelialt karsinom ble det observert flere dødsfall innen 2 måneder med pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Faktorer som ble assosiert med tidlige dødsfall var raskt progredierende sykdom ved tidligere platinabehandling og levermetastaser.

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Karakteristika ved baseline og for prognostisk sykdom hos studiepopulasjonen i KEYNOTE-052 inkluderte et antall pasienter som var egnet til å få en karboplatinbasert kombinasjon der nytten har blitt vurdert i en sammenlignende studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 ble det observert flere dødsfall innen 6 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelseshet ved bruk av

pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke faktorer forbundet med tidlige dødsfall kunne identifiseres. Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med urotelialt karsinom som kan behandles med karboplatinbasert kjemoterapi. KEYNOTE-052 inkluderte også pasienter egnet til å få monokjemoterapi der ingen randomiserte data er tilgjengelige. I tillegg er det ingen tilgjengelige data på sikkerhet og effekt hos svakere pasienter (f.eks. ECOG PS 3) som ikke kan behandles med kjemoterapi. I fravær av slike data bør pembrolizumab brukes med forsiktighet hos denne populasjonen, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle.

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med NSCLC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.2 og 4.8). En direkte sammenligning av pembrolizumab brukt i kombinasjon med kjemoterapi med pembrolizumab som monoterapi er ikke tilgjengelig.

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos tidligere ubehandlede pasienter med NSCLC med tumor som uttrykker PD-L1.

I KEYNOTE-042 ble det observert flere dødsfall innen 4 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel ved bruk av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med HNSCC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.8).

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos pasienter med HNSCC med tumor som uttrykker PD-L1 (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som behandling hos pasienter med avansert eller tilbakevendende MSI-H eller dMMR endometriekarsinom

En direkte sammenligning av pembrolizumab brukt i kombinasjon med lenvatinib med pembrolizumab monoterapi er ikke tilgjengelig. Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib) før initiering av behandling hos pasienter med avansert eller tilbakevendende MSI-H eller dMMR endometriekarsinom.

Bruk av pembrolizumab til adjuvant behandling hos pasienter med melanom

Det ble observert en trend mot økt frekvens av alvorlige og viktige bivirkninger hos pasienter ≥ 75 år. Sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 75 år adjuvant behandlet for melanom er begrenset.

Bruk av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib for førstelinjebehandling av pasienter med RCC

Når pembrolizumab ble gitt sammen med aksitinib, ble det rapportert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 ALAT- og ASAT-økninger hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymen skal monitoreres før initiering og regelmessig gjennom behandlingen. Hyppigere monitorering av leverenzymen kan vurderes sammenlignet med bruk av legemidlene som monoterapi. Retningslinjene for medisinsk håndtering for begge legemidlene skal følges (se pkt. 4.2 og SPC til aksitinib).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med MSI-H/dMMR CRC

I KEYNOTE-177 var hazardratio for hendelser tilknyttet totaloverlevelse større for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi de første 4 månedene med behandling, etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel for pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med BTC

Kolangitt og galleveisinfeksjoner er ikke uvanlig hos pasienter med BTC. Kolangitt ble rapportert i begge behandlingsgruppene i KEYNOTE-966 (11,2 % [n=59] av deltagerne i armen pembrolizumab pluss kjemoterapi og 10,3 % [n=55] av deltagerne i armen placebo pluss kjemoterapi). Pasienter med gallestenter og dren (n=74) hadde økt risiko for kolangitt og galleveisinfeksjoner i KEYNOTE-966 (39,4 % [n=13] av deltagerne i armen pembrolizumab pluss kjemoterapi vs. 29,3 % [n=12] av deltagerne i armen placebo pluss kjemoterapi). Pasienter med BTC (spesielt de med gallestenter) bør overvåkes nøye for utvikling av kolangitt eller galleveisinfeksjoner før oppstart av behandling og deretter regelmessig.

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: aktive CNS-metastaser, ECOG PS ≥ 2 (unntatt ved urotelialt karsinom og RCC), hiv-infeksjon, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon (unntatt for BTC), aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som krevde systemisk kortikosteroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitet mot andre monoklonale antistoff, pasienter som mottar immunsuppressiv behandling og pasienter som tidligere har hatt alvorlige immunmedierte bivirkninger med ipilimumab, definert som enhver toksisitet av grad 4 eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) i mer enn 12 uker. Pasienter med aktiv infeksjon ble ekskludert fra kliniske studier. Det ble krevd at disse måtte behandle infeksjonen før de kunne få pembrolizumab. Pasienter som fikk en aktiv infeksjon under behandling med pembrolizumab, fikk passende medisinsk behandling. Pasienter med klinisk signifikante unormaliteter i nyre (kreatinin $> 1,5 \times$ ULN) eller lever (bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, ALAT, ASAT $> 2,5 \times$ ULN i fravær av levermetastaser) ved baseline ble ekskludert fra kliniske studier. Det er derfor begrenset informasjon tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Det er begrenset mengde data med hensyn på sikkerhet og effekt av KEYTRUDA hos pasienter med okulært melanom (se pkt. 5.1).

Etter grundig vurdering av mulig økt risiko kan pembrolizumab brukes av disse pasientene sammen med hensiktsmessig medisinsk behandling.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml konsentrat. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pasientkort

Alle forskrivere av KEYTRUDA må være kjent med informasjon til helsepersonell og retningslinjer for håndtering. Forskriver må diskutere risikoen ved behandling med KEYTRUDA med pasienten. Pasienten vil få et pasientkort ved hver forskrivning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført med pembrolizumab. Det er ikke forventet metabolske legemiddelinteraksjoner siden pembrolizumab blir fjernet fra sirkulasjonen ved katabolisering.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiver før initiering av behandling med pembrolizumab bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til pembrolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med pembrolizumab for å behandle immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også brukes som premedisinering, som profylaktisk antiemetika og/eller for å lindre kjemoterapirelaterte bivirkninger ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med pembrolizumab og i minst 4 måneder etter siste dose med pembrolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av pembrolizumab hos gravide kvinner. Det er ikke utført dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet. I murine drektighetsmodeller er det imidlertid vist at blokkering av PD-L1-signalen forstyrrer toleransen til fosteret og førte til økt fosterdød (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen indikerer resultatene en potensiell risiko for å skade fosteret ved administrering av pembrolizumab under graviditet. Dette inkluderer økt forekomst av abort og dødfødsler. Det er kjent at humane immunglobuliner G4 (IgG4) krysser placentabarrieren. Da pembrolizumab er et IgG4 kan det potensielt bli overført fra mor til foster. Pembrolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med pembrolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om pembrolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da det er kjent at antistoffer skilles ut i morsmelk hos mennesker, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pembrolizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data tilgjengelig for mulig effekt av pembrolizumab på fertilitet. Det var ingen merkbar effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1-måneders og 6-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pembrolizumab har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert tilfeller av svimmelhet og fatigue hos noen pasienter ved administrering av pembrolizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunmedierte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor). Frekvensene inkludert nedenfor og i tabell 2 er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng.

Pembrolizumab i monoterapi (se pkt. 4.2)

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 7 631 pasienter på tvers av tumortyper og over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke). Hos disse pasientene var median observasjonstid 8,5 måneder (variasjon: 1 dag til 39 måneder) og de hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (31 %), diaré (22 %) og kvalme (20 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunmedierte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4). Forekomstene av immunmedierte bivirkninger var 37 % for alle grader og 9 % for grad 3-5 for pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting og 25 % for alle grader og 6 % for grad 3-5 i metastatisk setting. Ingen nye immunmedierte bivirkninger ble identifisert i adjuvant setting.

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi (CRT) (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon, henvises det til SPC for de respektive legemidlene for kombinasjonsbehandling før behandlingsstart.

Sikkerheten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT er vurdert på tvers av tumortyper i kliniske studier med 6 695 pasienter som fikk 200 mg, 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke. Hos disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene kvalme (51 %), anemi (50 %), diaré (35 %), fatigue (35 %), forstoppelse (32 %), oppkast (27 %), redusert nøytrofilitall (26 %) og nedsatt appetitt (26 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med NSCLC var 69 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 61 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med HNSCC var forekomsten 80 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi eller strålebehandling med eller uten kjemoterapi) og 79 % for kjemoterapi pluss cetuximab eller strålebehandling med eller uten kjemoterapi, hos pasienter med øsofageal karsinom var forekomsten 86 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 83 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med TNBC var forekomsten 80 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 77 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med livmorhalskreft var forekomsten 77 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller i kombinasjon med CRT) og 71 % for kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller kun CRT, hos pasienter med gastrisk kreft var forekomsten 74 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi med eller uten trastuzumab) og 68 % for kjemoterapi med eller uten trastuzumab, hos pasienter med galleveiskreft var forekomsten 85 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 84 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med EC var forekomsten 59 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 46 % for kun kjemoterapi og hos pasienter med malignt pleuralt mesoteliom var forekomsten 44 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 30 % for kun kjemoterapi.

Pembrolizumab i kombinasjon med tyrosinkinasehemmer (TKI) (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib, henvises det til SPC for aksitinib eller lenvatinib før behandlingsstart. For ytterligere sikkerhetsinformasjon om lenvatinib relatert til avansert RCC, se SPC for Kisplyx og for avansert EC, se SPC for Lenvima. For ytterligere sikkerhetsinformasjon om aksitinib og forhøyede leverenzymmer, se også pkt. 4.4.

Sikkerheten til pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib ved avansert RCC, og i kombinasjon med lenvatinib ved avansert EC er blitt evaluert hos totalt 1 456 pasienter med avansert RCC eller avansert EC. De fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke med enten aksitinib 5 mg to ganger daglig eller lenvatinib 20 mg én gang daglig ved behov, i kliniske studier. Hos disse pasientpopulasjonene var de mest frekvente bivirkningene diaré (58 %), hypertensjon (54 %), hypotyreose (46 %), fatigue (41 %), nedsatt appetitt (40 %), kvalme (40 %), artralgi (30 %), oppkast (28 %), vektnedgang (28 %), dysfoni (28 %), magesmerter (28 %), proteinuri (27 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (26 %), utslett (26 %), stomatitt (25 %), forstoppelse (25 %), muskel- og skjelettsmerter (23 %), hodepine (23 %) og hoste (21 %). Bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med RCC var 80 % for pembrolizumab i kombinasjon med enten aksitinib eller lenvatinib og 71 % for sunitinib alene. Hos pasienter med EC var bivirkninger av grad 3-5 på 89 % for pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib og 73 % for kjemoterapi alene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger observert i kliniske studier med pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT eller andre kreftlegemidler, eller rapportert ved bruk av pembrolizumab etter markedsføring er oppgitt i tabell 2. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet. Bivirkninger som er kjent for å forekomme med pembrolizumab eller for legemidler som brukes i kombinasjonsbehandling (men gitt alene) kan også forekomme under kombinasjonsbehandling, selv om disse bivirkningene ikke ble rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling.

For ytterligere sikkerhetsinformasjon når pembrolizumab administreres i kombinasjon, henvises det til SPC for det respektive legemidlet for kombinasjonsbehandling.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med pembrolizumab[†]

MedDRA organklasse-system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige			urinveisinfeksjon
Vanlige	pneumoni	pneumoni	pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi	anemi, nøytropeni, trombocytopeni	anemi
Vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, lymfopeni	febril nøytropeni, leukopeni, lymfopeni	nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni
Mindre vanlige	leukopeni, immun trombocytopeni, eosinofili	hemolytisk anemi*, eosinofili	eosinofili
Sjeldne	hemolytisk anemi*, hemofagocytisk lymfocytose, erytroblastopeni («pure red cell aplasia»)	immun trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon*	infusjonsrelatert reaksjon*	infusjonsrelatert reaksjon*
Mindre vanlige	sarkoidose*		
Sjeldne		sarkoidose	
Ikke kjent	transplantat-avstøtning av solide organer		
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose*	hypotyreose*	hypotyreose
Vanlige	hypertyreose	binyrebarksvikt*, hypertyreose*, tyreoiditt*	binyrebarksvikt*, hypertyreose, tyreoiditt*
Mindre vanlige	binyrebarksvikt*, hypofysitt*, tyreoiditt*	hypofysitt*	hypofysitt*
Sjeldne	hypoparatyreoidisme	hypoparatyreoidisme	hypoparatyreoidisme

MedDRA organklasse- system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	nedsatt appetitt	hypokalemi, nedsatt appetitt	nedsatt appetitt
Vanlige	hyponatremi, hypokalemi, hypokalsemi	hyponatremi, hypokalsemi	hyponatremi, hypokalemi, hypokalsemi
Mindre vanlige	type 1 diabetes mellitus*	type 1 diabetes mellitus*	type 1 diabetes mellitus*
Psykiatriske lidelser			
Svært vanlige		insomni	
Vanlige	insomni		insomni
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine	perifer nevropati, hodepine	hodepine, dysgeusi
Vanlige	svimmelhet, perifer nevropati, letargi, dysgeusi	svimmelhet, dysgeusi	svimmelhet, perifer nevropati, letargi
Mindre vanlige	myastenisk syndrom*, epilepsi	encefalitt*, epilepsi, letargi	myastenisk syndrom*, encefalitt*
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom*, encefalitt*, myelitt*, optikusnevritt, meningitt (aseptisk)*	myastenisk syndrom*, Guillain-Barré syndrom*, myelitt, optikusnevritt, meningitt (aseptisk)	optikusnevritt
Øyesykdommer			
Vanlige	tørre øyne	tørre øyne	tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt*	uveitt*	uveitt*
Sjeldne	Vogt-Koyanagi- Harada syndrom		Vogt-Koyanagi-Harada syndrom
Hjertesykdommer			
Vanlige	hjerterytm [†] (inkludert atrieflimmer)	hjerterytm [†] (inkludert atrieflimmer)	hjerterytm [†] (inkludert atrieflimmer)
Mindre vanlige	myokarditt, perikarditt*, perikardeffusjon	myokarditt*, perikarditt*, perikardeffusjon	myokarditt, perikardeffusjon
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	hypertensjon	
Mindre vanlige		vaskulitt*	vaskulitt*
Sjeldne	vaskulitt*		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	dyspné, hoste	dyspné, hoste	dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt*	pneumonitt*	pneumonitt*
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, abdominalsmerte*, kvalme, oppkast, forstoppelse	diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerte*, forstoppelse	diaré, abdominalsmerte*, kvalme, oppkast, forstoppelse
Vanlige	kolitt*, munntørhet	kolitt*, gastritt*, munntørhet	kolitt*, pankreatitt*, gastritt*, munntørhet

MedDRA organklasse- system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Mindre vanlige	pankreatitt*, gastritt*, gastrointestinal ulcerasjon*	pankreatitt*, gastrointestinal ulcerasjon*	gastrointestinal ulcerasjon*
Sjeldne	eksokrin pankreas- insuffisiens, tynntarms- perforasjon, cøliaki	eksokrin pankreas- insuffisiens, tynntarmsperforasjon, cøliaki	tynntarmsperforasjon
Ikke kjent			eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige	hepatitt*	hepatitt*	hepatitt*
Sjeldne	skleroserende kolangitt	skleroserende kolangitt*	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	kløe*, utslett*	utslett*, alopeci, kløe*	utslett*, kløe*
Vanlige	alvorlige hudreaksjoner*, erytem, dermatitt, tørr hud, vitiligo*, eksem, alopeci, akneiform dermatitt	alvorlige hudreaksjoner*, erytem, dermatitt, tørr hud, akneiform dermatitt, eksem	alvorlige hudreaksjoner*, dermatitt, tørr hud, erytem, akneiform dermatitt, alopeci
Mindre vanlige	psoriasis, lichenoid keratose*, papel, endret hårfarge	psoriasis, lichenoid keratose*, vitiligo*, papel	eksem, lichenoid keratose*, psoriasis, vitiligo*, papel, endret hårfarge
Sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, toksisk epidermal nekrolyse	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, endret hårfarge	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter*, artralgi	muskel- og skjelettsmerter*, artralgi	artralgi, muskel- og skjelettsmerter*, myositt*, smerter i ekstremitetene
Vanlige	myositt*, smerter i ekstremitetene, artritt*	myositt*, smerter i ekstremitetene, artritt*	artritt*
Mindre vanlige	seneskjede- betennelse*	seneskjedebetennelse*	seneskjedebetennelse*
Sjeldne	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier			
Vanlige		akutt nyreskade	nefritt*
Mindre vanlige	nefritt*	nefritt*, ikke-infeksiøs cystitt	
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt		ikke-infeksiøs cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, asteni, ødem*, pyreksi	fatigue, asteni, pyreksi, ødem*	fatigue, asteni, ødem*, pyreksi

MedDRA organklasse- system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Vanlige	influenzalignende sykdom, frysninger	influenzalignende sykdom, frysninger	influenzalignende sykdom, frysninger
Undersøkelser			
Svært vanlige		økt alaninaminotransferase, økt aspartatamino-transferase	økt lipase, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt kreatinin i blod
Vanlige	økt alaninamino-transferase, økt aspartatamino-transferase, økt alkalisk fosfatase i blod, hyperkalsemi, økt bilirubin i blod, økt kreatinin i blod	økt bilirubin i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinin i blod, hyperkalsemi	økt amylase, økt bilirubin i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, hyperkalsemi
Mindre vanlige	økt amylase	økt amylase	

[†]Frekvensen av bivirkningene gitt i tabell 2 kan muligens ikke tilskrives pembrolizumab alene, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra andre legemidler brukt i kombinasjon.

[‡]Basert på en standard undersøkelse inkludert bradyarytmier og takyarytmier.

*Følgende termer representerer en gruppe av relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand fremfor en enkelthendelse:

- hemolytisk anemi (autoimmun hemolytisk anemi og Coombs negativ hemolytisk anemi)
- infusjonsrelatert reaksjon (legemiddelhypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, hypersensitivitet, hypersensitivitetsreaksjon relatert til infusjon, cytokinfrigjøringsyndrom og serumsykdom)
- sarkoidose (kutan sarkoidose og lungesarkoidose)
- hypotyreose (myksødem, immunmediert hypotyreose og autoimmun hypotyreose)
- binyrebarksvikt (Addisons sykdom, akutt binyrebarksvikt, sekundær binyrebarksvikt og primær binyrebarksvikt)
- tyreoiditt (autoimmun tyreoiditt, stille tyreoiditt, tyreoidesykdom, akutt tyreoiditt og immunmediert tyreoiditt)
- hypertyreose (Graves' sykdom)
- hypofysitt (hypopituitarisme og lymfocytisk hypofysitt)
- type 1 diabetes mellitus (diabetisk ketoacidose)
- myastenisk syndrom (myasthenia gravis, inkludert forverring)
- encefalitt (autoimmun encefalitt og ikke-infeksiøs encefalitt)
- Guillain-Barrés syndrom (aksonal nevropati og demyeliniserende polynevropati)
- myelitt (inkludert transvers myelitt)
- aseptisk meningitt (meningitt og ikke-infeksiøs meningitt)
- uveitt (chorioretinit, iritt og iridosyklitt)
- myokarditt (autoimmun myokarditt)
- perikarditt (autoimmun perikarditt, pleuroperikarditt og myoperikarditt)
- vaskulitt (vaskulitt i sentralnervesystemet, aortitt og temporalarteritt)
- pneumonitt (interstitiell lungesykdom, organiserende pneumoni, immunmediert pneumonitt, immunmediert lungesykdom og autoimmun lungesykdom)
- abdominalsmerter (abdominalubehag, smerter i øvre abdomen og smerter i nedre abdomen)
- kolitt (mikroskopisk kolitt, enterokolitt, hemoragisk enterokolitt, autoimmun kolitt og immunmediert enterokolitt)
- gastritt (erosiv gastritt, blødende gastritt og immunmediert gastritt)
- pankreatitt (autoimmun pankreatitt, akutt pankreatitt og immunmediert pankreatitt)
- gastrointestinal ulcerasjon (magesår og sår på tolvfingertarmen)
- hepatitt (autoimmun hepatitt, immunmediert hepatitt, legemiddelindusert leverskade og akutt hepatitt)
- skleroserende kolangitt (immunmediert kolangitt)
- kløe (urtikaria, papuløs urtikaria og genital kløe)
- utslett (erytematøst utslett, follikulært utslett, flekkvist utslett, makulo-papuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikulært utslett og genitalt utslett)
- alvorlige hudreaksjoner (eksfoliativt utslett, pemfigus, og grad ≥ 3 av følgende: kutan vaskulitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, generalisert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, kløe, genital kløe, utslett, erytematøst utslett, makulo-papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, hudnekrose og toksisk huderupsjon)
- vitiligo (depigmentering av hud, hypopigmentering av hud og hypopigmentering av øyelokket)
- lichenoid keratose (lichen planus og lichen sclerosus)

- muskel- og skjelettsmerter (muskel- og skjelettubehag, ryggsmarter, muskel- og skjelettstivhet, muskel- og skjelettrelaterte brystmerter og torticollis)
- myositt (myalgi, myopati, nekrotiserende myositt, revmatisk polymyalgi og rabdomyolyse)
- artritt (hevelser i ledd, polyartritt, bloduttredelse i ledd, autoimmun artritt og immunmediert artritt)
- seneskjebetennelse (senebetennelse, synovitt og smerter i sene)
- nefritt (autoimmun nefritt, immunmediert nefritt, tubulointerstitiell nefritt og nyresvikt, akutt nyresvikt eller akutt nyreskade med tegn på nefritt, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, membranøs glomerulonefritt og akutt glomerulonefritt)
- ødem (perifert ødem, generelt ødem, væskeansamling, væskeretensjon, øyelokksødem og leppeødem, ansiktsødem, lokalt ødem og periorbitalt ødem)

Pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon med enfortumabvedotin, henvises det til SPC for enfortumabvedotin før behandlingsstart.

Sikkerheten til pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin er vurdert hos 564 pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom som fikk 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumabvedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus.

Samlet sett ble forekomsten av bivirkninger for pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin observert å være høyere enn for pembrolizumab monoterapi, noe som gjenspeiler bidraget fra enfortumabvedotin og den lengre varigheten av kombinasjonsbehandlingen.

Bivirkningene var generelt tilsvarende de som ble observert hos pasienter som fikk pembrolizumab eller enfortumabvedotin som monoterapi. Forekomsten av makulopapuløst utslett var 36 % for alle grader (10 % for grad 3-4), noe som er høyere enn for pembrolizumab monoterapi.

Generelt var bivirkningsfrekvensene høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år, spesielt for alvorlige bivirkninger (henholdsvis 56,3 % og 35,3 %) og $\geq$ grad 3 hendelser (henholdsvis 80,3 % og 64,2 %), noe som tilsvarte observasjoner hos kjemoterapi-komparatoren.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data fra følgende immunmedierte bivirkninger er basert på kliniske studier med pasienter som fikk pembrolizumab over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke eller 200 mg hver 3. uke) (se pkt. 5.1). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunmediert pneumonitt

Tilfeller av pneumonitt forekom hos 324 (4,2 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) og 9 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for pneumonitt var 3,9 måneder (variasjon: 2 dager til 27,2 måneder). Median varighet var 2,0 måneder (variasjon: 1 dag til 51,0+ måneder). Pneumonitt forekom hyppigere hos pasienter som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (8,1 %) enn hos pasienter som ikke tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (3,9 %). Pneumonitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 131 (1,7 %) pasienter. Pneumonitt reverserte hos 196 pasienter, 6 med sekvele.

Hos pasienter med NSCLC forekom pneumonitt hos 230 (6,1 %), inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) og 10 (0,3 %). Hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling, forekom pneumonitt hos 8,9 %. Hos pasienter med cHL varierte forekomsten av pneumonitt (alle grader) fra 5,2 % til 10,8 % for cHL-pasientene inkludert i hhv. KEYNOTE-087 (n=210) og KEYNOTE-204 (n=148).

Immunmediert kolitt

Tilfeller av kolitt forekom hos 158 (2,1 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) og 6 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for kolitt var 4,3 måneder (variasjon: 2 dager til 24,3 måneder). Median varighet var 1,1 måneder (variasjon: 1 dag til 45,2 måneder). Kolitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 48 (0,6 %) pasienter. Kolitt reverserte hos 132 pasienter, 2 med sekvele. Hos

pasienter med CRC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=153), var forekomsten av kolitt 6,5 % (alle grader) med 2,0 % av grad 3 og 1,3 % av grad 4.

Immunmediert hepatitt

Tilfeller av hepatitt forekom hos 80 (1,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) og 8 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hepatitt var 3,5 måneder (variasjon: 8 dager til 26,3 måneder). Median varighet var 1,3 måneder (variasjon: 1 dag til 29,0+ måneder). Hepatitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 37 (0,5 %) pasienter. Hepatitt reverserte hos 60 pasienter.

Immunmediert nefritt

Tilfeller av nefritt forekom hos 37 (0,5 %) pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) og 2 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for nefritt var 4,2 måneder (variasjon: 12 dager til 21,4 måneder). Median varighet var 3,3 måneder (variasjon: 6 dager til 28,2+ måneder). Nefritt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 17 (0,2 %) pasienter. Nefritt reverserte hos 25 pasienter, 5 med sekvele. Hos pasienter med ikke-plateepitel NSCLC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi (n=488), var forekomsten av nefritt 1,4 % (alle grader), med 0,8 % av grad 3 og 0,4 % av grad 4.

Immunmedierte endokrinopatii

Tilfeller av binyrebarksvikt forekom hos 74 (1,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) og 4 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for binyrebarksvikt var 5,4 måneder (variasjon: 1 dag til 23,7 måneder). Median varighet ble ikke nådd (variasjon: 3 dager til 40,1+ måneder). Binyrebarksvikt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 13 (0,2 %) pasienter. Binyrebarksvikt reverserte hos 28 pasienter, 11 med sekvele.

Tilfeller av hypofysitt forekom hos 52 (0,7 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) og 1 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypofysitt var 5,9 måneder (variasjon: 1 dag til 17,7 måneder). Median varighet var 3,6 måneder (variasjon: 3 dager til 48,1+ måneder). Hypofysitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 14 (0,2 %) pasienter. Hypofysitt reverserte hos 23 pasienter, 8 med sekvele.

Tilfeller av hypertyreose forekom hos 394 (5,2 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 108 (1,4 %) og 9 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypertyreose var 1,4 måneder (variasjon: 1 dag til 23,2 måneder). Median varighet var 1,6 måneder (variasjon: 4 dager til 43,1+ måneder). Hypertyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 4 (0,1 %) pasienter. Hypertyreose reverserte hos 326 (82,7 %) pasienter, 11 med sekvele. Hos pasienter med melanom, NSCLC og RCC og som ble behandlet med pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting (n=2 060), var forekomsten av hypertyreose 11,0 %, hvorav de fleste var grad 1 eller 2.

Tilfeller av hypotyreose forekom hos 939 (12,3 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 687 (9,0 %) og 8 (0,1 %) pasienter. Median latenstid for hypotyreose var 3,4 måneder (variasjon: 1 dag til 25,9 måneder). Median varighet ble ikke oppnådd (variasjon: 2 dager til 63,0+ måneder). Hypotyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 6 pasienter (0,1 %). Hypotyreose reverserte hos 216 (23,0 %) pasienter, 16 med sekvele. Hos pasienter med cHL (n=389) var forekomsten av hypotyreose 17 %, hvorav alle var grad 1 eller 2. Hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=909) var forekomsten av hypotyreose 16,1 % (alle grader), med 0,3 % av grad 3. Hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert og 5-FU kjemoterapi (n=276) var forekomsten av hypotyreose 15,2 %, alle tilfeller av grad 1 eller 2. Hos pasienter med resektabelt lokalavansert HNSCC behandlet med pembrolizumab som neoadjuvant behandling og i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin som adjuvant behandling (n=361), var forekomsten av hypotyreose 24,7 %, alle tilfeller var av grad 1 eller 2. Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med

aksitinib eller lenvatinib (n=1 456), var forekomsten av hypothyreose 46,2 % (alle grader) med 0,8 % grad 3 eller 4. Hos pasienter med melanom, NSCLC og RCC og som ble behandlet med pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting (n=2 060), var forekomsten av hypothyreose 18,5 %, hvorav de fleste var grad 1 eller 2.

Immunmedierte hudbivirkninger

Immunmedierte alvorlige hudreaksjoner forekom hos 130 (1,7 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) og 1 (< 0,1 %) pasienter. Median latenstid for alvorlige hudreaksjoner var 2,8 måneder (variasjon: 2 dager til 25,5 måneder). Median varighet var 1,9 måneder (variasjon: 1 dag til 47,1+ måneder). Alvorlige hudreaksjoner medførte permanent seponering av pembrolizumab for 18 (0,2 %) pasienter. Alvorlige hudreaksjoner reverserte hos 95 pasienter, 2 med sekvele.

Det er observert sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.2 og 4.4).

Komplikasjoner etter allogen HSCT ved cHL

Av 14 pasienter i KEYNOTE-013 som begynte på allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 6 pasienter utviklet akutt GVHD og at 1 pasient utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. To pasienter utviklet hepatisk VOD, hvorav 1 var fatal. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 32 pasienter i KEYNOTE-087 som begynte på allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 16 pasienter utviklet akutt GVHD og at 7 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav to var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. Ingen pasienter utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 14 pasienter i KEYNOTE-204 som begynte på allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 8 pasienter utviklet akutt GVHD og at 3 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Økte leverenzymmer når pembrolizumab kombineres med aksitinib ved RCC

I en klinisk studie med tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, ble det observert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 økt ALAT (20 %) og økt ASAT (13 %). Median latenstid for økt ALAT var 2,3 måneder (variasjon: 7 dager til 19,8 måneder). Hos pasienter med ALAT $\geq$ 3 ganger ULN (grad 2-4, n=116), reverserte ALAT til grad 0-1 hos 94 %. Totalt 59 % av pasientene med økt ALAT fikk systemiske kortikosteroider. Av de pasientene som ble bedre, gjenopptok 92 (84 %) behandling med enten pembrolizumab (3 %) eller aksitinib (31 %) som monoterapi, eller med begge (50 %). Av disse pasientene hadde 55 % ingen tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN, og alle pasientene med tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN ble bedre. Det var ingen hepatiske tilfeller av grad 5.

Unormale laboratorieverdier

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 9,9 % for redusert antall lymfocytter, 7,3 % for redusert natrium, 5,7 % for redusert hemoglobin, 4,6 % for økt glukose, 4,5 % for redusert fosfat, 3,1 % for økt ALAT, 2,9 % for økt ASAT, 2,6 % for økt alkalisk fosfatase, 2,2 % for redusert kalium, 2,1 % for redusert antall nøytrofiler, 1,7 % for økt bilirubin, 1,7 % for redusert antall blodplater, 1,7 % for økt kalium, 1,6 % for økt kalsium, 1,4 % for redusert albumin, 1,3 % for redusert kalsium, 1,2 % for økt kreatinin, 0,8 % for redusert antall leukocytter, 0,8 % for økt magnesium, 0,6 % for redusert glukose, 0,2 % for redusert magnesium og 0,2 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 36,2 % for redusert antall nøytrofiler, 31,9 % for redusert antall lymfocytter, 23,7 % for redusert antall leukocytter, 20,3 % for redusert hemoglobin, 11,8 % for redusert antall blodplater, 9,6 % for redusert natrium, 7,8 % for redusert kalium, 7,2 % for redusert fosfat, 5,5 % for

økt glukose, 5,2 % for økt ALAT, 4,6 % for økt ASAT, 3,4 % for redusert kalsium, 3,0 % for økt bilirubin, 3,0 % for økt kalium, 2,9 % for økt kreatinin, 2,4 % for økt alkalisk fosfatase, 2,2 % for redusert albumin, 1,6 % for økt kalsium, 0,8 % for redusert glukose og 0,4 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib, var andelen pasienter som erfarte en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 23,0 % for økt lipase (ikke målt hos pasienter behandlet med pembrolizumab og aksitinib), 12,3 % for redusert antall lymfocytter, 11,4 % for redusert natrium, 11,2 % for økt amylase, 11,2 % for økte triglyserider, 10,4 % for økt ALAT, 8,9 % for økt ASAT, 7,8 % for økt glukose, 6,8 % for redusert fosfat, 6,1 % for redusert kalium, 5,1 % for økt kalium, 4,5 % for økt kolesterol, 4,4 % for økt kreatinin, 4,2 % for redusert hemoglobin, 4,0 % for redusert antall nøytrofiler, 3,1 % for økt alkalisk fosfatase, 3,0 % for redusert antall blodplater, 2,8 % for økt bilirubin, 2,2 % for redusert kalsium, 2,2 % for økt magnesium, 1,7 % for redusert antall leukocytter, 1,5 % for redusert magnesium, 1,5 % for økt protrombin-INR, 1,4 % for redusert glukose, 1,2 % for redusert albumin, 1,0 % for økt kalsium, 0,4 % for økt natrium og 0,1 % for økt hemoglobin.

Immunogenitet

I kliniske studier med pasienter behandlet med pembrolizumab, ved dosene 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke som monoterapi, testet 36 (1,8 %) av 2 034 evaluerbare pasienter positivt på behandlingsrelaterte antistoffer mot pembrolizumab, hvorav 9 (0,4 %) pasienter hadde nøytraliserende antistoffer mot pembrolizumab. Det ble ikke påvist endringer i farmakokinetikken eller sikkerhetsprofilen ved utvikling av bindingshemmende eller nøytraliserende antistoffer mot pembrolizumab.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert hos 161 pediatriske pasienter i alderen 9 måneder til 17 år med avansert melanom, lymfom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære solide tumorer ved 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke i fase 1/2-studien KEYNOTE-051. cHL-populasjonen (n=22) inkluderte pasienter i alderen 11 til 17 år. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var generelt tilsvarende det som er sett hos voksne behandlet med pembrolizumab. De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av de pediatriske pasientene) var pyreksi (33 %), oppkast (30 %), hodepine (26 %), abdominalsmerter (22 %), anemi (21 %), hoste (21 %) og forstoppelse (20 %). De fleste bivirkningene rapportert for monoterapi, var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. 76 (47,2 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger av grad 3-5, hvorav 5 (3,1 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger som resulterte i død. Frekvensene er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng. Langtids sikkerhetsdata for pembrolizumab som adjuvant behandling av ungdom med stadium IIB-, IIC- og III-melanom er foreløpig ikke tilgjengelig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering med pembrolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger, og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01FF02

Virkningsmekanisme

KEYTRUDA er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. KEYTRUDA forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Den anti-angiogenetiske effekten av lenvatinib (multi-TKI) i kombinasjon med den immunstimulerende effekten av pembrolizumab (anti-PD-1) resulterer i et tumor mikromiljø med økt T-celle-aktivering som bidrar til å overvinne primær og ervervet resistens mot immunterapi og kan forbedre tumorrespons sammenlignet med behandlingene brukt alene. I prekliniske murine modeller, har PD-1 pluss TKI-hemmere vist forbedret anti-tumor aktivitet sammenlignet med begge midlene brukt alene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pembrolizumab ved dosene 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke ble vurdert i kliniske studier med melanom eller NSCLC som tidligere var behandlet. Basert på modellering og simulering av dose/eksponerings-forholdet for effekt og sikkerhet av pembrolizumab, er det ingen klinisk signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet blant dosene 200 mg hver 3. uke, 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 400 mg hver 6. uke (se pkt. 4.2).

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrollert studie med melanompasienter behandlingsnaive til ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-006, en åpen, kontrollert multisenterstudie (fase 3) med pasienter naive til ipilimumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. (n=279) eller 3. uke (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=278). Det var ikke et krav at pasienter med BRAF V600E-mutert melanom tidligere var behandlet med en BRAF-hemmer.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Av 834 pasienter var 60 % menn, 44 % ≥ 65 år (median alder var 62 år [variasjon: 18-89]) og 98 % var hvite. Sekstifem prosent (65 %) av pasientene hadde grad M1c, 9 % hadde tidligere hatt hjernemetastaser, 66 % hadde ingen tidligere behandling og 34 % hadde én tidligere behandling. Trettien prosent (31 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 69 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 32 % hadde forhøyet LDH. BRAF-mutasjoner var rapportert hos 302 (36 %) pasienter. Blant pasientene med BRAF-mutert tumor var 139 (46 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

De primære effektmålene var progresjonsfri overlevelse (PFS; vurdert ved gjennomgang av Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], versjon 1.1) og total overlevelse (OS). De sekundære effektmålene var objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet. Tabell 3 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen utført etter minimum 21 måneder med oppfølging hos pasienter behandlingsnaive til ipilimumab. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS, basert på den avsluttende analysen, er vist i figur 1 og 2.

Tabell 3: Effektresultater i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. uke n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=278
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (24; NA)	Ikke nådd (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Komplett respons	13 %	12 %	5 %
Delvis respons	23 %	25 %	8 %
Responsvarighet‡			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,0; 22,8+)	Ikke nådd (1,8; 22,8+)	Ikke nådd (1,1+; 23,8+)
% pågående ved 18 måneder	68 %§	71 %§	70 %§

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

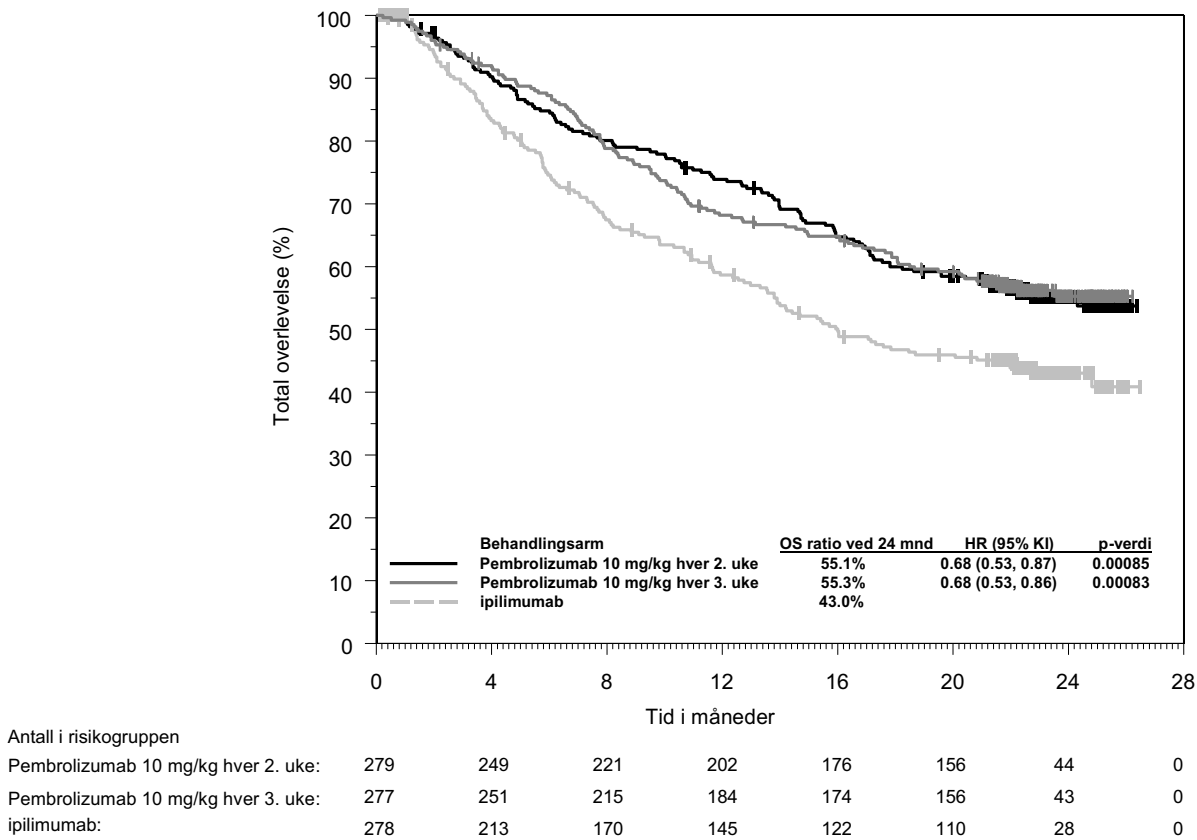
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons.

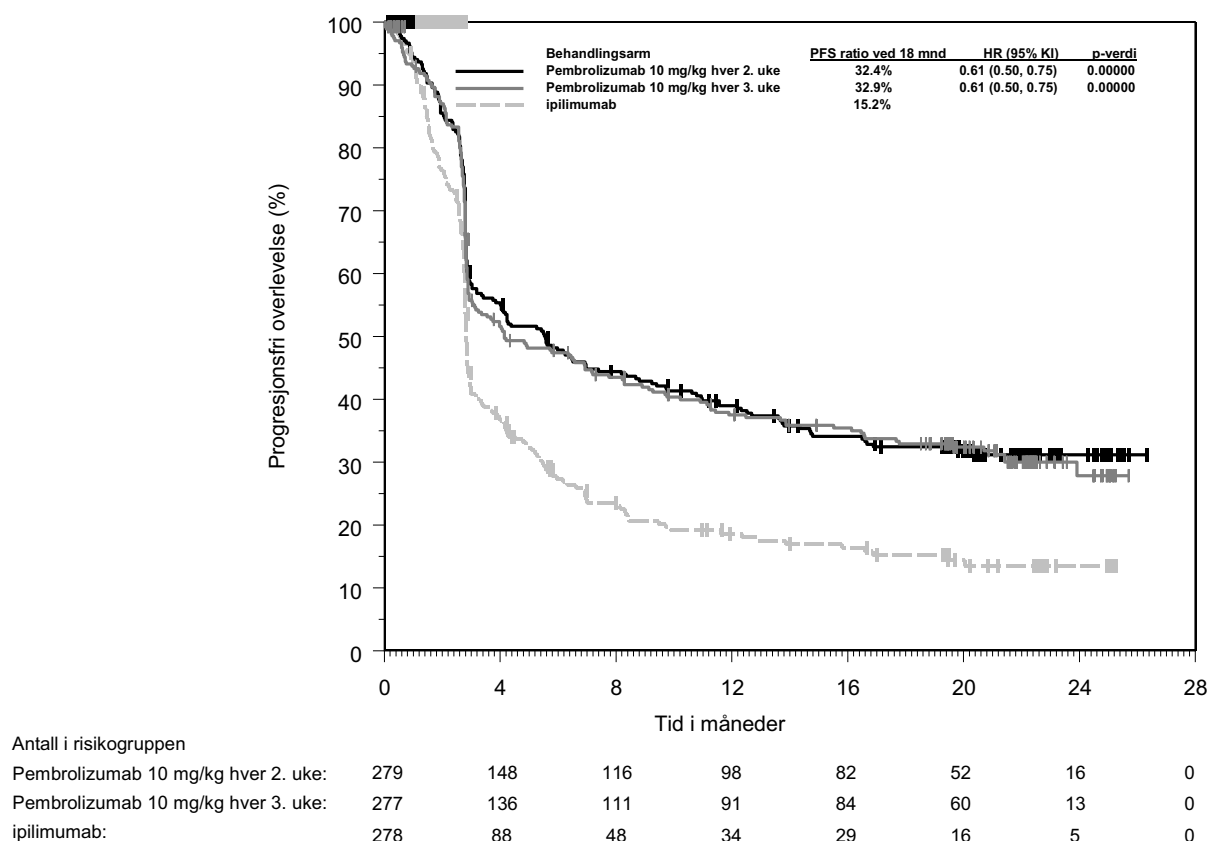
§ Basert på Kaplan-Meier-estimering

NA = ikke tilgjengelig

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006
(«intent to treat»-populasjon)**



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-002: Kontrollert studie med melanompasienter tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-002, en kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie, hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=180) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=181) hver 3. uke, eller kjemoterapi (n=179 inkludert dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel eller karboplatin+paklitaksel). Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller de som ble behandlet med immunsuppressiva. Ytterligere eksklusjonskriterier var tidligere alvorlige eller livstruende immunmedierte bivirkninger etter behandling med ipilimumab (definert som toksisitet av grad 4, eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende dose) i mer enn 12 uker), pågående bivirkninger $\geq$ grad 2 fra tidligere behandling med ipilimumab, tidligere alvorlig hypersensitivitet for andre monoklonale antistoffer, tidligere pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon og ECOG PS (funksjonstilstand) $\geq$ 2.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke. Pasienter som fikk kjemoterapi og som opplevde en uavhengig verifisert sykdomsprogresjon etter første planlagte sykdomsvurdering, fikk mulighet til å bytte behandling («cross-over») og motta 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke i en dobbeltblindet utførelse.

Av 540 pasienter var 61 % menn, 43 % $\geq$ 65 år (median alder var 62 år [variasjon: 15-89]) og 98 % var hvite. Åttito prosent hadde grad M1c, 73 % hadde minst to og 32 % pasienter hadde hatt tre eller flere tidligere systemiske behandlinger for avansert melanom. Førtifem prosent (45 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 40 % hadde forhøyet LDH og 23 % hadde BRAF-mutert tumor.

Det primære effektmålet var PFS vurdert ved gjennomgang av IRO ved bruk av RECIST versjon 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 4 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 3. Begge pembrolizumab-armene var bedre enn kjemoterapi ved PFS, og det var ingen forskjell mellom pembrolizumabdosene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i den avsluttende OS-analysen hvor det ikke ble justert for den potensielt kompliserende effekten av «cross-over». Av de randomiserte pasientene i kjemoterapi-armen, var det 55 % som byttet behandling («cross-over») og deretter mottok behandling med pembrolizumab.

Tabell 4: Effektnesultater i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke n=181	Kjemoterapi n=179
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-verdi†	0,1173	0,0106‡	---
Median i måneder (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Komplett respons	3 %	7 %	0 %
Delvis respons	19 %	20 %	5 %
Responsvarighet§			
Median i måneder (variasjon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ikke nådd (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pågående ved 12 måneder	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

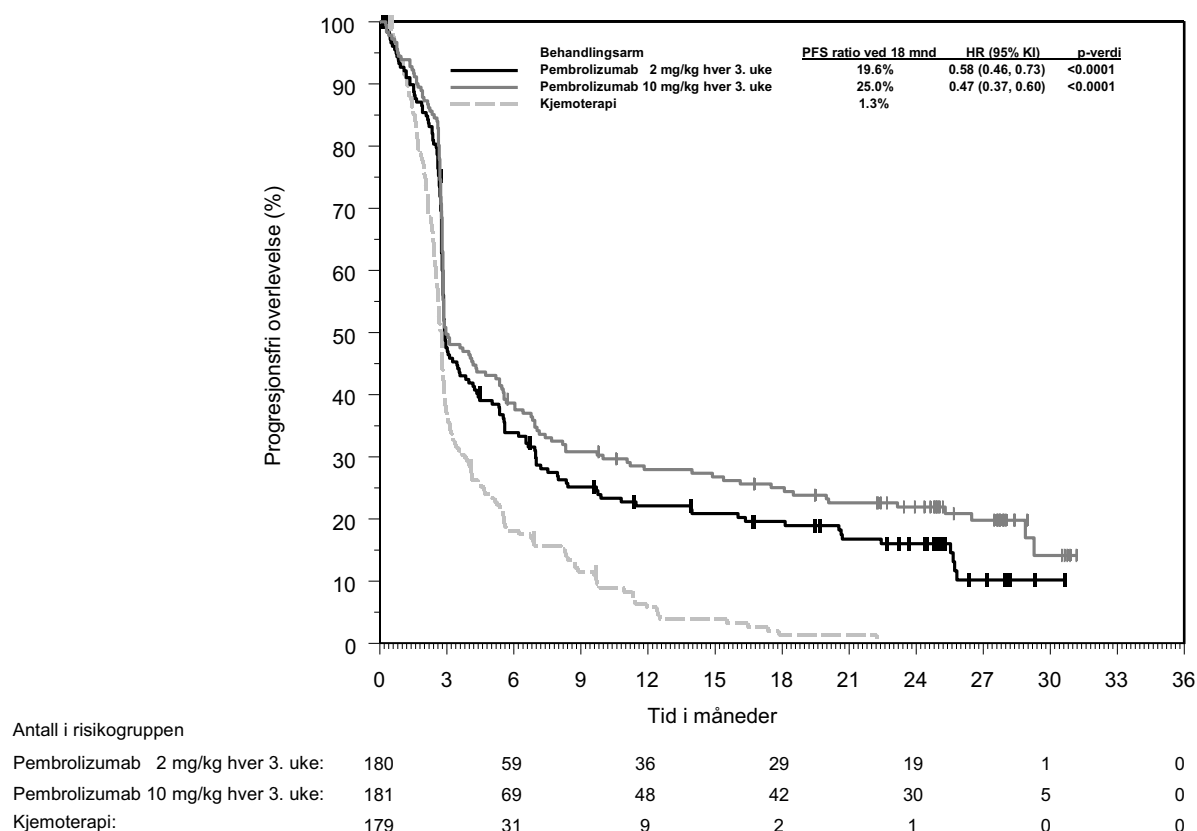
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

§ Basert på pasienter med beste objektive respons som bekreftet komplett eller delvis respons fra den avsluttende analysen

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-002 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-001: Åpen studie med melanompasienter, naive til og tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i en åpen, ukontrollert studie hos pasienter med avansert melanom, KEYNOTE-001. Fra to definerte kohorter, én som inkluderte pasienter tidligere behandlet med ipilimumab (og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv), og én som inkluderte pasienter behandlingsnaive til ipilimumab, ble effekt vurdert for 276 pasienter. Pasientene ble randomisert til å få pembrolizumab ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjonen ble bekreftet. Eksklusjonskriteriene var tilsvarende som for KEYNOTE-002.

Av de 89 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som tidligere var behandlet med ipilimumab, var 53 % menn, 33 % var ≥ 65 år og median alder var 59 år (variasjon: 18-88). Alle pasientene, med unntak av to, var hvite. Åttifire prosent (84 %) hadde grad M1c og 8 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Sytti prosent (70 %) hadde minst to og 35 % av pasientene hadde tidligere fått tre eller flere systemiske behandlinger for avansert melanom. Det var 13 % med BRAF-mutasjon i studiepopulasjonen. Alle pasienter med BRAF-muterte tumorer hadde tidligere blitt behandlet med en BRAF-hemmer.

Av de 51 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som var behandlingsnaive til ipilimumab, var 63 % menn, 35 % var ≥ 65 år og median alder var 60 år (variasjon: 35-80). Alle pasientene, med unntak av én, var hvite. Sekstire prosent (63 %) hadde grad M1c og 2 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Førtifem prosent hadde ikke tidligere blitt behandlet for avansert melanom. Det var 20 (39 %) pasienter med BRAF-mutasjon. Blant pasientene med BRAF-muterte tumorer var 10 (50 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved en uavhengig gjennomgang ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var sykdomskontrollrate (DCR (disease control rate); inkludert komplett

respons, delvis respons og stabil sykdom), responsvarighet, PFS og OS. Tumorrespons ble vurdert i 12 ukers intervaller. Tabell 5 oppsummerer de viktigste effektmålene hos pasienter tidligere behandlet med, eller behandlingsnaive til ipilimumab ved dosen 2 mg/kg kroppsvekt av pembrolizumab, basert på minst 30 måneders oppfølgingstid for alle pasienter.

Tabell 5: Effektrésultatér i KEYNOTE-001

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter tidligere behandlet med ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter naíve til behandling med ipilimumab n=51
Beste objektive respons* ved IRO†		
ORR % (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Komplett respons	7 %	12 %
Delvis respons	19 %	24 %
Sykdomskontrollrate (DCR) %‡	48 %	49 %
Responsvarighet§		
Median i måneder (variasjon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% pågående ved 24 måneder¶	75 %	71 %
PFS		
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS verdi ved 12 måneder	34 %	38 %
OS		
Median i måneder (95 % KI)	18,9 (11; ikke tilgjengelig)	28,0 (14; ikke tilgjengelig)
OS verdi ved 24 måneder	44 %	56 %

* Inkluderer pasienter uten målbar sykdom med uavhengig radiologi ved baseline

† IRO = Integrated radiology and oncology assessment ved bruk av RECIST 1.1

‡ Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

§ Basert på pasienter med bekreftet respons ved uavhengig gjennomgang, med start fra dagen responsen ble notert første gang; n=23 for pasienter tidligere behandlet med ipilimumab; n=18 for pasienter behandlingsnaíve til ipilimumab

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Resultatene for pasienter som ble behandlet med 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke, tidligere behandlet med ipilimumab (n=84) og behandlingsnaíve til ipilimumab (n=52), var tilsvarende det som ble sett for pasienter som ble behandlet med 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke.

Analyse av subpopulasjoner

BRAF-mutasjonsstatus ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som hadde BRAF villtype (n=414, 77 %) eller BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=126, 23 %), se oppsummering i tabell 6.

Tabell 6: Effekteresultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-002

	BRAF villtype		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=136)	Kjemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=44)	Kjemoterapi (n=42)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som hadde BRAF villtype (n=525, 63 %), BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling (n=163, 20 %) og BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=139, 17 %), se oppsummering i tabell 7.

Tabell 7: Effekteresultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-006

	BRAF villtype		BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	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 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

PD-L1-status ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som var PD-L1-positive (PD-L1-uttrykk ≥ 1 % av tumor og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller – MEL-skår) vs. PD-L1-negative. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved immunhistokjemisk (IHC) analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff. Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (79 %), var 69 % (n=294) PD-L1-positive og 31 % (n=134) var PD-L1-negative. Tabell 8 oppsummerer effekteresultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 8: Effekteresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke	Kjemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke	Kjemoterapi
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som var PD-L1-positive (n=671, 80 %) vs. PD-L1-negative (n=150, 18 %). Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (98 %), var 82 % PD-L1-positive og 18 % var PD-L1-negative pasienter. Tabell 9 oppsummerer effekteresultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 9: Effekteresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Okulært melanom

Av 20 tilfeller med okulært melanom inkludert i KEYNOTE-001 ble det ikke rapportert objektive responser. Stabil sykdom ble rapportert hos 6 pasienter.

KEYNOTE-716: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektert stadium IIB- eller IIC-melanom

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-716, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos pasienter med resektert stadium IIB- eller IIC-melanom. Totalt 976 pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (eller pediatrik [12 til 17 år] dose på 2 mg/kg intravenøst [opptil maksimum 200 mg] hver 3. uke) (n=487) eller placebo (n=489), i opptil 1 år eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter T-stadium i henhold til 8. utgave av American Joint Committee on Cancer (AJCC). Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller mukosalt eller okulært melanom var ikke aktuelle. Pasienter som tidligere hadde fått annen behandling for melanom enn kirurgi var ikke aktuelle. Etter randomisering fikk pasientene bildediagnostikk hver 6. måned de 4 første årene, deretter en gang i år 5 etter randomisering, eller inntil tilbakefall, avhengig av hva som kom først.

Blant de 976 pasientene var baselinekarakteristikkene: median alder 61 år (variasjon: 16-87, 39 % 65 år eller eldre, 2 ungdom [én pr. behandlingsarm]), 60 % menn, og ECOG PS 0 (93 %) og 1 (7 %). Sekstifire prosent (64 %) hadde stadium IIB og 35 % hadde stadium IIC.

Det primære effektmålet var overlevelse uten tilbakefall (RFS) vurdert av utprøver i hele populasjonen. RFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og

dato for første tilbakefall (lokal, regional eller fjernmetastase) eller død. De sekundære effektmålene var overlevelse uten fjernmetastase (DMFS) og OS i hele populasjonen. OS ble formelt ikke vurdert på tidspunktet for denne analysen. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen viste studien initielt en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,65; 95 % KI 0,46; 0,92; p-verdi = 0,00658) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. RFS-resultatene rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 20,5 måneder er oppsummert i tabell 10. Oppdaterte RFS-resultater med en median oppfølgingstid på 38,5 måneder var konsistente med den avsluttende analysen for RFS for pasientene randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo (HR 0,62; 95 % KI 0,49; 0,79) (se figur 4). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DMFS (HR 0,64; 95 % KI 0,47; 0,88; p-verdi = 0,00292) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 26,9 måneder. Resultater rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende analysen for DMFS med en median oppfølgingstid på 38,5 måneder er oppsummert i tabell 10 og figur 5.

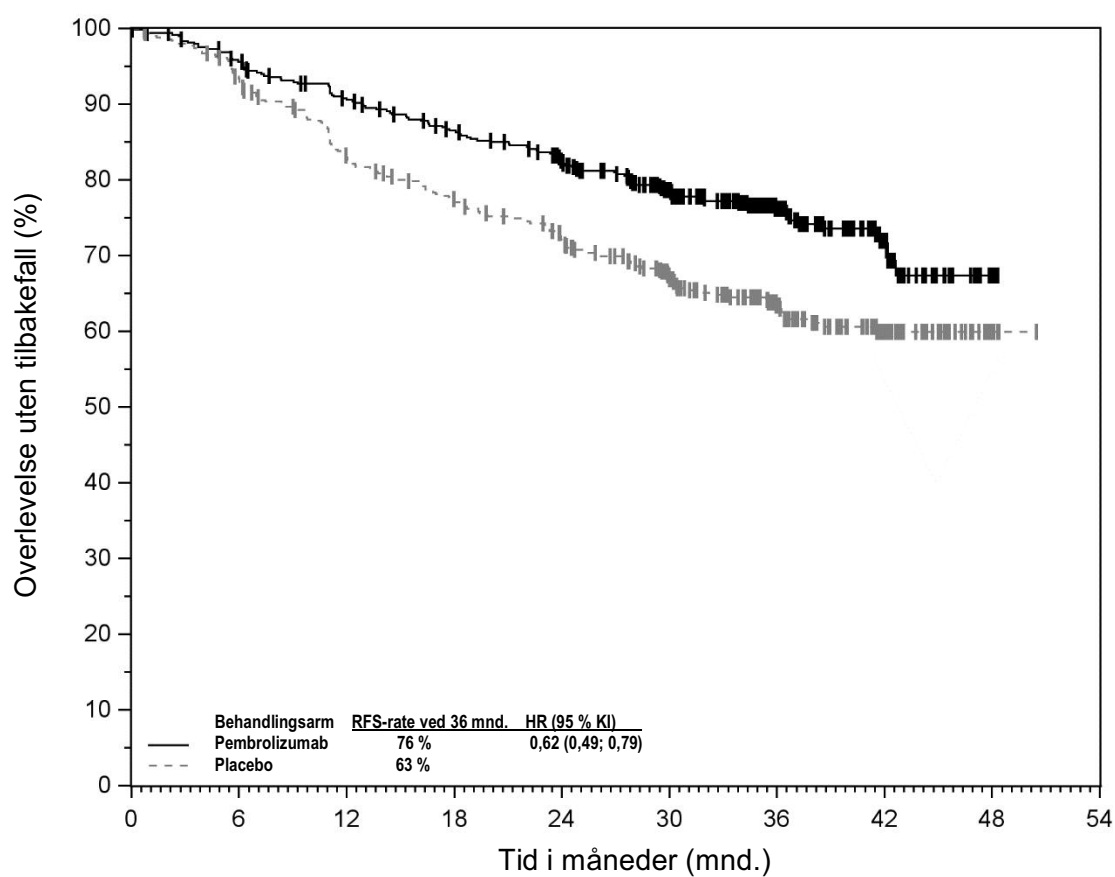
Tabell 10: Effektrésultatér i KEYNOTE-716

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=487	Placebo n=489
RFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	72 (15 %)	115 (24 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (29,9; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-verdi (stratifisert log-rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0.59 (0.44; 0.79)	

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

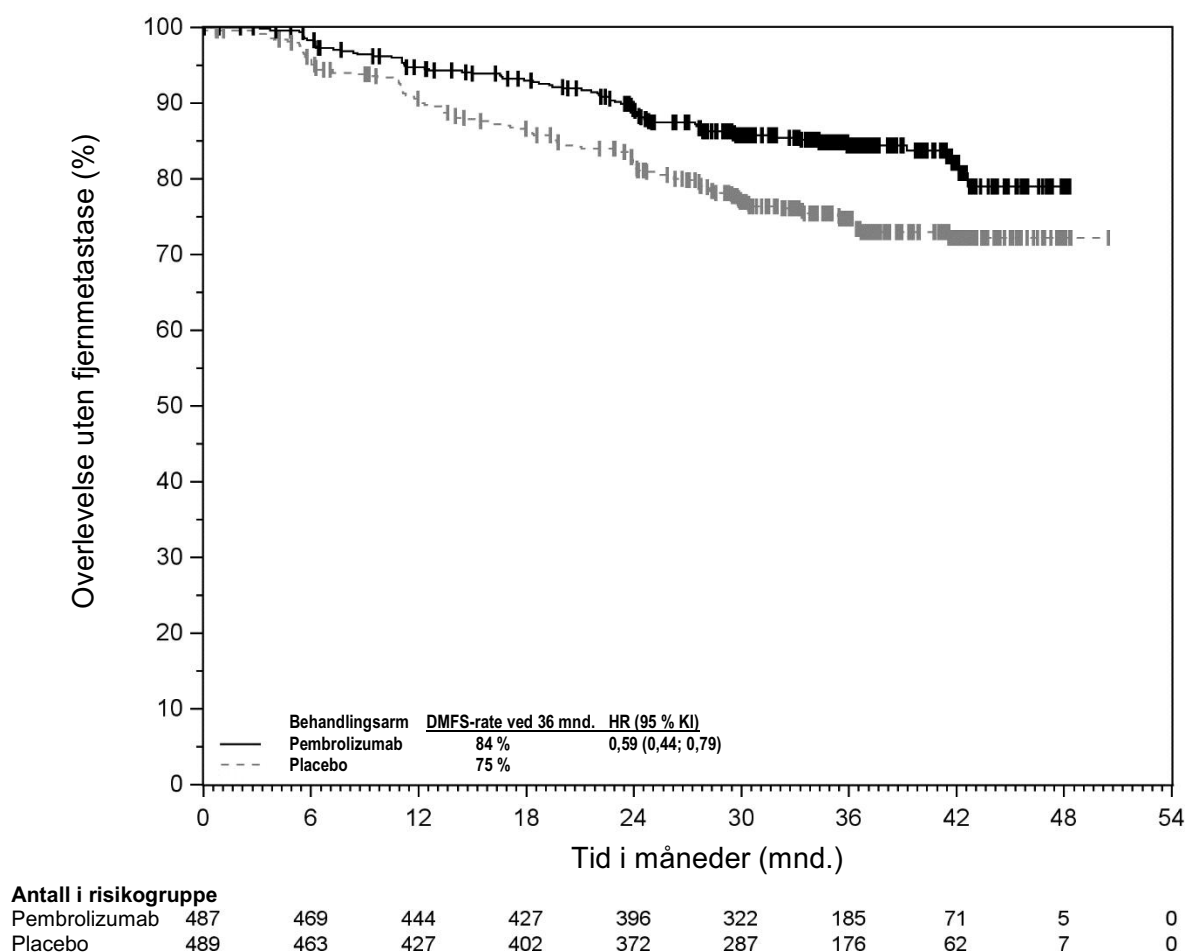
[†] Nominell p-verdi basert på log-rank test stratifisert etter T-stadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. utgave

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten tilbakefall pr. behandlingsarm i KEYNOTE-716 («intent to treat»-populasjon)



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

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten fjernmetastase pr. behandlingsarm i KEYNOTE-716 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-054: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med fullstendig reseksjon av stadium III-melanom

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-054, en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie hos pasienter med fullstendig resekert stadium IIIA (> 1 mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC melanom. Totalt 1 019 voksne pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=514) eller placebo (n=505), i opptil 1 år inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter stadium (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive lymfeknuder vs. IIIC ≥ 4 positive lymfeknuder) i henhold til 7. utgave av AJCC og geografisk region (Nord-Amerika, europeiske land, Australia og andre spesifiserte land). Pasientene måtte ha utført lymfeknudedisseksjon, og hvis indisert, strålebehandling innen 13 uker før behandlingsstart. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller mukosalt eller okulært melanom ble ekskludert. Pasienter som tidligere hadde fått annen behandling for melanom enn kirurgi eller interferon for tykke primærmelanomer uten påvist lymfeknuteinvolvering ble ekskludert. De 2 første årene fikk pasientene bildediagnostikk hver 12. uke etter første dose med pembrolizumab, deretter hver 6. måned fra år 3 til 5, og deretter årlig.

Blant de 1 019 pasientene var baselinekarakteristikkene: median alder 54 år (25 % var 65 år eller eldre), 62 % menn og ECOG PS 0 (94 %) og 1 (6 %). Seksten prosent (16 %) hadde stadium IIIA, 46 % stadium IIIB, 18 % stadium IIIC (1-3 positive lymfeknuder) og 20 % stadium IIIC (≥ 4 positive lymfeknuder), 50 % var BRAF V600-mutasjonspositive og 44 % var BRAF villtype. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved IHC-analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff og 84 % av pasientene hadde

PD-L1-positivt melanom (PD-L1-uttrykk i ≥ 1 % av tumor- og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller). Samme skåringssystem ble brukt for metastatisk melanom (MEL-skår).

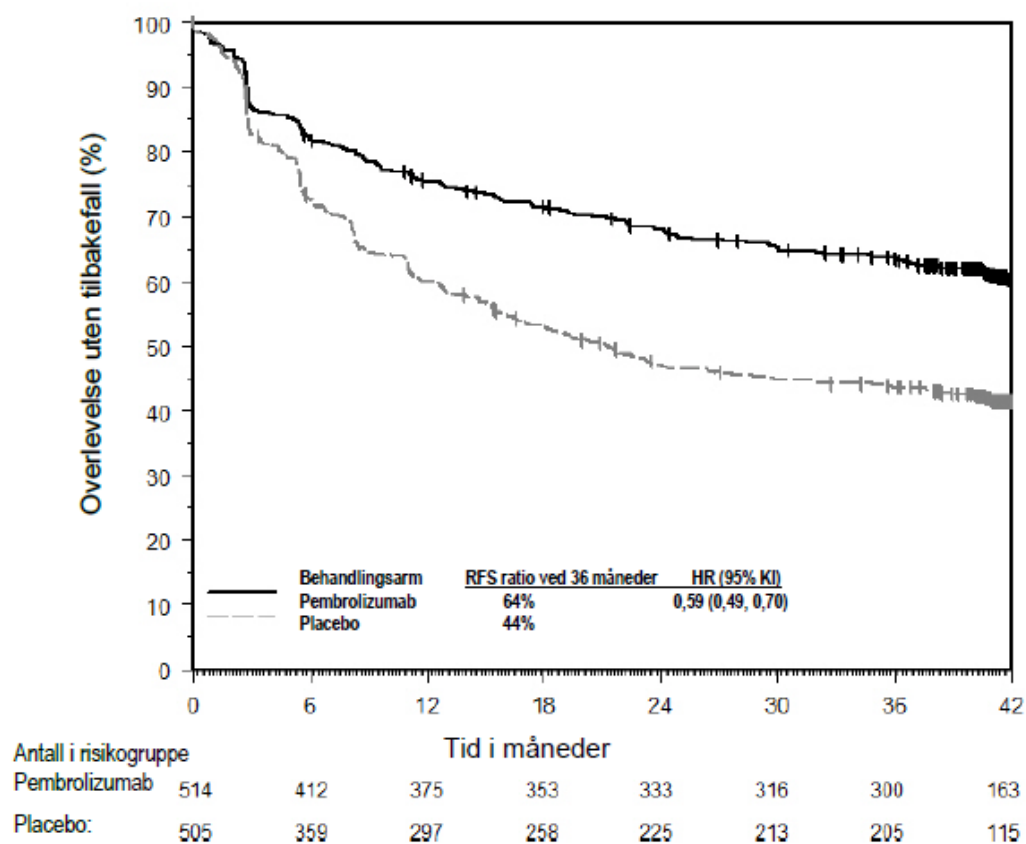
De primære effektmålene var RFS vurdert av utprøver i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. RFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og dato for første tilbakefall (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død. De sekundære effektmålene var DMFS og OS i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. OS ble formelt ikke vurdert på tidspunktet for analysene. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen viste studien initielt en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,57; 98,4 % KI 0,43; 0,74; p-verdi $< 0,0001$) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. Oppdaterte effektmål med en median oppfølgingstid på 45,5 måneder er oppsummert i tabell 11 og i figurene 6 og 7.

Tabell 11: Effektrésultatér i KEYNOTE-054

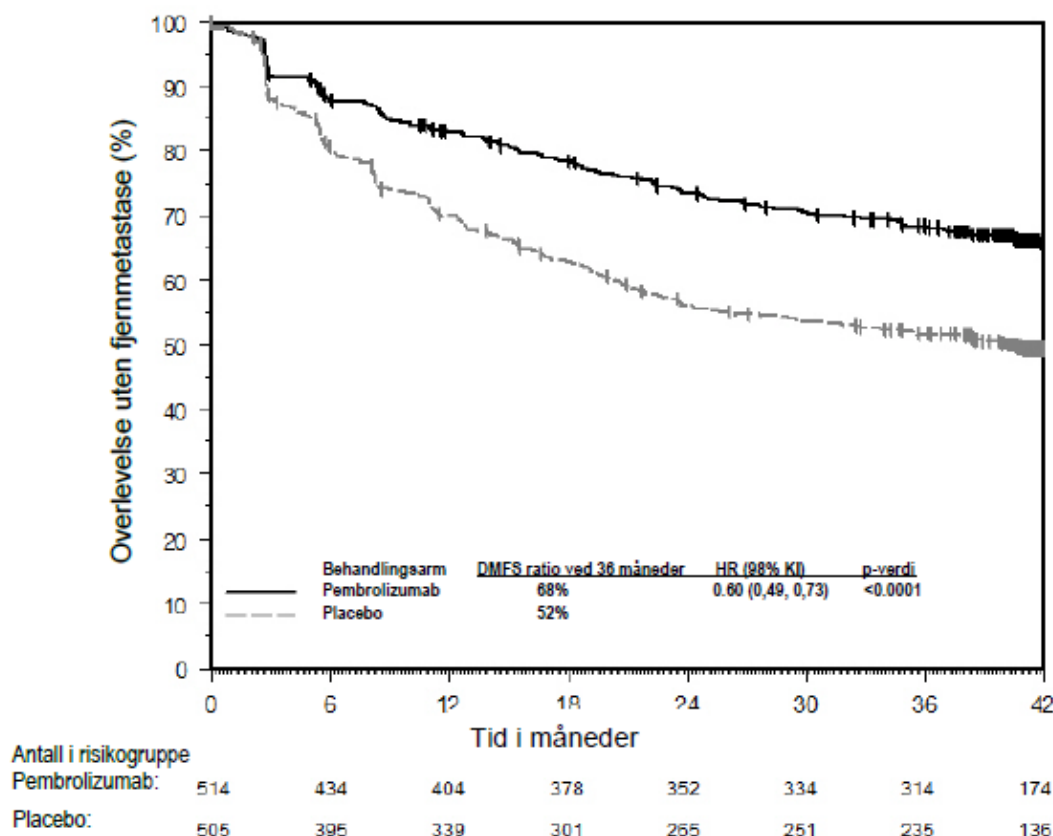
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=514	Placebo n=505
RFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	203 (40 %)	288 (57 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	21,4 (16,3; 27,0)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	173 (34 %)	245 (49 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	40,0 (27,7; Ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-verdi (stratifisert log-rank)	$< 0,0001$	

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten tilbakefall pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten fjernmetastase pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Fordelene med RFS og DMFS ble vist konsekvent på tvers av subgruppene, inkludert tumor PD-L1-uttrykk, BRAF-mutasjonsstatus og sykdomsstadium (ved bruk av AJCC 7. utgave). Disse resultatene var konsistente ved reklassifisering i en post-hoc analyse i henhold til gjeldende AJCC 8. utgave og stadiumsystem.

Ikke-småcellet lungekreft

KEYNOTE-671: Kontrollert studie for neoadjuvant og adjuvant behandling av pasienter med operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi gitt som neoadjuvant behandling etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling ble undersøkt i KEYNOTE-671, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Hovedinklusionskriterier var tidligere ubehandlede og operable NSCLC-pasienter med høy risiko (stadium II, IIIA eller IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av AJCC) for tilbakefall uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Testing for genomiske tumoravvik eller onkogene drivere var ikke påkrevd for inkludering.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og som reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av stadieinndelingssystemet: tumorstørrelse > 4 cm, tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, tumorer som invaderer torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), tumorer som involverer en hovedstammebronkie med tumor > 4 cm, tumorer > 4 cm som forårsaker obstruktiv atelektase som strekker seg til hilus eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære lungekreften.

Hvis indisert, fikk pasientene adjuvant strålebehandling før adjuvant pembrolizumab eller placebo. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom som har krevd systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som har krevd immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter stadium (II vs. III), PD-L1-uttrykk i tumor (TPS $\geq$ 50 % eller $<$ 50 %), histologi (plateepitel vs. ikke-plateepitel) og geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Behandlingsarm A: neoadjuvant pembrolizumab 200 mg på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 av hver 21-dagers-syklus i inntil 4 sykluser. Etter kirurgi ble pembrolizumab 200 mg administrert hver 3. uke i inntil 13 sykluser.
- Behandlingsarm B: neoadjuvant placebo på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 av hver 21-dagers-syklus i inntil 4 sykluser. Etter kirurgi ble placebo administrert hver 3. uke i inntil 13 sykluser.

Alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon. Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil fullført behandling (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall av sykdom i adjuvant fase, sykdomsprogresjon hos dem som ikke hadde gjennomgått kirurgi eller hadde ufullstendig reseksjon og gikk inn i adjuvant fase, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, uke 7 og uke 13 i neoadjuvant fase og innen 4 uker før oppstart av adjuvant fase. Etter start av adjuvant fase ble vurdering av tumorstatus utført hver 16. uke inntil slutten av år 3 og deretter hver 6. måned.

De primære effektmålene var OS og hendelsesfri overlevelse (EFS) vurdert av utprøver. Sekundære effektmål var patologisk komplett responsrate (pCR) og betydelig patologisk responsrate (mPR) vurdert ved blindet uavhengig patologisk gjennomgang (BIPR).

Totalt 797 pasienter i KEYNOTE-671 ble randomisert: 397 pasienter til pembrolizumab-armen og 400 til placebo-armen. Baselinekarakteristikkene var: median alder 64 år (variasjon: 26 til 83), 45 % var 65 år eller eldre, 71 % menn, 61 % hvite, 31 % asiatiske og 2 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Henholdsvis 63 % og 37 % hadde ECOG funksjonstilstand på 0 eller 1, 30 % hadde sykdomsstadium II og 70 % hadde sykdomsstadium III, 33 % hadde TPS $\geq$ 50 % og 67 % hadde TPS $<$ 50 %, 43 % hadde tumorer med plateepitel histologi og 57 % hadde tumorer med ikke-plateepitel histologi, 31 % var fra Øst-Asia. Fire prosent av pasientene hadde EGFR-mutasjoner og hos 66 % var EGFR-mutasjonsstatus ukjent. Tre prosent av pasientene hadde ALK-translokasjoner og hos 68 % var ALK-translokasjonsstatus ukjent.

Åttien prosent av pasientene i armen med pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hadde gjennomgått fullstendig kirurgi sammenlignet med 76 % av pasientene i armen med platinabasert kjemoterapi.

Studien viste statistisk signifikante forbedringer i OS, EFS, pCR og mPR hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pasienter randomisert til placebo i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av kun placebo. Ved en pre-spesifisert interimanalyse (median oppfølgingstid på 21,4 måneder (variasjon: 0,4 til 50,6 måneder)) var EFS HR 0,58 (95 % KI: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pasienter randomisert til placebo i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av kun placebo. Ved tidspunktet for denne analysen var OS-resultatene ennå ikke modne.

Tabell 12 oppsummerer de viktigste effektmålene ved en pre-spesifisert interimanalyse med en median oppfølgingstid på 29,8 måneder (variasjon: 0,4 til 62,0 måneder). Kaplan-Meier-kurvene for OS og EFS er vist i figur 8 og 9.

Tabell 12: Effekteresultater i KEYNOTE-671

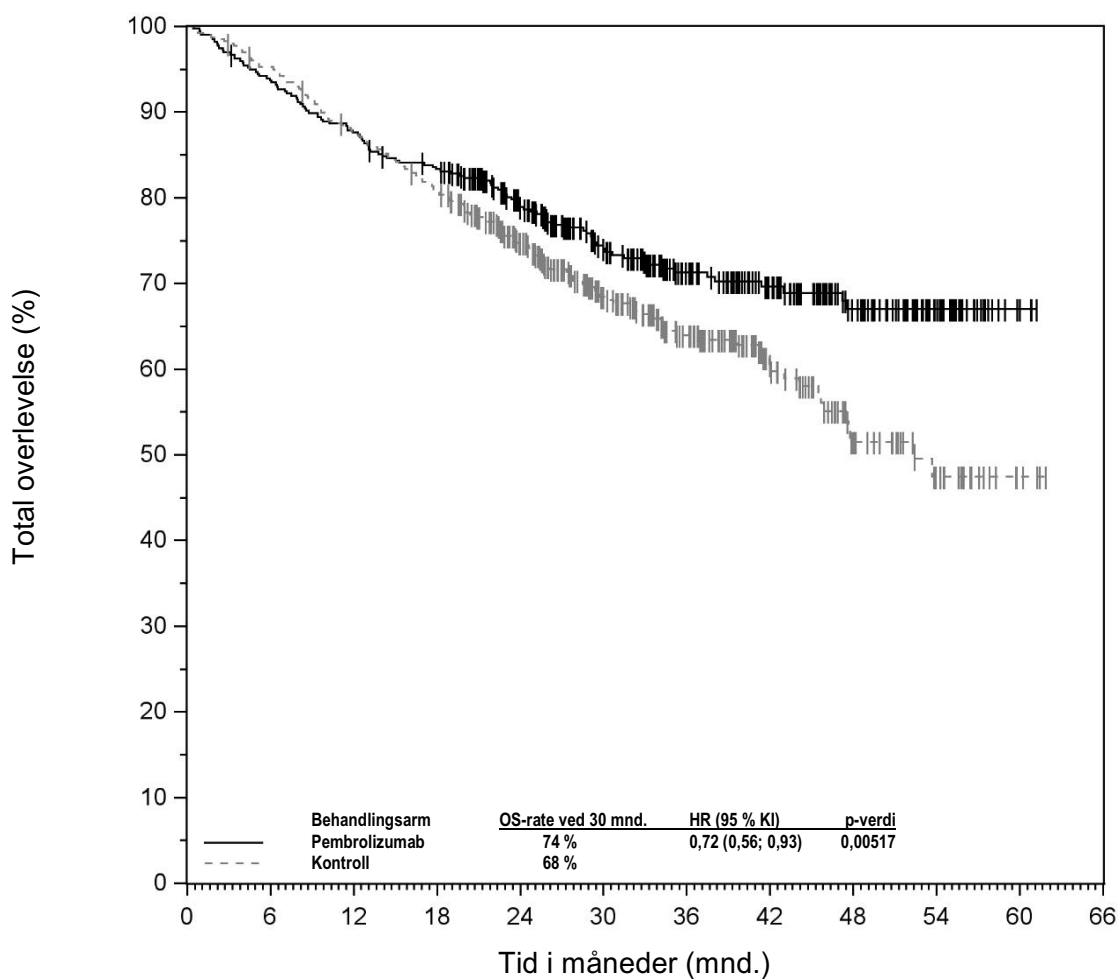
Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi/ pembrolizumab n = 397	Placebo med kjemoterapi/ placebo n = 400
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	110 (28 %)	144 (36 %)
Median i måneder* (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	52,4 (45,7; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-verdi [‡]	0,00517	
EFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	174 (44 %)	248 (62 %)
Median i måneder* (95 % KI)	47,2 (32,9; ikke nådd)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,59 (0,48; 0,72)	

* Basert på Kaplan-Meier-estimer

† Basert på Cox-regresjonsmodel med behandling som en kovariant stratifisert etter stadium, PD-L1-uttrykk i tumor, histologi og geografisk region

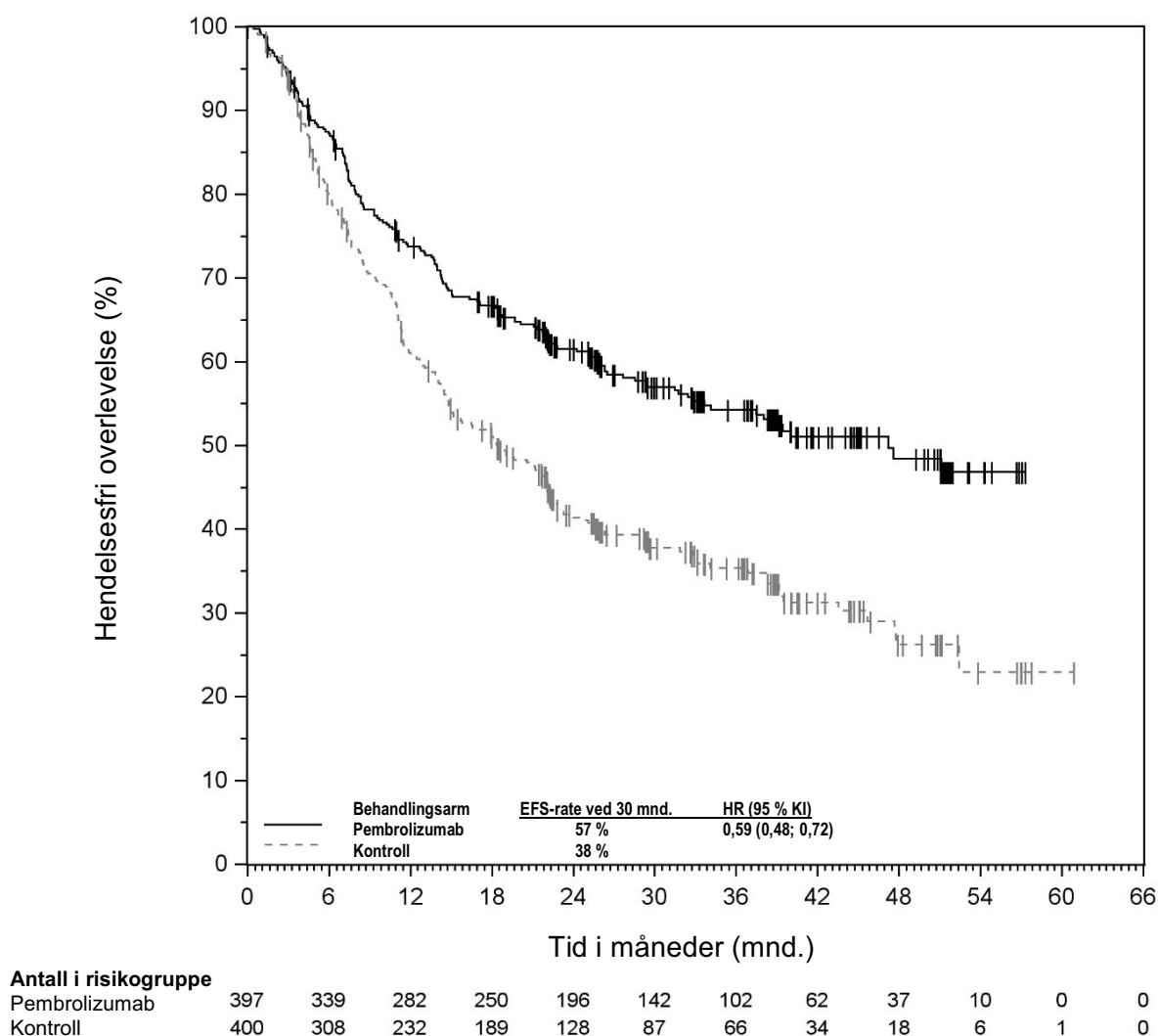
‡ Basert på stratifisert log rank test

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-671 («intent to treat» populasjon)



Antall i risikogruppe	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Pembrolizumab												
Kontroll	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-671 («intent to treat» populasjon)



En post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse ble utført i KEYNOTE-671 med pasienter som hadde PD-L1 TPS ≥ 50 % (pembrolizumab-armen [n=132; 33 %] vs. placebo-armen [n=134; 34 %]), TPS = 1 - 49 % (pembrolizumab-armen [n=127; 32 %] vs. placebo-armen [n=115; 29 %]) og TPS < 1 % (pembrolizumab-armen [n=138; 35 %] vs. placebo-armen [n=151; 38 %]). EFS HR var 0,48 (95 % KI: 0,33; 0,71) hos pasienter med TPS ≥ 50 %, 0,52 (95 % KI: 0,36; 0,73) hos pasienter med TPS = 1 - 49 % og 0,75 (95 % KI: 0,56; 1,01) hos pasienter med TPS < 1 %. OS HR var 0,55 (95 % KI: 0,33; 0,92) hos pasienter med TPS ≥ 50 %, 0,69 (95 % KI: 0,44; 1,07) hos pasienter med TPS = 1 - 49 % og 0,91 (95 % KI: 0,63; 1,32) hos pasienter med TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektert NSCLC

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-091, en randomisert, trippelblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos pasienter med NSCLC med høy risiko (stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til 7. utgave av AJCC) for tilbakefall etter fullstendig reseksjon, uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor, ingen tidligere neoadjuvant strålebehandling og/eller neoadjuvant kjemoterapi og ingen tidligere eller planlagt adjuvant strålebehandling for nåværende kreftsykdom. Testing for genomiske tumoravvik/onkogene drivere var ikke påkrevd for inkludering.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og som reflekterer pasientpopulasjonen med stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til 7. utgave av stadieinndelingssystemet: tumorstørrelse ≥ 4 cm, eller tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, eller tumorer som invaderer

torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), eller tumorer som involverer hovedbronkien < 2 cm distalt for carina men uten involvering av carina, eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt av hele lungene, eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller andre ipsilaterale lapper som primærtumoren. Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som også invaderte mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina eller med separat(e) tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Pasienter kan ha fått eller ikke fått adjuvant kjemoterapi etter anbefaling fra lege. Pasienter med autoimmun sykdom som har krevd systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått mer enn 4 sykluser med adjuvant kjemoterapi kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter stadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvant kjemoterapi (ingen adjuvant kjemoterapi vs. adjuvant kjemoterapi), PD-L1-status (TPS < 1 % [negativ] vs. TPS 1-49 % vs. TPS ≥ 50 %) og geografisk region (Vest-Europa vs. Øst-Europa vs. Asia vs. «resten av verden»). Pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg (n=590) eller placebo (n=587) intravenøst hver 3. uke.

Behandling fortsatte inntil RECIST 1.1-definert tilbakefall etter utprøvers vurdering, uakseptabel toksisitet eller i ca. 1 år (18 doser). Pasientene fikk bildediagnostikk hver 12. uke etter første dose med pembrolizumab det første året, deretter hver 6. måned i år 2 og 3, og deretter årlig inntil slutten av år 5. Etter år 5 ble bildediagnostikk utført i henhold til lokal praksis.

Av 1 177 randomiserte pasienter fikk 1 010 (86 %) adjuvant platinabasert kjemoterapi etter fullstendig reseksjon. Blant de 1 010 pasientene i KEYNOTE-091 var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (variasjon: 35 til 84), 49 % var 65 år eller eldre, 68 % menn, 77 % hvite, 18 % asiatiske og 86 % nåværende eller tidligere røykere. Henholdsvis 61 % og 39 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 eller 1. Tolv prosent hadde sykdomsstadium IB (T2a ≥ 4 cm), 57 % hadde stadium II og 31 % hadde stadium IIIA. Trettini prosent hadde tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) < 1 % [negativ], 33 % hadde TPS 1-49 %, 28 % hadde TPS ≥ 50 %. Syv prosent hadde kjente EGFR-mutasjoner, 38 % var uten EGFR-mutasjoner og hos 56 % var EGFR-mutasjonsstatus ukjent. Femtito prosent var fra Vest-Europa, 20 % fra Øst-Europa, 17 % fra Asia og 11 % fra «resten av verden».

De primære effektmålene var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøver i den totale populasjonen, og i populasjonen med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 50 % hvor DFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og dato for første tilbakefall (lokalt, regionalt, fjernmetastase), en sekundær kreftsykdom eller død. De sekundære effektmålene var DFS vurdert av utprøver i populasjonen med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 1 %, og OS i den totale populasjonen og i populasjoner med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 50 % og TPS ≥ 1 %.

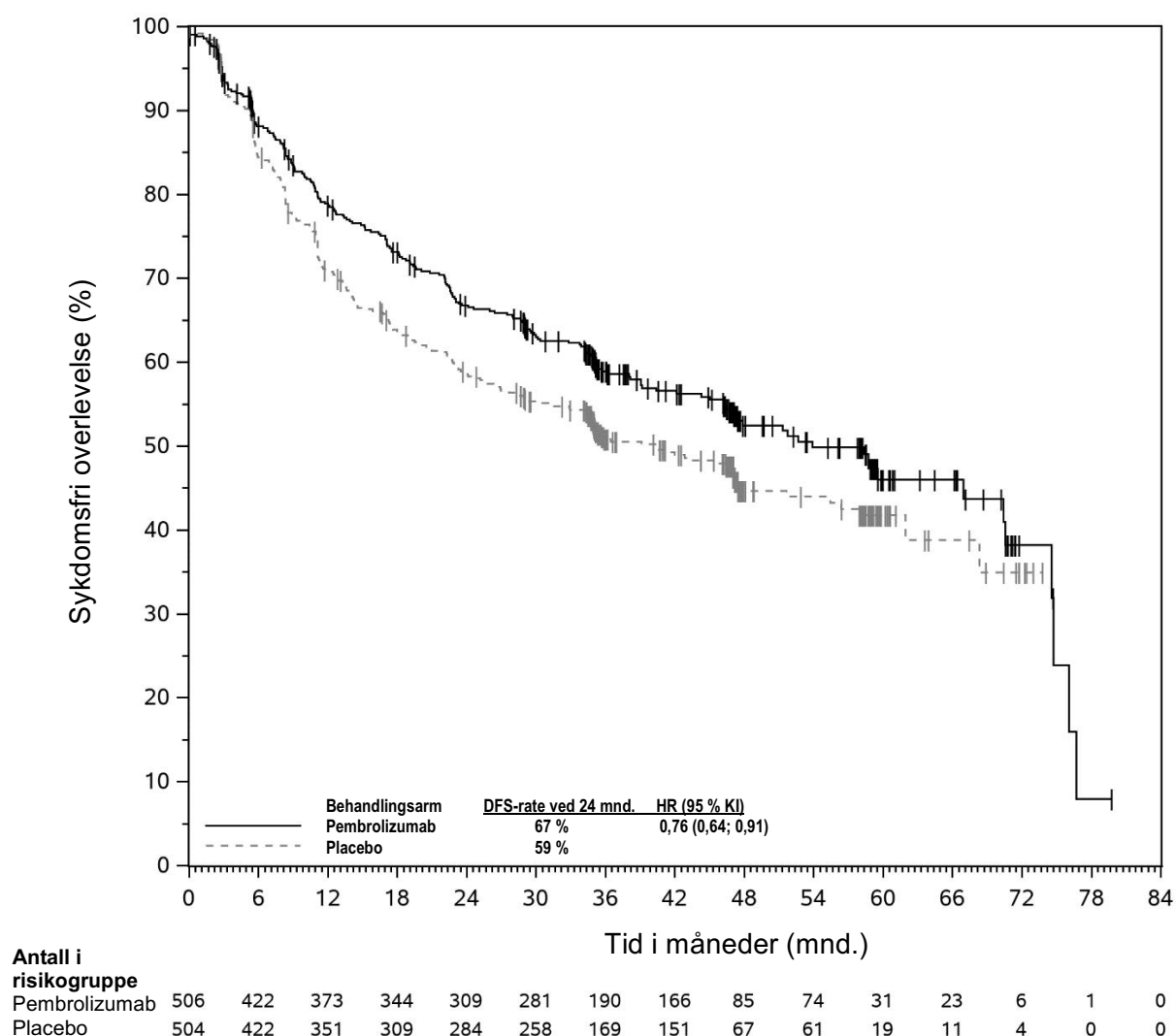
Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DFS i den totale populasjonen (HR = 0,76 [95 % KI: 0,63, 0,91; p = 0,0014]) ved en pre-spesifisert interimanalyse med en median oppfølgingstid på 32,4 måneder (variasjon: 0,6 til 68 måneder) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med pasienter randomisert til placebo-armen. Tabell 13 og figur 10 oppsummerer effektresultatene hos pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi ved den avsluttende DFS-analysen utført med en median oppfølgingstid på 46,7 måneder (variasjon: 0,6 til 84,2). Ved tidspunktet for denne analysen var OS resultatene ennå ikke modne med kun 58 % av pre-spesifiserte OS-hendelser i den totale populasjonen. En eksplorativ OS-analyse antydte en tendens i favør av pembrolizumab sammenlignet med placebo med en HR på 0,79 (95 % KI: 0,62, 1,01) hos pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi.

Tabell 13: Effekteresultater i KEYNOTE-091 for pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3.uke n=506	Placebo n=504
DFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	225 (44 %)	262 (52 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Median i måneder (95 % KI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Basert på den multivariate Cox-regresjonsmodellen

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-091 (for pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi)



KEYNOTE-024: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-024, en åpen, kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk med ≥ 50 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=154) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=151, inkludert pemetreksed + karboplatin, pemetreksed + cisplatin, gemcitabin + cisplatin, gemcitabin + karboplatin eller paklitaksel + karboplatin. Pasienter med

ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette utover sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og utprøver anså at pasienten fortsatt hadde klinisk effekt. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik, autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller pasienter som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter på kjemoterapi med uavhengig verifisert sykdomsprogresjon fikk muligheten til å bytte behandling («cross-over») og motta behandling med pembrolizumab.

Blant de 305 pasientene i KEYNOTE-024 var baselinekarakteristikkene: median alder 65 år (54 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 82 % hvite, 15 % asiatiske, og henholdsvis 35 % og 65 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (18 %) og ikke-plateepitel (82 %), M1 (99 %) og hjernemetastaser (9 %).

Det primære effektmålet var PFS, vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var OS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Tabell 14 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele «intent to treat» (ITT)-populasjonen. PFS- og ORR-resultatene er rapportert fra en interim-analyse med en median oppfølgingstid på 11 måneder. OS-resultatene er rapportert fra den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 25 måneder.

Tabell 14: Effekresultater i KEYNOTE-024

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=154	Kjemoterapi n=151
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-verdi†	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-verdi†	0,002	
Median i måneder (95 % KI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Komplett respons	4 %	1 %
Delvis respons	41 %	27 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med varighet ≥ 6 måneder	88 %§	59 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

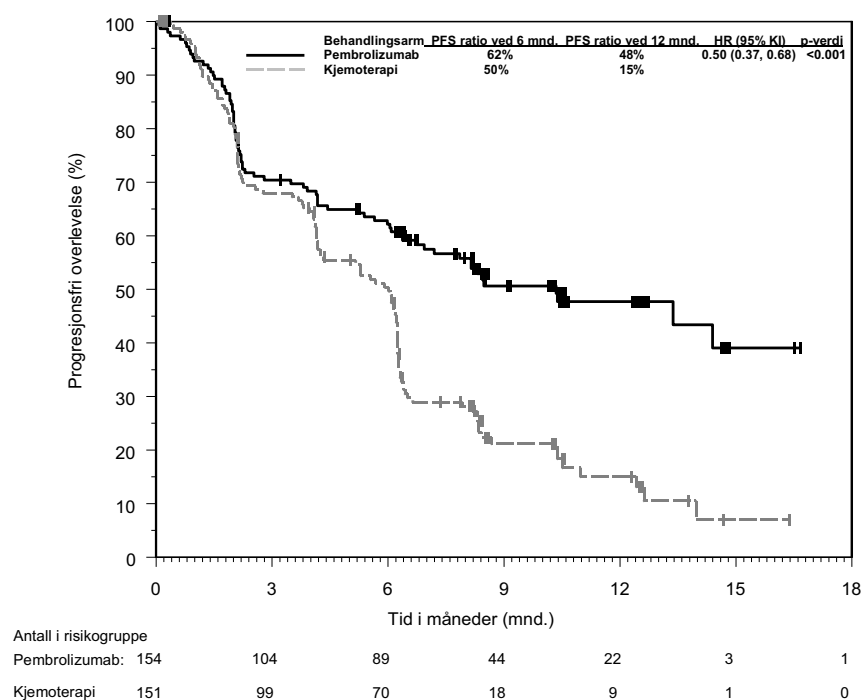
‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett- eller delvis respons

§ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 43 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

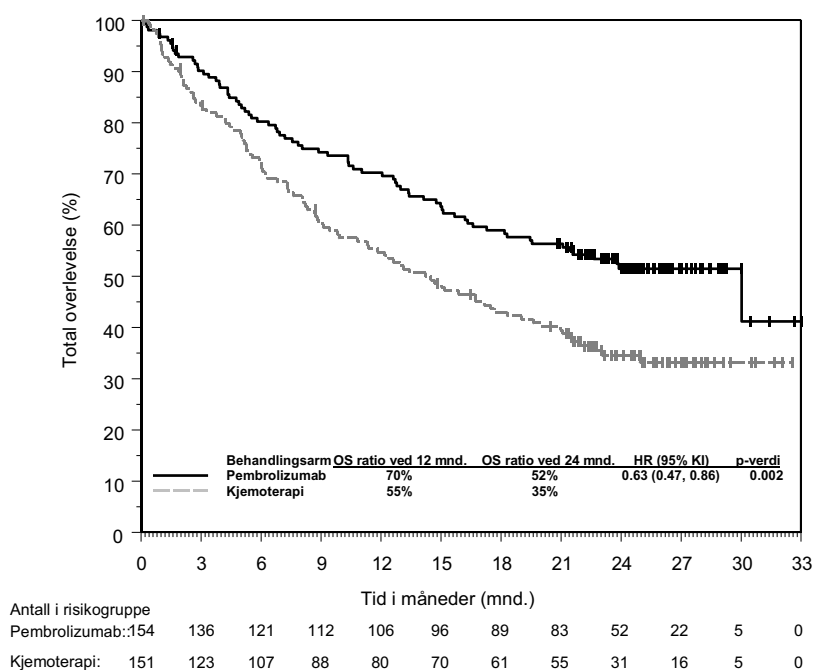
¶ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 16 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

NA = ikke tilgjengelig

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi for et lite antall pasienter som aldri har røkt, men på grunn av så få pasienter kan det ikke trekkes en endelig konklusjon ut ifra disse dataene.

KEYNOTE-042: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble også undersøkt i KEYNOTE-042, en kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Studieoppsettet tilsvarte det for KEYNOTE-024, med unntak av at pasientene hadde PD-L1-uttrykk med ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=637) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=637, inkludert pemetreksed + karboplatin eller paklitaksel + karboplatin. Pasienter med ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke de første 45 ukene, og deretter hver 12. uke.

Blant de 1 274 pasientene i KEYNOTE-042 hadde 599 (47 %) tumorer med PD-L1-uttrykk med ≥ 50 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 599 pasientene omfattet: median alder 63 år (45 % var 65 år eller eldre), 69 % menn, 63 % hvite, 32 % asiatiske, 17 % spansk- eller latinoættede, og henholdsvis 31 % og 69 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristikkene var plateepitel (37 %) og ikke-plateepitel (63 %), stadium IIIA (0,8 %), stadium IIIB (9 %), stadium IV (90 %) og behandlede hjernemetastaser (6 %).

Det primære effektmålet var OS. De sekundære effektmålene var PFS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk TPS ≥ 1 % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (HR 0,82; 95 % KI 0,71; 0,93 ved siste analyse) og hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk TPS ≥ 50 % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi. Tabell 15 oppsummerer effektmålene for populasjonen med TPS ≥ 50 % ved siste analyse, gjennomført ved median oppfølging på 15,4 måneder. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med TPS ≥ 50 % basert på siste analyse er vist i figur 13.

Tabell 15: Effektrésultatér (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) i KEYNOTE-042

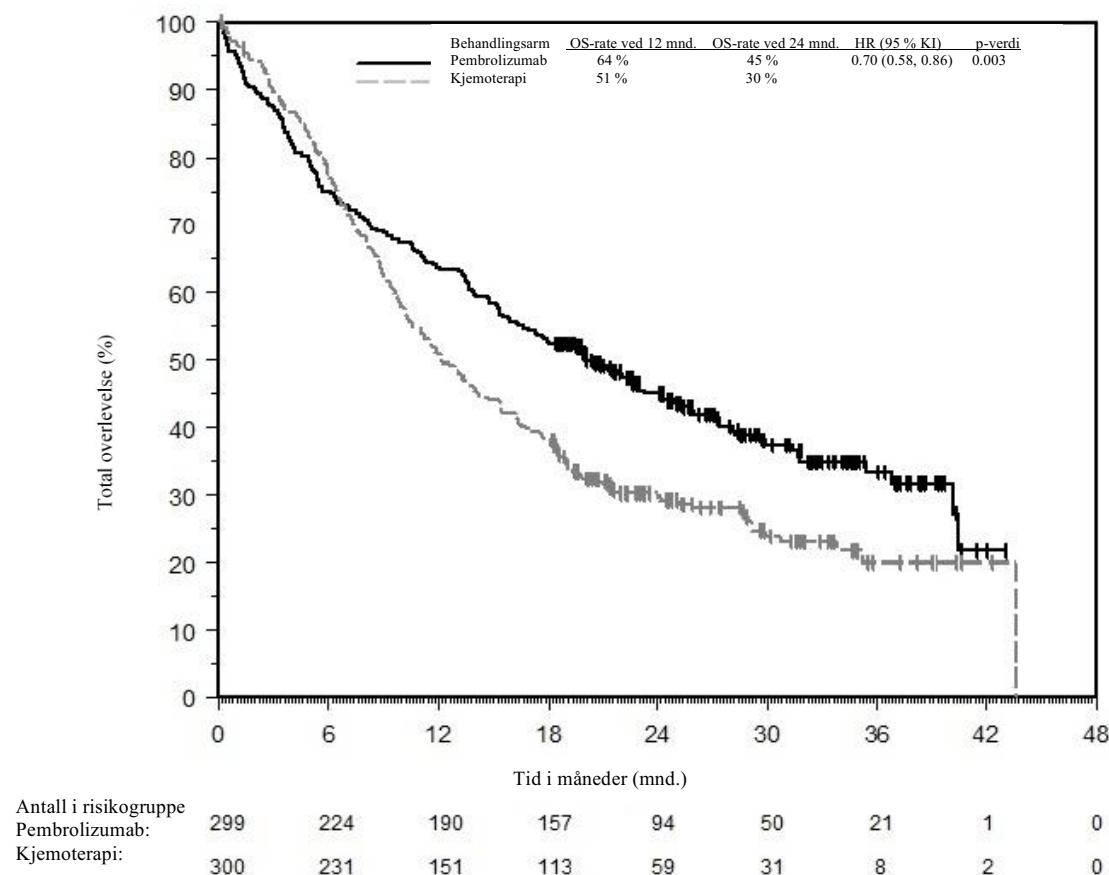
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=299	Kjemoterapi n=300
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-verdi†	0,0003	
Median i måneder (95 % KI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i måneder (95 % KI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Komplett respons	1 %	0,3 %
Delvis respons	38 %	32 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med varighet ≥ 18 måneder	57 %	34 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-042 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS $\geq 50\%$, «intent to treat»-populasjon)



Resultatene fra en post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse indikerte en trend i retning redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Dette gjaldt både i løpet av de 4 første månedene og gjennom hele behandlingstiden hos pasienter som aldri har røkt. Som følge av den eksplorative tilnærmingen i denne subgruppeanalysen, kan man imidlertid ikke trekke noen definitive konklusjoner.

KEYNOTE-189: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive ikke-plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-189, en randomisert, aktivt kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie. Hovedinklusionskriterier var metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk NSCLC og ingen EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få ett av følgende regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=410)
- Placebo med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av placebo og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=206)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab

var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon ved BICR eller utover seponering av pemetreksed, dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering. For pasienter som fullførte 24 måneders behandling eller som hadde komplett respons, kunne behandling med pembrolizumab gjenopptas ved sykdomsprogresjon og administreres i opptil ytterligere 1 år. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 6 og uke 12, og deretter hver 9. uke. Pasienter som fikk placebo pluss kjemoterapi, som opplevde uavhengig bekreftet sykdomsprogresjon, ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi.

Blant de 616 pasientene i KEYNOTE-189 var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (49 % 65 år eller eldre), 59 % menn, 94 % hvite og 3 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 56 % med ECOG funksjonstilstand på 0 eller 1, 31 % PD-L1-negative (TPS < 1 %) og 18 % med behandlede eller ubehandlede hjernemetastaser ved baseline.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 16 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 14 og 15 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 18,8 måneder.

Tabell 16: Effektnesultater i KEYNOTE-189

Endepunkt	Pembrolizumab + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=410	Placebo + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=206
OS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Komplett respons	1,2 %	0,5 %
Delvis respons	47 %	19 %
p-verdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	53 %	27 %

* Totalt 113 pasienter (57 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen kryssset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

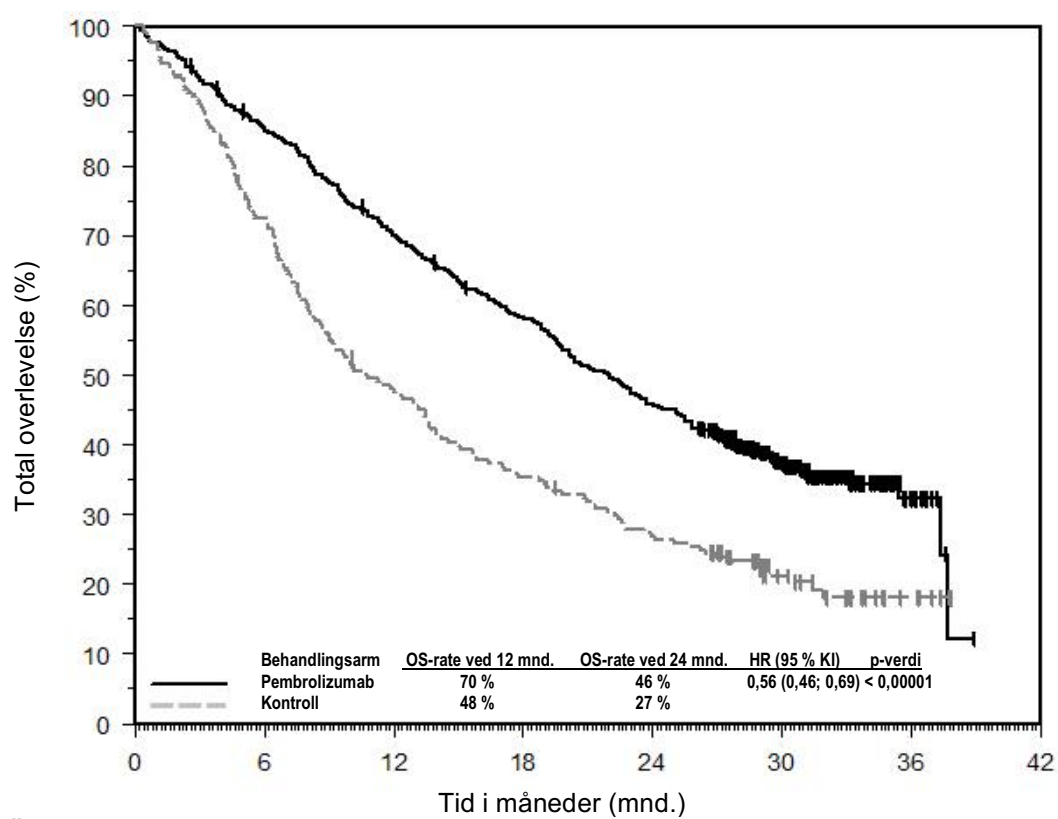
[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter PD-L1-status, platinabasert kjemoterapi og røykestatus

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

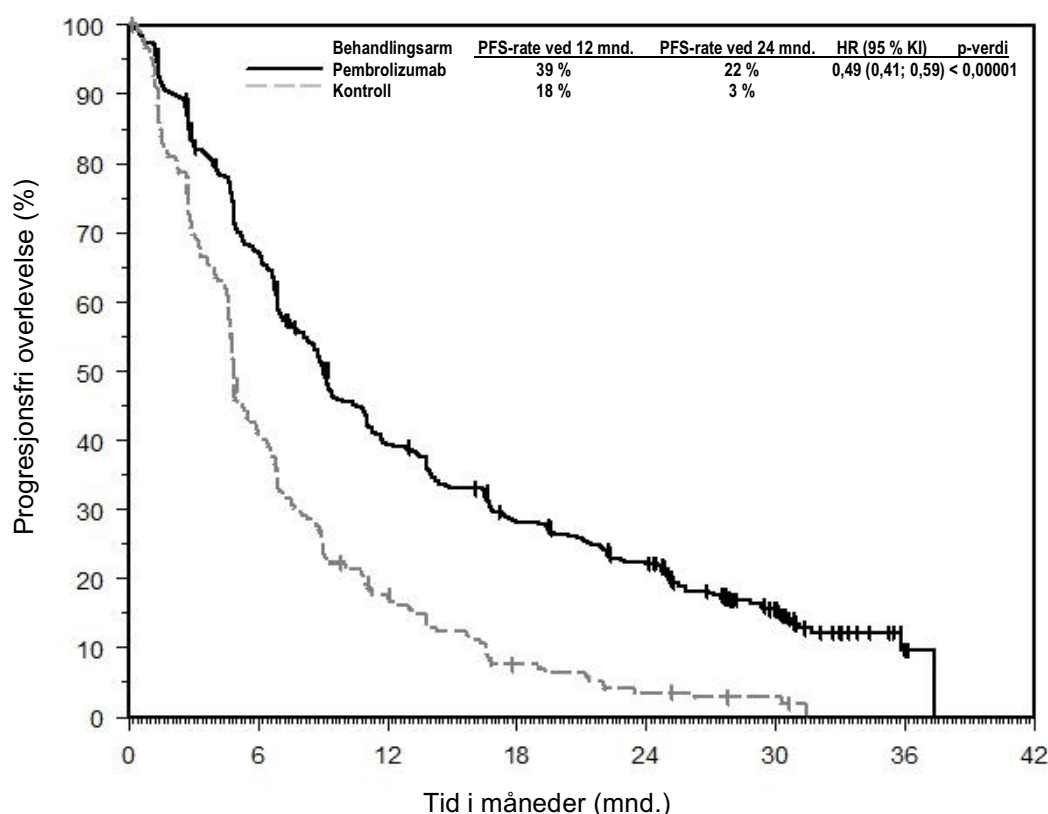
Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



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

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-189 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab kombinasjon: n=127 (31 %) vs. kjemoterapi: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab kombinasjon: n=128 (31 %) vs. kjemoterapi: n=58 (28 %)] eller ≥ 50 % [pembrolizumab kombinasjon: n=132 (32 %) vs. kjemoterapi: n=70 (34 %)] (se tabell 17).

Tabell 17: Effekteresultater etter PD-L1-ekspresjon i KEYNOTE-189*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 til 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio† (95 % KI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard-ratio† (95 % KI)	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 %

* Basert på endelig analyse

† Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 57 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-189-studien (35 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 22 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=1,54 [95 % KI 0,76; 3,14] for OS og HR=1,12 [95 % KI 0,56; 2,22] for PFS for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-407: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ble undersøkt i KEYNOTE-407, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Hovedinklusjonskriteriene var metastatisk plateepitel NSCLC, uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor, og ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk sykdom. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS < 1 % [negative] vs. TPS ≥ 1 %), utprøvers valg av paklitaksel eller nab-paklitaksel, og geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, og paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke. Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1.
- Placebo og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser og paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av placebo 200 mg hver 3. uke.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering.

Pasienter i placebo-armen ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi ved sykdomsprogresjon.

Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke ut uke 18, og hver 9. uke ut uke 45 og deretter hver 12. uke.

Totalt 559 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 65 år (variasjon: 29 til 88), 55 % 65 år eller eldre, 81 % menn, 77 % hvite, ECOG funksjonstilstand på 0 (29 %) og 1 (71 %) og 8 % med behandlede hjernemetastaser ved baseline. Trettifem prosent (35 %) hadde tumor med PD-L1-uttrykk TPS < 1 % [negative], 19 % var øst-asiatiske og 60 % fikk paklitaksel.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 18 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 16 og 17 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 14,3 måneder.

Tabell 18: Effekresultater i KEYNOTE-407

Endepunkt	Pembrolizumab karboplatin paklitaksel/nab- palitaksel n=278	Placebo karboplatin paklitaksel/nab- paklitaksel n=281
OS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	168 (60 %)	197 (70 %)
Median i måneder (95 % KI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-verdi [‡]	0,0006	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	217 (78 %)	252 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Komplett respons	2,2 %	3,2 %
Delvis respons	60 %	35 %
p-verdi [§]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med varighet ≥ 12 måneder [¶]	38 %	25 %

* Totalt 138 pasienter (51 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen krysset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

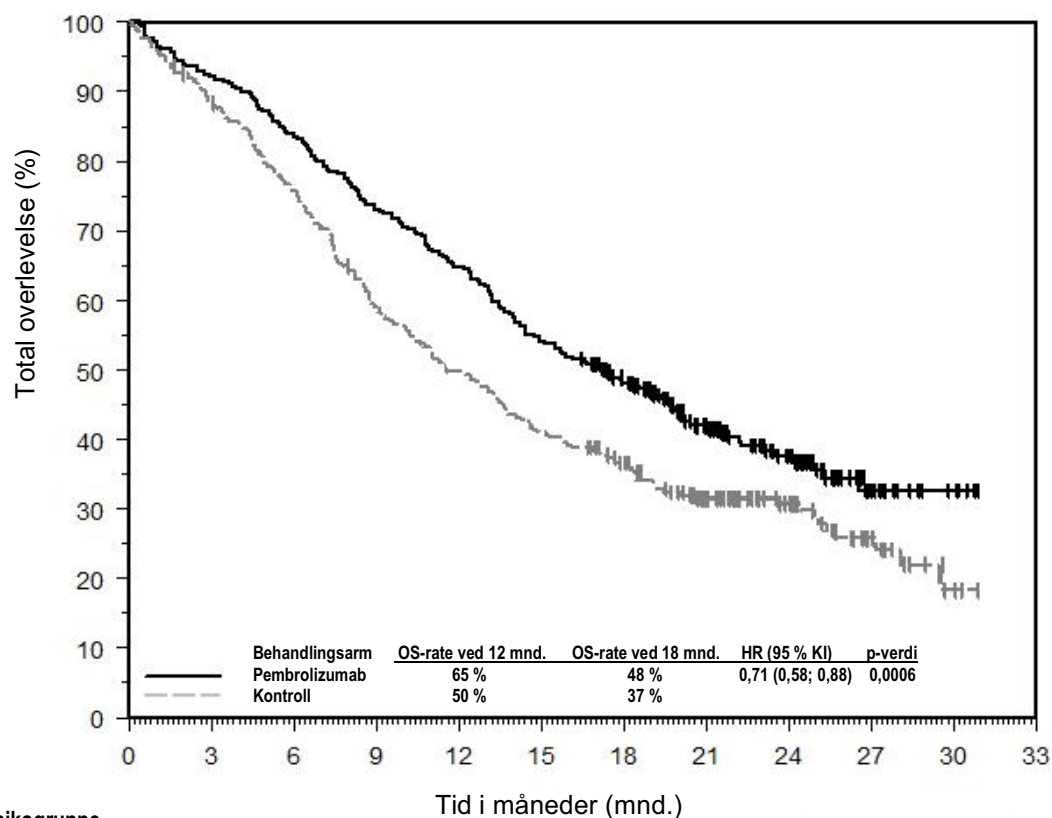
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på Miettinen og Nurminens metode

[¶] Basert på Kaplan-Meier-estimat

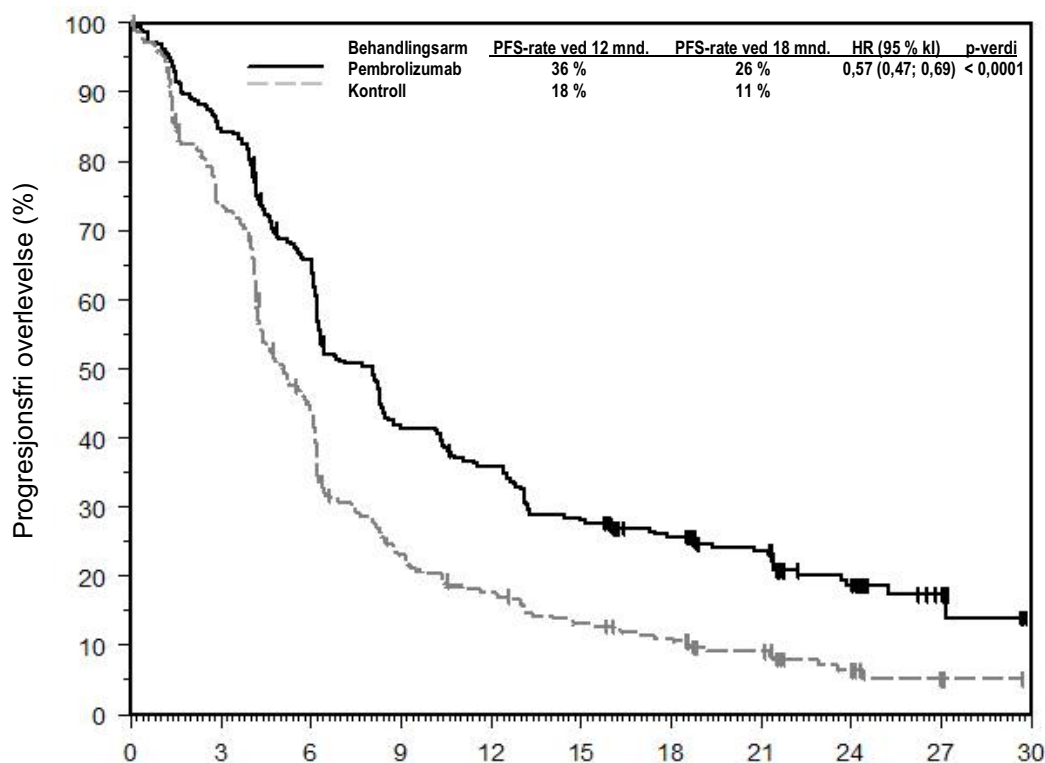
Figur 16: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe

	Tid i måneder (mnd.)											
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe					Tid i måneder (mnd.)							
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0	
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0	

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-407 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=95 (34 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=99 (35 %)], TPS 1 % til 49 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=103 (37 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=104 (37 %)] eller TPS ≥ 50 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=73 (26 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=73 (26 %)] (se tabell 19).

Tabell 19: Effekteresultater etter PD-L1-ekspresjon i KEYNOTE-407*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 to 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	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 %

* Basert på endelig analyse

[†] Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 65 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-407-studien (34 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 31 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=0,81 [95 % KI 0,43; 1,55] for OS, en HR=0,61 [95 % KI 0,34; 1,09] for PFS og en ORR på 62 % og 45 % for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-010: Kontrollert studie med NSCLC-pasienter tidligere behandlet med kjemoterapi

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert NSCLC ble undersøkt i KEYNOTE-010, en åpen, kontrollert multisenterstudie hos pasienter tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk på ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasienter med EGFR-aktivert mutasjon eller ALK-translokasjon hadde også sykdomsprogresjon ved godkjent behandling for disse mutasjonene før de ble behandlet med pembrolizumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=344) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=346) hver 3. uke eller docetaxel ved dosen 75 mg/m² hver 3. uke (n=343) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Baselinekarakteristikken for denne populasjonen inkluderte: median alder 63 år (42 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 72 % hvite, 21 % asiatiske, og henholdsvis 34 % og 66 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (21 %) og ikke-plateepitel (70 %), stadium IIIA (2 %), stadium IIIB (7 %), stadium IV (91 %), stabile hjernemetastaser (15 %) og tilfeller av mutasjon var EGFR (8 %) eller ALK (1 %). Tidligere behandling inkluderte platinabasert dublett kjemoterapiregime (100 %), der pasienter fikk en (69 %), eller to eller flere (29 %) tidligere behandlinger.

De primære effektmålene var OS og PFS, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 20 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele populasjonen (TPS ≥ 1 %) og for pasientene med TPS ≥ 50 %, og figur 18 viser Kaplan-Meier-kurven for OS (TPS ≥ 1 %), basert på en avsluttende analyse med median oppfølgingstid på 42,6 måneder.

Tabell 20: Respons på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke hos tidligere behandlede pasienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke
TPS ≥ 1 %			
Antall pasienter	344	346	343
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-verdi†	0,00128	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS‡			
Antall (%) pasienter med hendelser	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-verdi†	0,065	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiv responsrate‡			
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Komplett respons	2 %	3 %	0 %
Delvis respons	18 %	18 %	9 %
Responsvarighet‡,§			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pågående¶	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Antall pasienter	139	151	152
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS‡			
Antall (%) pasienter med hendelser	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiv responsrate‡			
ORR % (95 % KI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Komplett respons	4 %	4 %	0 %
Delvis respons	27 %	28 %	9 %
Responsvarighet‡,§			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pågående¶	55 %	47 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med docetaxel) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

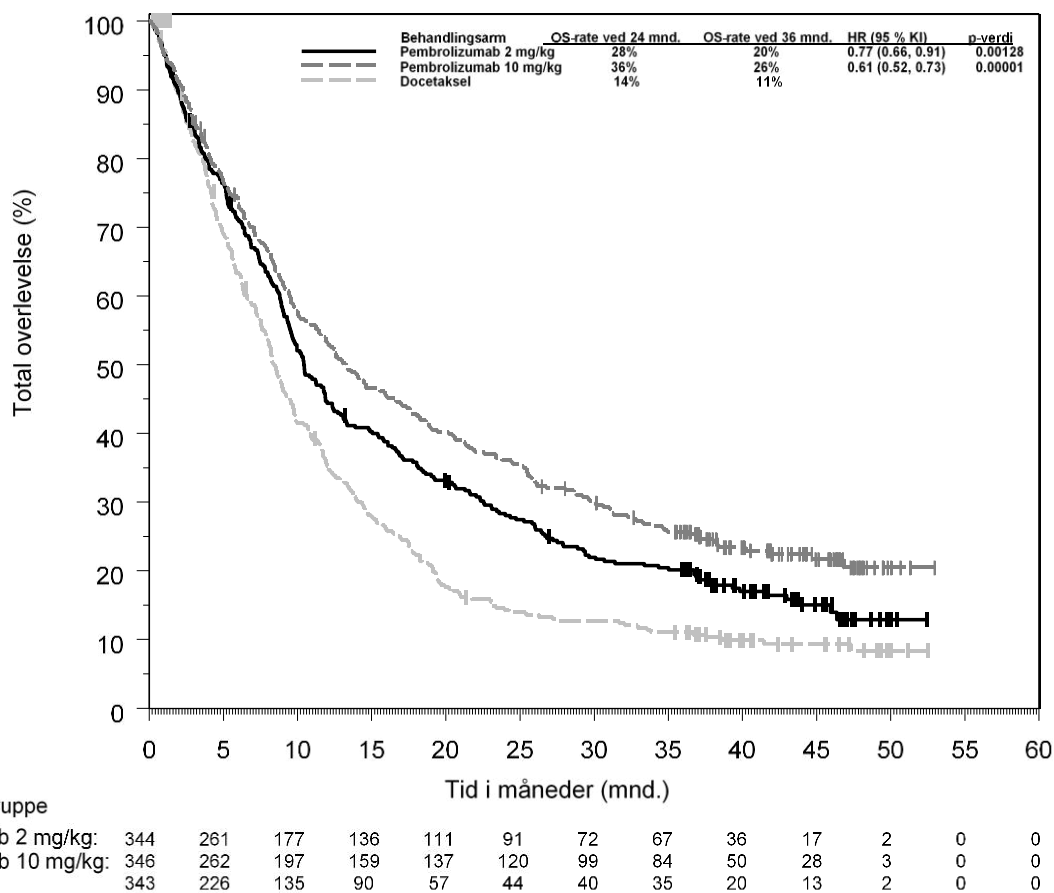
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

§ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

¶ Pågående respons inkluderer alle respondere som ved analysetidspunktet var i live, progresjonsfrie, ikke initiert behandling med nye kreftlegemidler og ikke blitt definert som utilgjengelige for oppfølging.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-010 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS $\geq 1\%$, «intent to treat»-populasjon)



Effektresultatene var tilsvarende for behandlingsarmene pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt og 10 mg/kg kroppsvekt. Effektresultatene for OS var konsistente uavhengig av alder på tumorprøven (ny vs. arkivert) basert på sammenligning mellom gruppene.

I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med docetaxel for pasienter som aldri har røkt eller pasienter med tumor med EGFR-aktiverende mutasjoner som har fått minst en platinabasert kjemoterapi og en tyrosinkinasehemmer. På grunn av det lave antall pasienter kan det imidlertid ikke trekkes en definitiv konklusjon fra disse dataene.

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab hos pasienter med tumorer som ikke uttrykker PD-L1 har ikke blitt fastslått.

Malignt pleuralt mesoteliom

KEYNOTE-483: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling hos pasienter med ubehandlet, inoperabelt avansert eller metastatisk malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-483, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie.

Hovedinklusionskriterier var inoperabelt avansert eller metastatisk MPM med ingen tidligere systemisk behandling for avansert/metastatisk sykdom. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 3 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter histologisk subgruppe (epiteloid vs. ikke-epiteloid). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer, alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 6 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=222). Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1.
- Pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 6 sykluser (n=218).

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver i henhold til modifisert RECIST 1.1 for mesoteliom (mRECIST), uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke i 18 uker, deretter hver 12. uke.

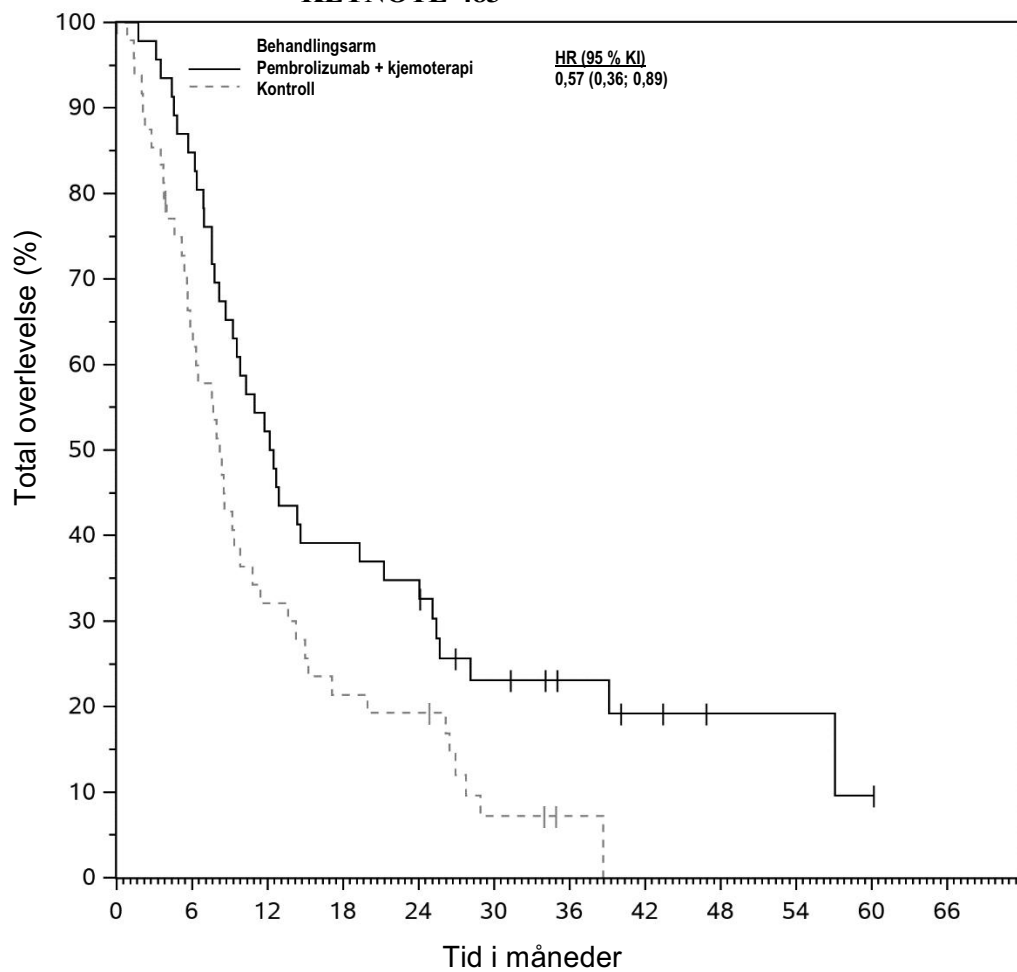
Blant de 95 pasientene med ikke-epiteloid histologi i KEYNOTE-483 var baselinekarakteristikkene: median alder 71 år (variasjon: 48-85 år), 76 % var 65 år eller eldre, 83 % menn, 85 % hvite, 15 % ikke rapportert eller ukjent, 1 % spansk- eller latinoættede og henholdsvis 44 % og 56 % hadde ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1.

Det primære effektmålet var OS. Ytterligere effektmål var PFS, ORR og DoR vurdert ved BICR ved bruk av mRECIST. I den totale populasjonen viste studien statistisk signifikant forbedring i OS [HR 0,79; 95 % KI 0,64, 0,98; p-verdi 0,0162] og PFS [HR 0,80; 95 % KI 0,65, 0,99; p-verdi 0,0194] ved den avsluttende analysen og i ORR [52 % (95 % KI 45, 59) vs. 29 % (95 % KI 23, 35); p-verdi < 0,00001] ved interimanalysen hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med pasienter randomisert til kun kjemoterapi. Tabell 21 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 19 og 20 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den avsluttende analysen med median oppfølgingstid på 9,8 måneder (variasjon: 0,9 til 60,3 måneder) hos pasienter med ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.

Tabell 21: Effekteresultater i KEYNOTE-483 hos pasienter med ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi (n=46)	Pemetreksed + platinabasert kjemoterapi (n=49)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	37 (80 %)	44 (90 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Median i måneder† (95 % KI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	36 (78 %)	38 (78 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Median i måneder† (95 % KI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)‡	41 % (27; 57)	6 % (1; 17)
Responsvarighet†		
Median i måneder (variasjon)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Basert på Cox regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant † Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data ‡ Basert på eksakt metode for binomiale data		

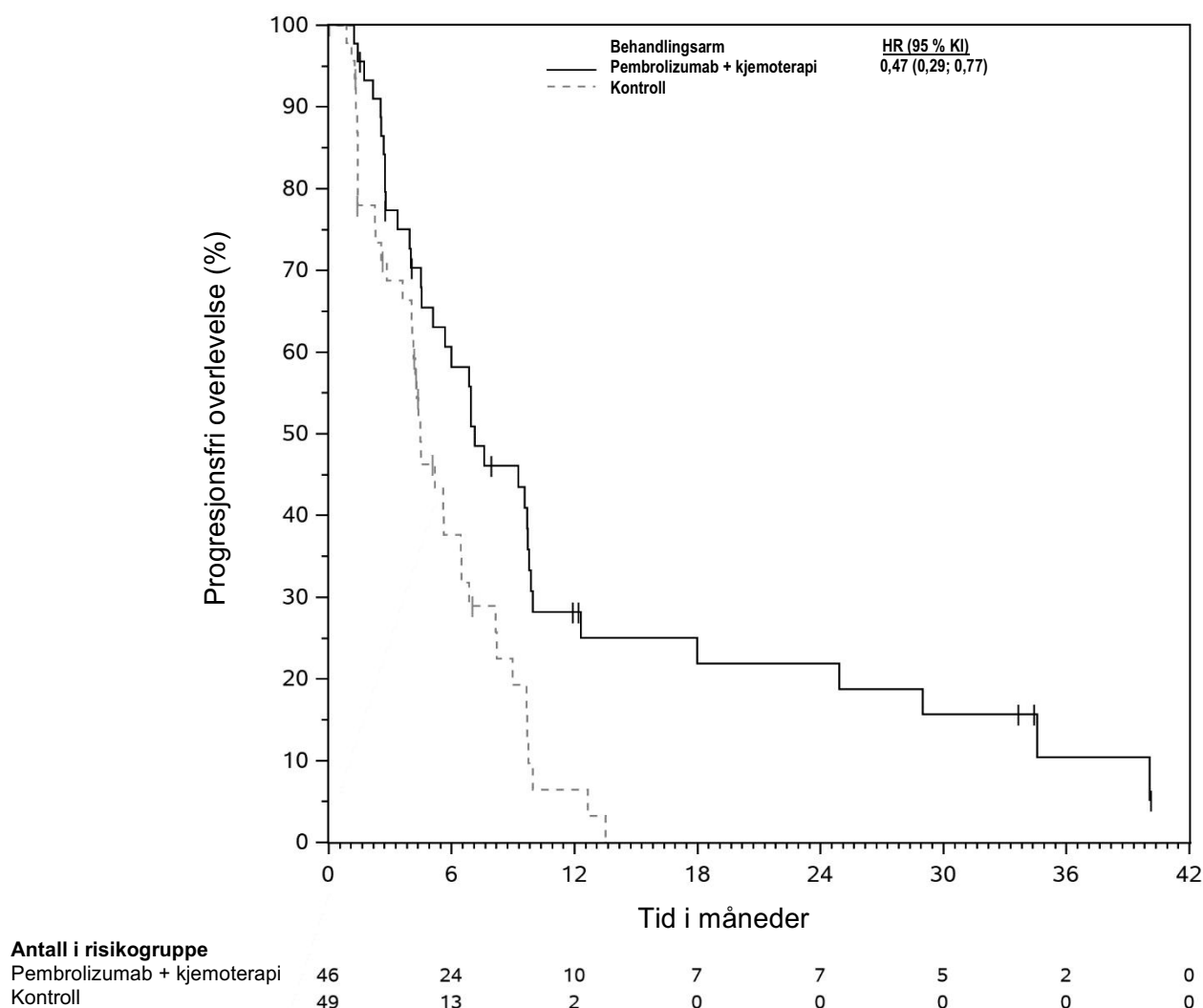
Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med ikke-epiteloid MPM i KEYNOTE-483



Antall i risikogruppe

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

Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med ikke-epiteloid MPM i KEYNOTE-483



Klassisk Hodgkins lymfom

KEYNOTE-204: Kontrollert studie hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-204, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie utført hos 304 pasienter med residiverende eller refraktær cHL. Pasienter med aktiv, ikke-infeksiøs pneumonitt, en allogene HSCT innenfor de siste 5 år (eller > 5 år, men med symptomer på GVHD), aktiv autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller en aktiv infeksjon som krevde systemisk behandling, var ikke aktuelle for studien. Randomisering ble stratifisert ut ifra tidligere ASCT (ja vs. nei.) og sykdomsstatus etter førstelinjebehandling (primær refraktær vs. residiverende mindre enn 12 måneder etter fullført behandling vs. residiverende 12 måneder eller mer etter fullført behandling). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke
- Brentuximabvedotin (BV) 1,8 mg/kg kroppsvikt intravenøst hver 3. uke.

Pasientene fikk pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Begrensede data er for tiden tilgjengelig på responsvarighet etter seponering av pembrolizumab ved syklus 35. Respons ble vurdert hver 12. uke med første planlagte vurdering etter baseline ved uke 12.

Blant de 304 pasientene i KEYNOTE-204, er det en undergruppe bestående av 112 pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert og en undergruppe med 137 pasienter som mislyktes med 2 eller flere tidligere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT på tidspunktet for inkludering. Baselinekarakteristikkene for disse 249 pasientene var: median alder 34 år (11 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 80 % hvite, 7 % asiatiske og henholdsvis 58 % og 41 % med EOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Omtrent 30 % var refraktære til førstelinjekjemoterapi og ~45 % hadde tidligere mottatt ASCT. Nodulær sklerose var den mest representerte histologiske cHL-undergruppen (~81 %) og «bulky disease», B-symptomer og benmargsinvolvering ble uttrykt hos henholdsvis ca. 21 %, 28 % og 4 % av pasientene.

Det primære effektmålet var PFS og det sekundære effektmålet var ORR. Begge ble vurdert ved BICR i henhold til 2007 reviderte International Working Group (IWG)-kriterier. Det andre primære effektmålet, OS, ble ikke formelt vurdert på tidspunktet for analysen. Median oppfølgingstid for 151 pasienter behandlet med pembrolizumab var 24,9 måneder (variasjon: 1,8 til 42,0 måneder) i ITT-populasjonen. Den initiale analysen resulterte i en HR for PFS på 0,65 (95 % KI: 0,48; 0,88) med en ensidig p-verdi på 0,0027. ORR var 66 % for pembrolizumab sammenlignet med 54 % for standardbehandling med en p-verdi på 0,0225. Tabell 22 oppsummerer effektresultatene i undergruppen. Effektresultatene i denne undergruppen var konsistente med ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for denne undergruppen er vist i figur 21.

Tabell 22: Effektresultater hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204

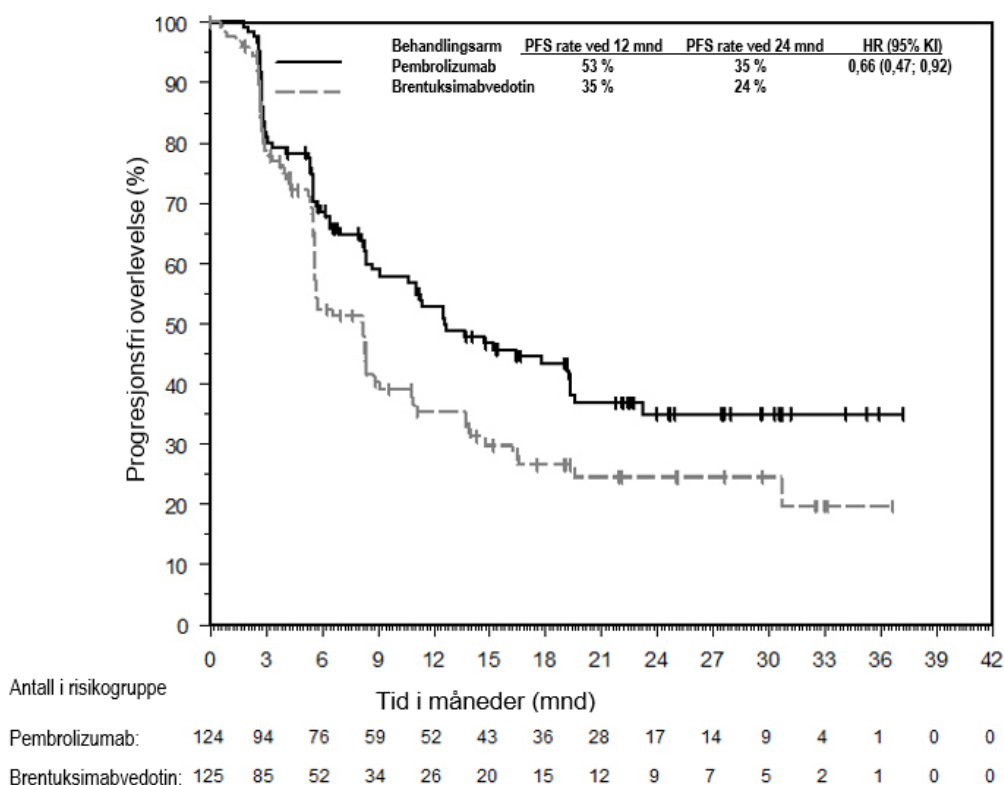
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=124	Brentuximab- vedotin 1,8 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=125
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR‡ % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett respons	27 %	22 %
Delvis respons	39 %	33 %
Stabil sykdom	12 %	23 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

‡ Basert på pasienter med best totalrespons som enten komplett eller delvis respons

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før inkludering eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Åpne studier med pasienter med residiverende eller refraktært cHL

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, to åpne multisenterstudier med behandling av 241 pasienter med cHL. Disse studiene inkluderte pasienter som opplevde behandlingssvikt med ASCT og BV, ikke var aktuelle for ASCT fordi de ikke oppnådde komplett eller delvis remisjon med lindrende kjemoterapi og fikk behandlingssvikt med BV, eller fikk behandlingssvikt med ASCT og mottok ikke BV. Fem studiedeltagere var ikke aktuelle for ASCT på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt med lindrende kjemoterapi. Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk. Pasienter med aktiv ikke-infeksiøs pneumonitt, allogen transplantasjon i løpet av de siste 5 årene (eller > 5 år, men med GVHD), aktiv autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, var ikke aktuelle for noen av studiene. Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke (n=210, KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke (n=31, KEYNOTE-013) inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon.

Blant pasientene i KEYNOTE-087 var baselinekarakteristikkene: median alder 35 år (9 % var 65 år eller eldre), 54 % menn, 88 % hvite, og henholdsvis 49 % og 51 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 4 (variasjon: 1 til 12). 81 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 34 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 61 % av pasientene hadde fått ASCT, 38 % var ikke aktuelle for transplantasjon, 17 % hadde ikke brukt brentuksimab vedotin tidligere og 37 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 81 % nodulær sklerose, 11 % blandet cellularitet, 4 % lymfocyt-rik og 2 % lymfocyt-fattig.

Blant pasientene i KEYNOTE-013 var baselinekarakteristikkene: median alder 32 år (7 % var 65 år eller eldre), 58 % menn, 94 % hvite, og henholdsvis 45 % og 55 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 5 (variasjon: 2 til 15). 84 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 35 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 74 % av pasientene hadde fått ASCT, 26 % var ikke aktuelle for transplantasjon

og 45 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 97 % nodulær sklerose og 3 % blandet cellularitet.

De primære effektmålene (ORR og CRR) ble vurdert ved BICR ved bruk av IWG 2007-kriteriene. De sekundære effektmålene var responsvarighet, PFS og OS. Vurdering av respons i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013 ble utført henholdsvis hver 12. og 8. uke, med første planlagte post-baselinevurdering ved uke 12. De viktigste effektresultatene er oppsummert i tabell 23.

Tabell 23: Effekresultater i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

Endepunkt	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke n=31
Objektiv responsrate‡		
ORR % (95 % KI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Komplett remisjon	28 %	19 %
Delvis remisjon	44 %	39 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ikke nådd (0,0+; 45,6+)¶
% med varighet ≥ 12 måneder	59 % [#]	70 % ^p
% med varighet ≥ 24 måneder	45 % ^β	---
% med varighet ≥ 60 måneder	25 % ^à	---
Tid til respons		
Median i måneder (variasjon)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	59 (28 %)	6 (19 %)
12-måneders OS-ratio	96 %	87 %
24-måneders OS-ratio	91 %	87 %
60-måneders OS-ratio	71 %	---

* Median oppfølgingstid på 62,9 måneder

† Median oppfølgingstid på 52,8 måneder

‡ Vurdert ved bruk av BICR av IWG 2007-kriteriene ved PET CT-skan

§ Basert på pasienter (n=150) med respons ved uavhengig vurdering

¶ Basert på pasienter (n=18) med respons ved uavhengig vurdering

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 62 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

^p Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 7 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

^β Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 37 pasienter med respons på 24 måneder eller lengre

^à Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 4 pasienter med respons på 60 måneder eller lengre

Effekt hos eldre pasienter

Totalt ble 46 pasienter med cHL ≥ 65 år behandlet med pembrolizumab i studiene KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Data fra disse pasientene er for begrenset til å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende effekt for denne populasjonen.

Urotelialt karsinom

KEYNOTE-A39: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling med enfortumabvedotin som førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin ble undersøkt i KEYNOTE-A39, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie, som inkluderte 886 pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, aktive CNS-metastaser, pågående sensorisk- eller motorisk nevropati ≥ grad 2 eller ukontrollert diabetes definert som hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % eller HbA1c ≥ 7 % sammen med symptomer på diabetes, pneumonitt eller andre former for interstitiell lungesykdom. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi eller pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi etter cystektomi ble inkludert i studien dersom tilbakefall var > 12 måneder

fra fullført behandling. Pasienter ble vurdert som ikke kvalifisert for cisplatin dersom de oppfylte minst ett av følgende kriterier: glomerulær filtrasjonsrate 30-59 ml/min, ECOG PS (funksjonstilstand) ≥ 2 , grad ≥ 2 hørselstap eller NYHA klasse III hjertesvikt. Pasienter randomisert til armen med gemcitabin og platinabasert kjemoterapi kunne få immunterapi som vedlikeholdsbehandling. Randomiseringen var stratifisert etter om pasientene var kvalifisert til behandling med cisplatin (kvalifisert eller ikke-kvalifisert), PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10 eller CPS < 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit) og levermetastaser (til stede eller fraværende). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; alle studielegemidlene ble administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumabvedotin 1,25 mg/kg på dag 1 and 8 i hver 21-dagers syklus.
- Gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 og utprøvers valg av cisplatin 70 mg/m² eller karboplatin (AUC 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) på dag 1 i hver 21-dagers syklus.

Behandling med pembrolizumab og enfortumabvedotin fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller, for pembrolizumab i maksimalt 35 sykluser (opptil ca. 2 år). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke i 18 måneder og deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant de 886 pasientene med urotelialt karsinom var: median alder 69 år, 77 % menn og 67 % hvite. Nittifem prosent hadde M1-sykdom og 5 % hadde M0-sykdom. Syttitre prosent hadde en primærtumor i nedre del av urinveiene og 27 % i øvre del av urinveiene. Femtifire prosent var kvalifisert for cisplatin, 58 % hadde PD-L1 CPS ≥ 10 og 72 % hadde viscerale metastaser, inkludert 22 % med levermetastaser. Tjue prosent hadde normal nyrefunksjon og henholdsvis 37 %, 41 % og 2 % var karakterisert med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nittisyv prosent hadde ECOG PS 0-1 og 3 % hadde ECOG PS 2. Åttifem prosent hadde urotelialt karsinom histologi, 2 % hadde urotelialt karsinom med annen histologi og 6 % hadde urotelialt karsinom med plateepiteldifferensiering. Trettito prosent av pasientene i armen med gemcitabin og platinabasert kjemoterapi fikk immunterapi som vedlikeholdsbehandling.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1 og OS. Sekundære effektmål var ORR og DoR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1 og tid til smerteprogresjon (TTPP).

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin sammenlignet med pasienter randomisert til gemcitabin og platinabasert kjemoterapi.

Median oppfølgingstid for 442 pasienter behandlet med pembrolizumab og enfortumabvedotin var 17,3 måneder (variasjon: 0,3 til 37,2 måneder). De viktigste effektresultatene er oppsummert i tabell 24 og figur 22 og 23.

Tabell 24: Effekteresultater i KEYNOTE-A39

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i kombinasjon med enfortumabvedotin n=442	Gemcitabin + platinabasert kjemoterapi med eller uten immunterapi som vedlikeholdsbehandling n=444
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	133 (30 %)	226 (51 %)
Median i måneder (95 % KI)	31,5 (25,4; ikke nådd)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazardratio* (95 % KI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-verdi†	< 0,00001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	223 (50 %)	307 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-verdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate‡		
ORR§ % (95 % KI)	68 % (63,1; 72,1)	44 % (39,7; 49,2)
p-verdi¶	< 0,00001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Basert på stratifisert Cox proportional hazard-regresjonsmodell

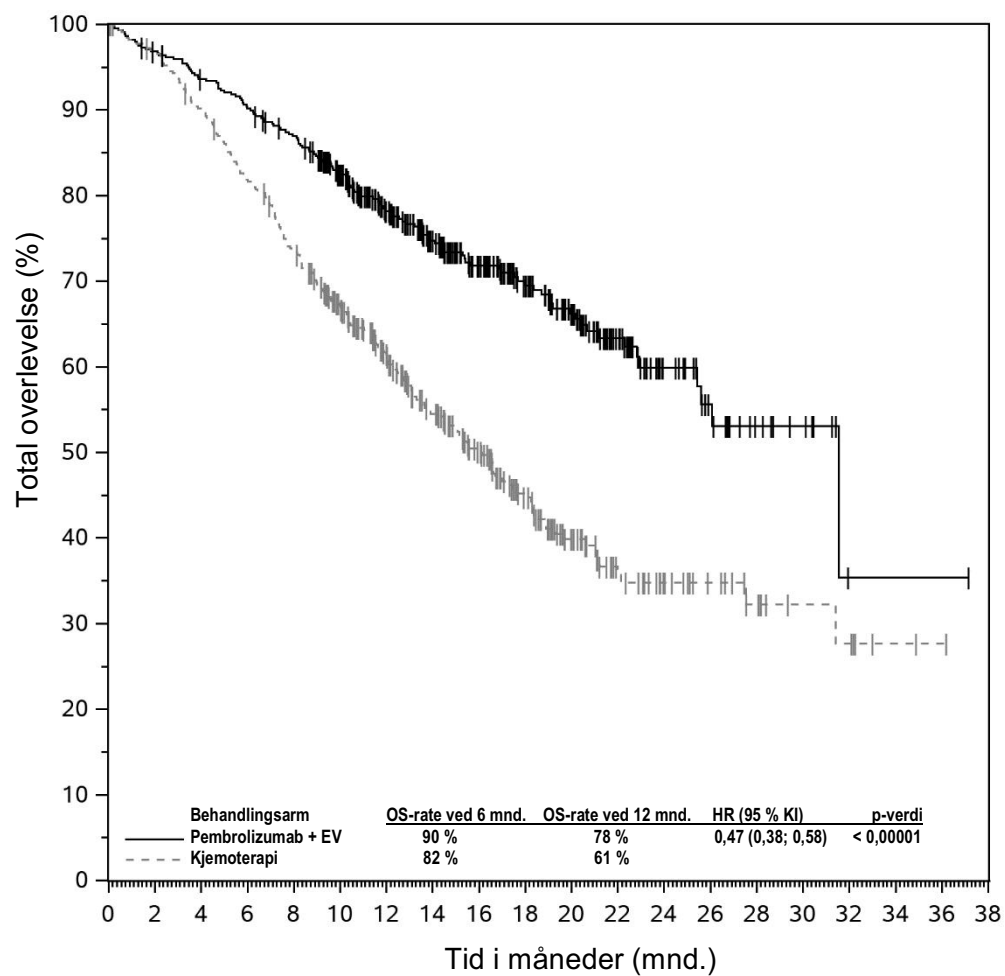
† Tosidig p-verdi basert på stratifisert log-ranktest

‡ Inkluderer kun pasienter med målbar sykdom ved baseline

§ Basert på pasienter med best totalrespons bekreftet som enten komplett eller delvis respons

¶ Tosidig p-verdi basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter PD-L1-uttrykk, cisplatin kvalifisering og levermetastaser

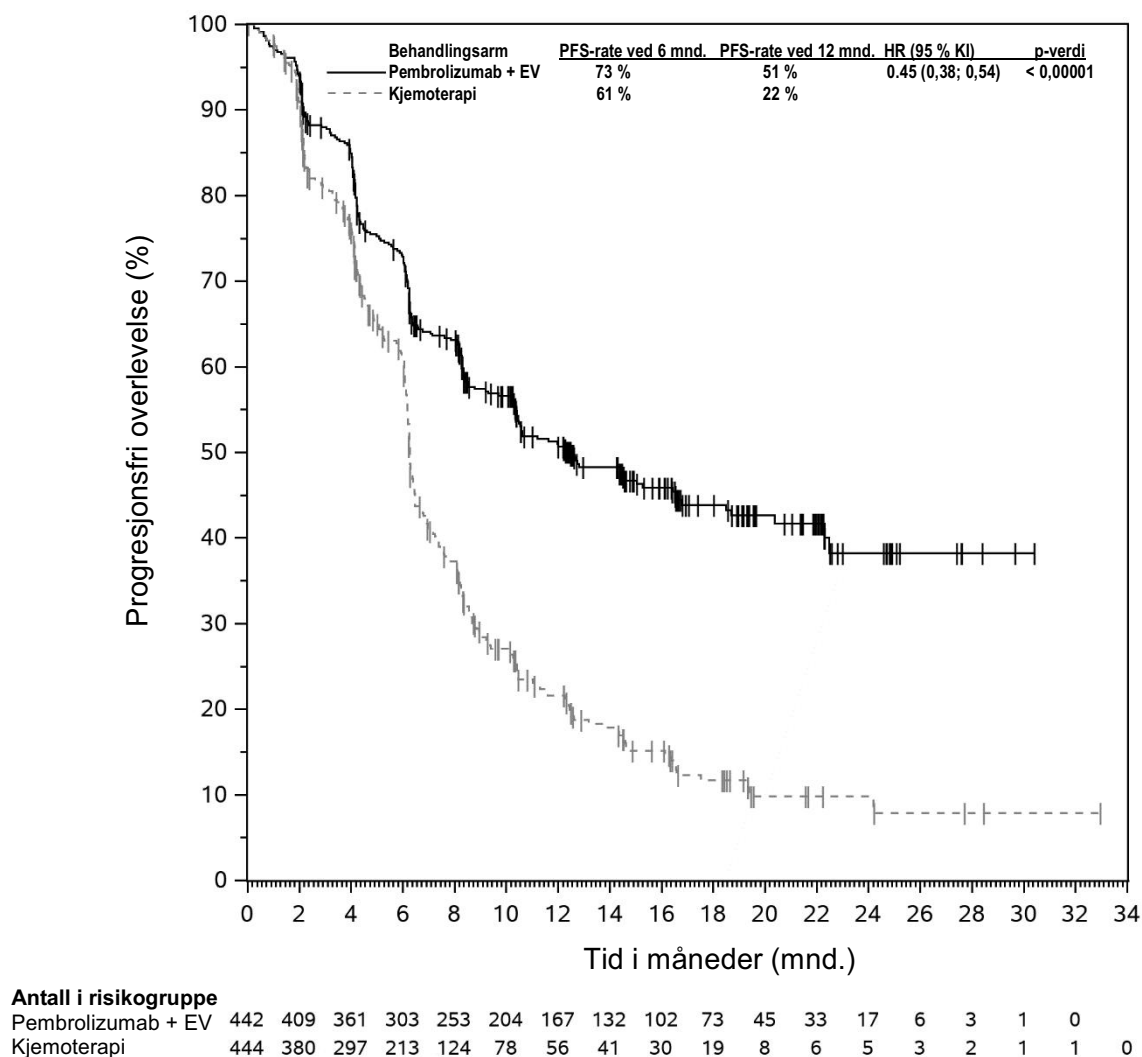
Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i KEYNOTE-A39



Antall i risikogruppe

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

Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Kontrollert studie hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-045, en åpen, randomisert (1:1), kontrollert multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter med progredierende sykdom under eller etter platinabasert kjemoterapi. Pasienter måtte ha fått platinabasert regime i første linje mot lokalavansert/metastatisk sykdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling, med tilbakefall/progresjon ≤ 12 måneder etter fullført behandling. Pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=270) eller utprøvers valg av en av følgende kjemoterapieregimer gitt intravenøst hver 3. uke (n=272): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), docetaksel 75 mg/m² (n=84) eller vinflunin 320 mg/m² (n=87). Pasienter ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon, og pasienter med flere enn 2 tidligere behandlinger med systemisk kjemoterapi mot metastatisk urotelialt karsinom. Pasienter med ECOG PS (funksjonstilstand) 2 måtte ha en hemoglobinverdi ≥ 10 g/dl, kunne ikke ha levermetastaser og måtte ha fått den siste dosen av siste forutgående kjemoterapieregime ≥ 3 måneder før inkludering. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant de 542 randomiserte pasientene i KEYNOTE-045 var: median alder 66 år (variasjon: 26 til 88), 58 % 65 år eller eldre, 74 % menn, 72 % hvite og 23 % asiatiske, 56 %

ECOG PS 1 og 1 % ECOG PS 2, 96 % M1-sykdom og 4 % M0-sykdom. Åttisyv prosent (87 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 34 % med levermetastaser. Åttiseks prosent (86 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 14 % hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene. Femten prosent (15 %) av pasientene hadde sykdomsprogresjon etter tidligere platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Tjueen prosent (21 %) hadde fått 2 tidligere systemiske regimer mot metastaser. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene var tidligere behandlet med cisplatin, 23 % med karboplatin og 1 % var behandlet med andre platinabaserte regimer.

De primære effektmålene var OS og PFS, som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1) og varighet av respons. Tabell 25 oppsummerer hovedeffektmålene for ITT-populasjonen ved den avsluttende analysen. Kaplan-Meier-kurven for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figur 24. Studien viste statistisk signifikante forbedringer i OS og ORR hos pasienter randomisert til pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom pembrolizumab og kjemoterapi med hensyn til PFS.

Tabell 25: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med kjemoterapi i KEYNOTE-045

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=270	Kjemoterapi n=272
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-verdi [†]	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antall (%) pasienter med hendelser	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-verdi [†]	0,313	
Median i måneder (95 % KI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiv responsrate[‡]		
ORR % (95 % KI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-verdi [§]	< 0,001	
Komplett respons	9 %	3 %
Delvis respons	12 %	8 %
Stabil sykdom	17 %	34 %
Responsvarighet^{‡,¶}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antall (% [#]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	46 (84 %)	8 (47 %)
Antall (% [#]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	35 (68 %)	5 (35 %)

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[†] Basert på stratifisert log-ranktest

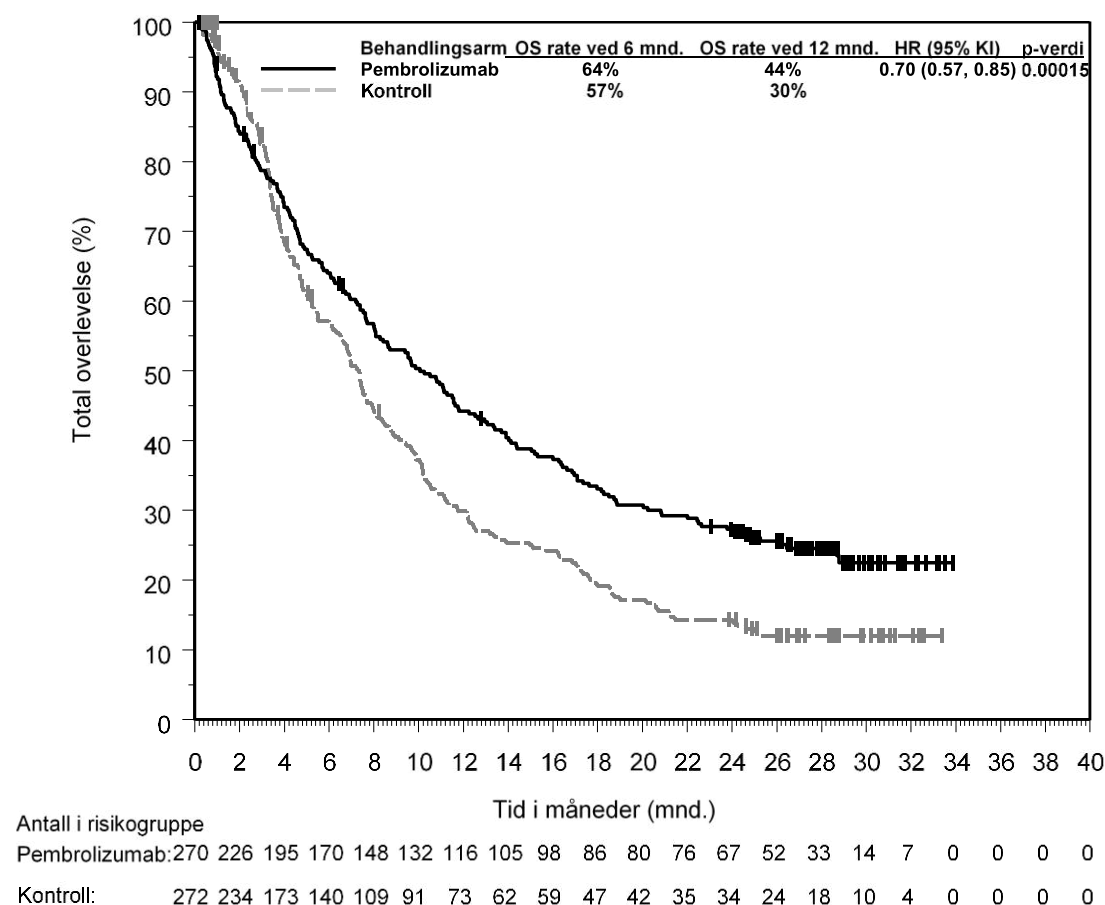
[‡] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[§] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[¶] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 24: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-045 («intent to treat»-populasjon)



En analyse ble utført i KEYNOTE-045 hos pasienter som hadde PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. kjemoterapi: n=176 (65 %)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. kjemoterapi: n=90 (33 %)] i både pembrolizumab- og kjemoterapibehandlingsarmene (se tabell 26).

Tabell 26: OS ved PD-L1-uttrykk

PD-L1-uttrykk	Pembrolizumab	Kjemoterapi	
	OS ved PD-L1-uttrykk		
	Antall (%) pasienter med hendelser*		Hazardratio [†] (95 % KI)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Basert på avsluttende analyse

† Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Pasientrapporterte utfall (PROs) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30. En forlenget tid til forverring i EORTC QLQ-C30 global helse-status/livskvalitet ble observert hos pasienter behandlet med pembrolizumab sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi (HR 0,70; 95 % KI 0,55-0,90). Over 15 uker med oppfølging hadde pasienter behandlet med pembrolizumab stabil global helse-status/livskvalitet, mens de som ble behandlet med utprøvers valg av kjemoterapi hadde en nedgang i global helse-status/livskvalitet. Disse resultatene bør tolkes i lys av det åpne studiedesignet og derfor tas med forbehold.

KEYNOTE-052: Åpen studie hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-052, en åpen multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke kunne få cisplatinbasert kjemoterapi. Pasienter fikk pembrolizumab ved en dose på 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant 370 pasienter med urotelialt karsinom som ikke kunne behandles med cisplatinbasert kjemoterapi var: median alder 74 år (82 % 65 år eller eldre), 77 % menn, 89 % hvite og 7 % asiatiske. Åttiåtte prosent (88 %) hadde M1-sykdom og 12 % hadde M0-sykdom. Åttifem prosent (85 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 21 % med levermetastaser. Årsaker til ikke å kunne inkluderes til behandling med cisplatin inkluderte: kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (50 %), ECOG PS (funksjonstilstand) 2 (32 %), ECOG PS 2 og kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (9 %) og andre (hjertesvikt klasse III, perifer nevropati grad 2 eller høyere og nedsatt hørsel grad 2 eller høyere, 9 %). Nitti prosent (90 %) av pasientene var behandlingsnaive, og 10 % hadde tidligere fått adjuvant eller neoadjuvant platinabasert kjemoterapi. Åttien prosent (81 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 19 % av pasientene hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene.

Det primære effektmålet var ORR som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var responsvarighet, PFS og OS. Tabell 27 oppsummerer hovedeffektmålene for studiepopulasjonen ved den avsluttende analysen, basert på median oppfølging av alle pasienter i 11,4 måneder (variasjon: 0,1; 41,2 måneder).

Tabell 27: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi i KEYNOTE-052

Endepunkt	n=370
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	29 % (24; 34)
Sykdomskontrollrate (DCR) [†]	47 %
Komplett respons	9 %
Delvis respons	20 %
Stabil sykdom	18 %
Responsvarighet	
Median i måneder (variasjon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med varighet ≥ 6 måneder	81 % [‡]
Tid til respons	
Median i måneder (variasjon)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i måneder (95 % KI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 måneders PFS-rate	33 %
12 måneders PFS-rate	22 %
OS	
Median i måneder (95 % KI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 måneders OS-rate	67 %
12 måneders OS-rate	47 %

* Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[†] Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

[‡] Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 84 pasienter med respons på 6 måneder eller mer

En analyse ble utført i KEYNOTE-052 hos pasienter som hadde tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS < 10 (n=251, 68 %) eller ≥ 10 (n=110, 30 %) basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (se tabell 28).

Tabell 28: ORR og OS ved PD-L1-uttrykk

Endepunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektiv responsrate*		
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Median i måneder (95 % KI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 måneders OS-rate	41 %	61 %

* BICR ved bruk av RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er en åpen, randomisert, kontrollert klinisk fase 3-studie med pembrolizumab gitt sammen med- eller uten platinabasert kombinert kjemoterapi (f.eks. enten cisplatin eller karboplatin med gemcitabin) vs. kjemoterapi som førstelinjehandling hos pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Resultater fra KEYNOTE-361 for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi viste ingen statistisk signifikant forbedring i PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 % KI: 0,65; 0,93; p=0,0033), og OS (HR 0,86; 95 % KI: 0,72; 1,02; p=0,0407) vs. kjemoterapi gitt alene. Per predefinert hierarkisk testrekkefølge kunne ingen formelle tester av statistisk signifikans for pembrolizumab versus kjemoterapi utføres. De viktigste effektresultatene ved monoterapi av pembrolizumab hos pasienter hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av

kjemoterapi fremfor cisplatin, samsvarte med KEYNOTE-052-resultatene. Effekresultatene hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 var like som for den totale populasjonen hvor karboplatin ble valgt som kjemoterapi. Se tabell 29 og figur 25 og 26.

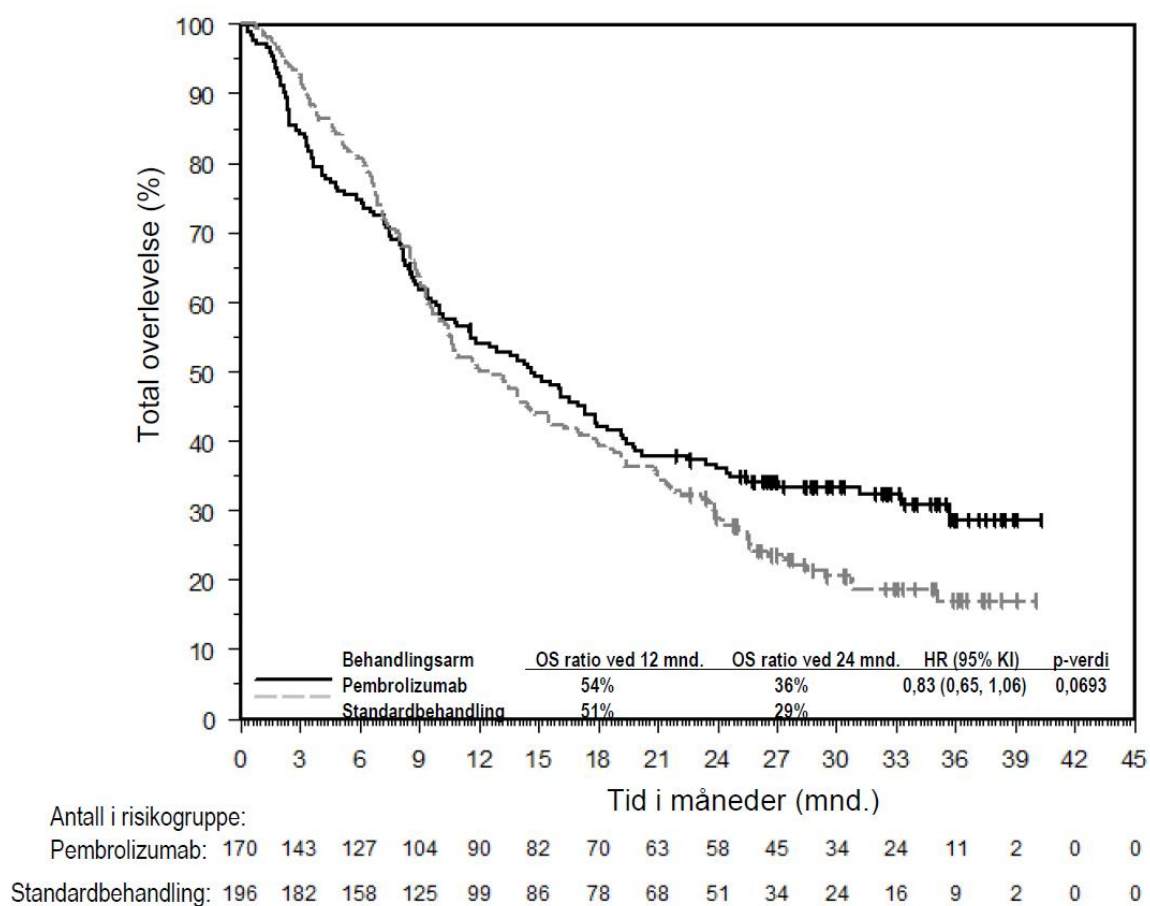
Tabell 29: Respons av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller kjemoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av kjemoterapi fremfor cisplatin i KEYNOTE-361

Endepunkt	Pembrolizumab n=170	Kjemoterapi n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kjemoterapi CPS ≥ 10 n=89
Objektiv responsrate*				
ORR % (95 % KI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Komplett respons	10 %	11 %	12 %	18 %
Delvis respons	18 %	31 %	18 %	28 %
Responsvarighet*				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	Ikke nådd (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% med variasjon ≥ 12 måneder [†]	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 måneders PFS- rate	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Median i måneder (95 % KI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 måneders OS-rate	54 %	51 %	57 %	54 %

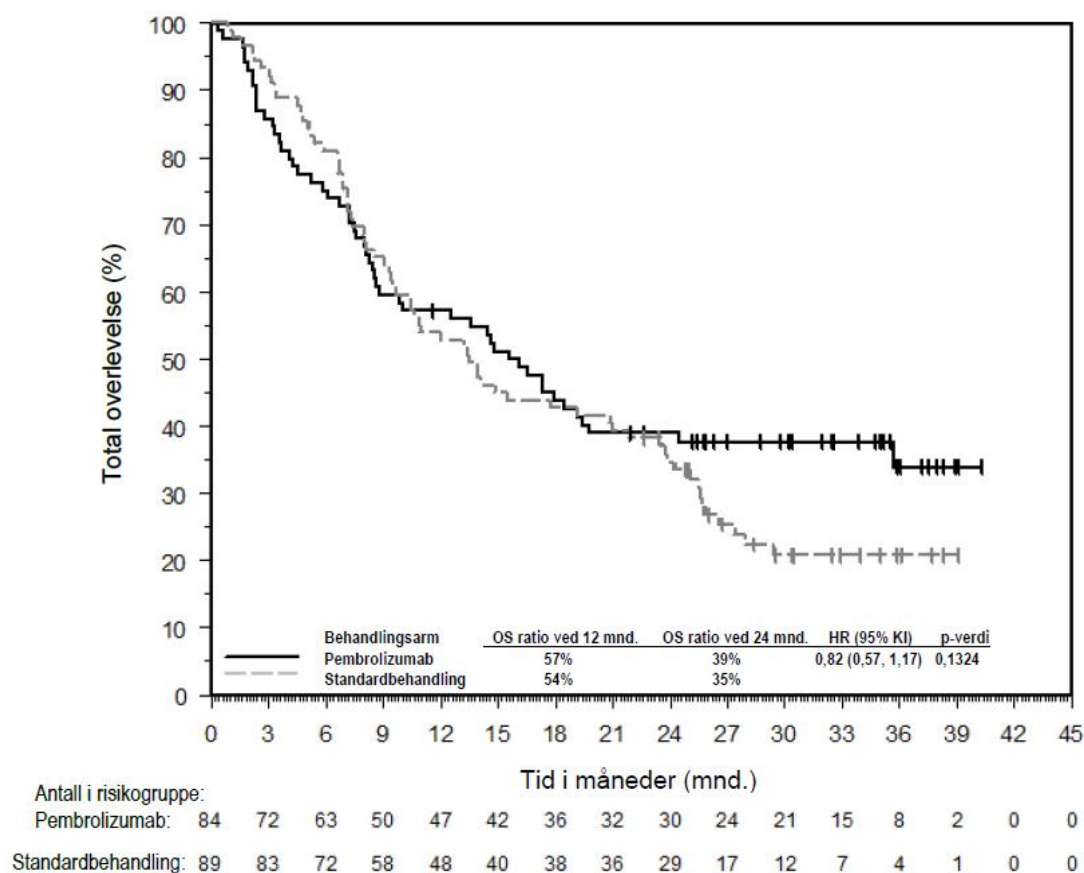
* Vurdert av BICR ved bruk av RECIST 1.1

[†] Basert på Kaplan-Meier-estimer

Figur 25: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 («intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Figur 26: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 (pasienter med PD-L1-uttrykk CPS ≥ 10 «intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Plateepitelkarzinom i hode og hals

KEYNOTE-689: Kontrollert studie med neoadjuvant og adjuvant behandling av pasienter med resektabelt lokalavansert HNSCC

Effekten av pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-689, en åpen, randomisert, aktivt-kontrollert multisenterstudie hos 714 pasienter med resektabelt lokalavansert (stadium III-IVA) HNSCC. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år før behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon, kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter lokasjon av primærtumor (orofarynks/munnhulen vs. larynks vs. hypofarynks), tumorstadium i henhold til 8. utgave av AJCC (III vs. IVA) og PD-L1-status (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Behandlingsarm A: Neoadjuvant pembrolizumab 200 mg i 2 sykluser før kirurgisk reseksjon. Innen 6 uker etter kirurgi, pembrolizumab 200 mg i 3 sykluser i kombinasjon med enten stråling + 3 sykluser med konkomitant cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke til pasienter med patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi eller kun stråling til pasienter uten patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi. Dette ble etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i opptil 12 sykluser.
- Behandlingsarm B: Ingen neoadjuvant behandling før kirurgi. Innen 6 uker etter kirurgi, enten stråling + 3 sykluser med konkomitant cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke til pasienter med patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi eller kun stråling til pasienter uten patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi.

Patologiske høyrisikofaktorer er definert ved tegn på positive marginer eller ekstranodal tumorvekst etter kirurgisk reseksjon.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon vurdert ved BICR, inntil fullført behandling (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall av sykdom i adjuvant fase, sykdomsprogresjon hos dem som ikke hadde gjennomgått kirurgi eller hadde ufullstendig reseksjon og gikk inn i adjuvant fase, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført før kirurgi ved uke 6 i den neoadjuvante fasen. Etter oppstart av den adjuvante fasen ble vurdering av tumorstatus utført 12 uker etter at behandling med stråling ± cisplatin ble avsluttet og videre hver 3. måned inntil slutten av år 3, deretter hver 6. måned inntil slutten av år 5. I arm A hadde 89 % av pasientene gjennomgått kirurgi sammenlignet med 88 % i arm B. I arm A fikk 29 % av pasientene cisplatin pluss stråling og 46 % kun stråling. I arm B fikk 40 % av pasientene cisplatin pluss stråling og 39 % fikk kun stråling.

Blant de 714 pasientene i KEYNOTE-689, hadde 682 (96 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikkene til disse 682 pasientene ved baseline var: median alder 60 år (variasjon: 22 til 87), 33 % var 65 år eller eldre, 79 % menn, 78 % hvite, 13 % asiatiske og 2,5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 43 % hadde ECOG PS 1 og 79 % var tidligere/nåværende røykere. Fire prosent av pasientenes tumorer var HPV-positive og 26 % hadde stadium III-sykdom, 74 % hadde stadium IVA-sykdom.

Det primære effektmålet var EFS, vurdert ved BICR, definert som tiden fra randomisering til den første av en av følgende hendelser: sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi, lokal eller distal sykdomsprogresjon eller tilbakefall, eller død uavhengig av årsak. Sekundær primær malignitet ble ikke ansett som en hendelse. Ytterligere effektmål var mPR som vurdert ved BICR, OS og pCR som vurdert ved BICR.

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i EFS (HR 0,73; 95 % KI 0,58, 0,92; p-verdi 0,00411) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin sammenlignet med pasienter randomisert til stråling med eller uten konkomitant cisplatin ved den første pre-spesifiserte interimanalysen i den totale populasjonen. OS ved interimanalysen ble ikke formelt testet. Tabell 30 oppsummerer de viktigste effektresultatene for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 med en median oppfølgingstid på 27,0 måneder (variasjon: 0,5 til 66,5 måneder). Figur 27 og 28 viser Kaplan-Meier-kurvene for EFS og OS.

Tabell 30: Effekteresultater i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

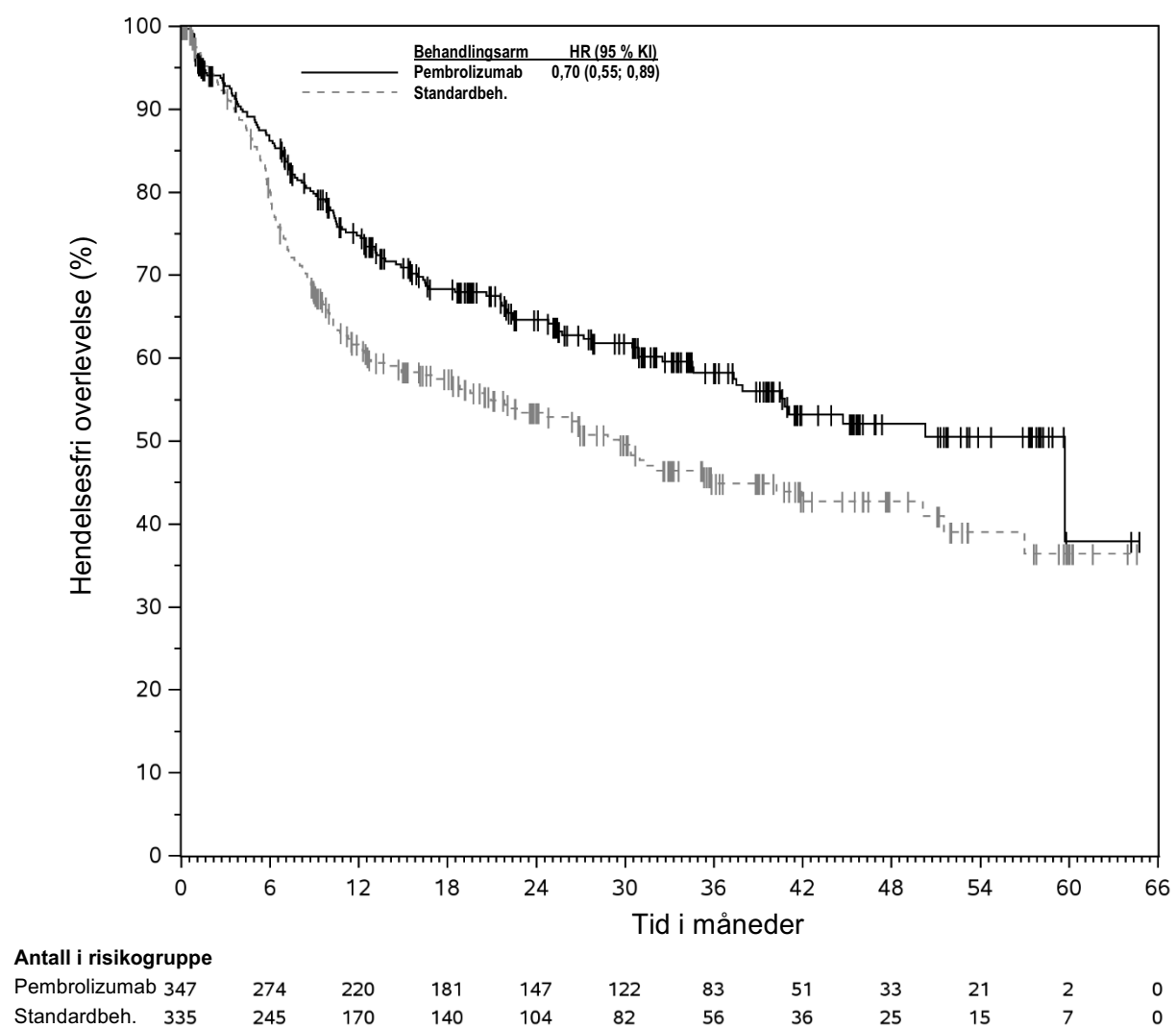
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke sammen med strålebehandling med eller uten cisplatin n=347	Strålebehandling med eller uten cisplatin n=335
EFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	128 (37 %)	156 (47 %)
Median i måneder* (95 % KI)	59,7 (37,9; ikke nådd)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-verdi [‡]	0,00140	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	106 (31 %)	128 (38 %)
Median i måneder* (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	61,8 (49,2; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data

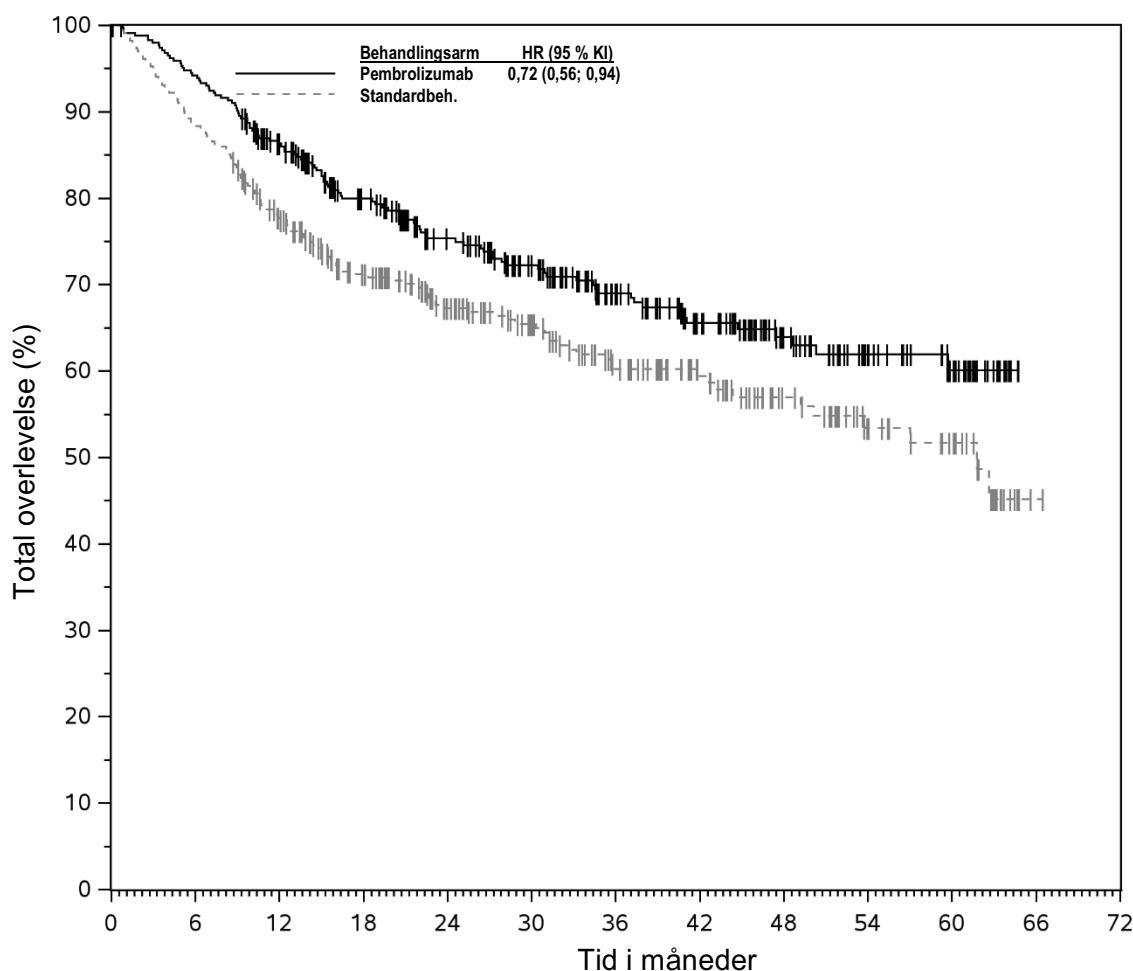
† Basert på Cox regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant stratifisert etter lokasjon av primærtumor og tumorstadium

‡ Ensidig p-verdi basert på log rank test stratifisert etter lokasjon av primærtumor og tumorstadium: Sammenlignet med en ensidig p-verdi grense på 0,0124

Figur 27: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse etter behandlingsarm i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Figur 28: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse etter behandlingsarm i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe

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

KEYNOTE-048: Kontrollert studie med monoterapi og kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC

Effekten av pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-048, en åpen randomisert, aktivt-kontrollert multisenterstudie hos pasienter med histologisk bekreftet metastatisk eller tilbakevendende HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet. Pasientene hadde ikke tidligere fått systemisk behandling for tilbakevendende eller metastatisk sykdom og de ble vurdert å ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2-år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS ≥ 50 % eller < 50 %), HPV-status (positiv eller negativ) og ECOG PS (0 vs. 1).

Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke
- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1 000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)
- En bolusdose med cetuximab 400 mg/m² og deretter 250 mg/m² en gang i uken, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1 000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 9 og deretter hver 6. uke det første året, etterfulgt av hver 9. uke inntil måned 24.

Blant de 882 pasientene i KEYNOTE-048, hadde 754 (85 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikkene til disse 754 pasientene ved baseline var: median alder 61 år (variasjon: 20 til 94), 36 % 65 år eller eldre, 82 % menn, 74 % hvite og 19 % asiatiske, 61 % med ECOG funksjonstilstand på 1 og 77 % tidligere/nåværende røykere. Sykdomskarakteristikk var: 21 % HPV-positive og 95 % hadde stadium IV-sykdom (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % og stadium IVc 69 %),

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos alle pasientene randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med standardbehandling (HR 0,72; 95 % KI 0,60-0,87), og hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 1 randomisert til pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med standardbehandling. Tabell 31 og 32 oppsummerer hovedeffektresultatene for pembrolizumab hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-048 ved den avsluttende analysen basert på en median oppfølging i 13 måneder for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og ved en median oppfølging i 11,5 måneder for pembrolizumab monoterapi. Kaplan-Meier-kurvene for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figurene 29 og 30.

Tabell 31: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	177 (73 %)	213 (91 %)
Median i måneder (95 % KI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-verdi [‡]	0,00002	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	212 (88 %)	221 (94 %)
Median i måneder (95 % KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-verdi [‡]	0,03697	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Komplett respons	7 %	3 %
Delvis respons	30 %	33 %
p-verdi [¶]	0,4586	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med varighet ≥ 6 måneder	54 %	34 %

* Cetuksimab, platina og 5-FU

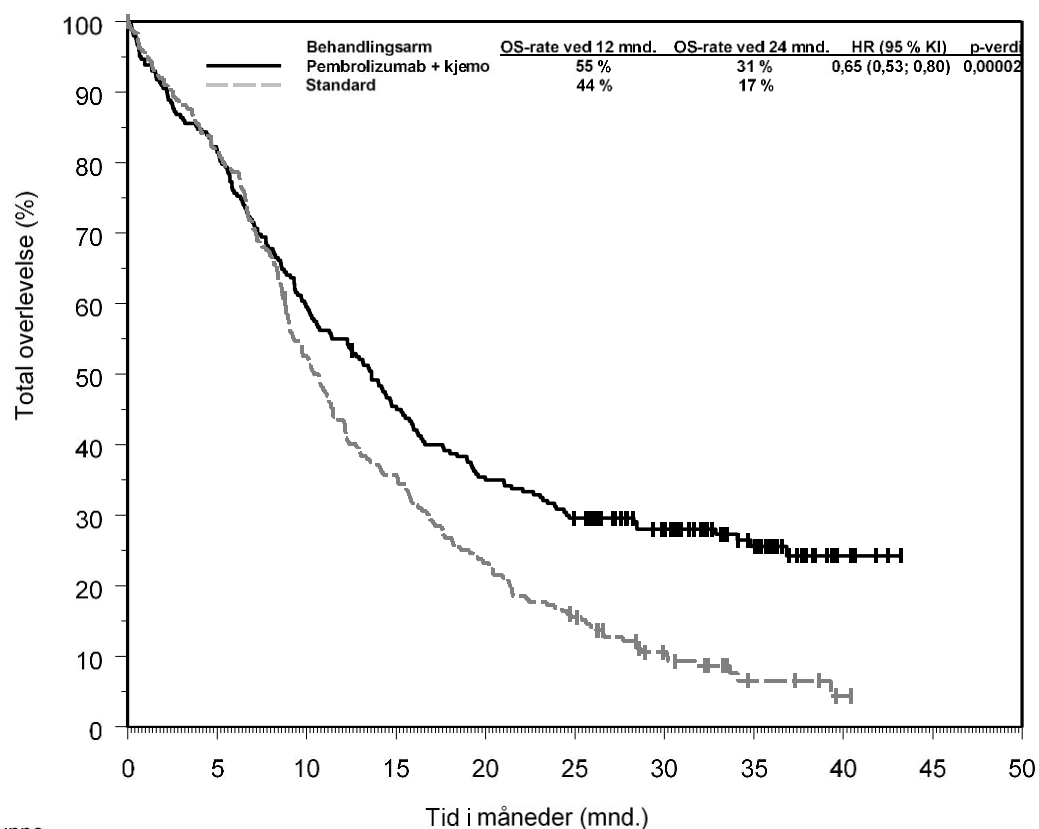
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 29: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



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

Tabell 32: Effekteresultater for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	197 (77 %)	229 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-verdi [‡]	0,00133	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	228 (89 %)	237 (93 %)
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-verdi [‡]	0,89580	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Komplett respons	5 %	3 %
Delvis respons	14 %	32 %
p-verdi [¶]	1,0000	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med varighet ≥ 6 måneder	81 %	36 %

* Cetuksimab, platina og 5-FU

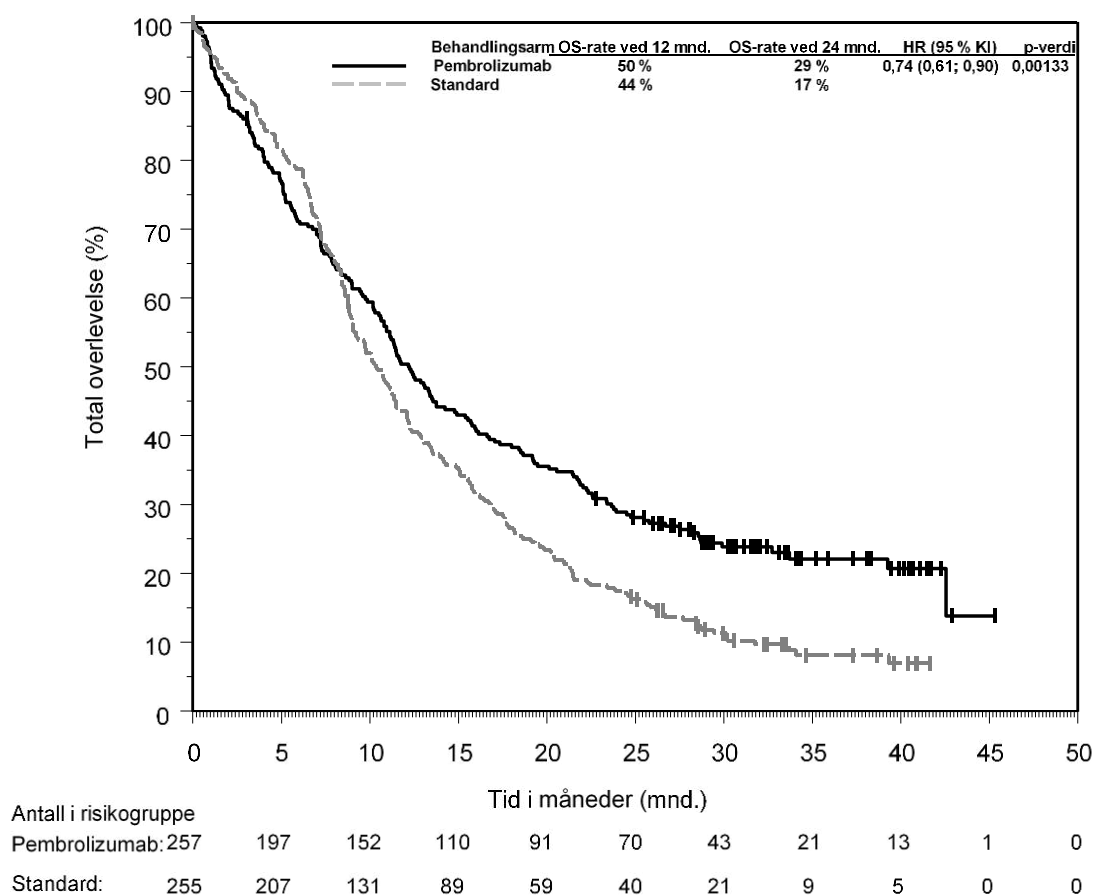
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 30: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



En analyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=126 (49 %) vs. standardbehandling: n=110 (43 %) og pembrolizumab monoterapi: n=133 (52 %) vs. standardbehandling: n=122 (48 %)] (se tabell 33).

Tabell 33: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
OS				
Antall (%) pasienter med hendelser	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Median i måneder (95 % KI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-verdi [‡]	0,00044		0,00010	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelser	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Median i måneder (95 % KI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-verdi [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektiv responsrate				
ORR [§] % (95 % KI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsvarighet				
Antall respondere	54	42	31	44
Median i måneder (variasjon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksimab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

En undersøkende subgruppeanalyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=116 (45 %) vs. standardbehandling: n=125 (49 %) og pembrolizumab monoterapi: n=124 (48 %) vs. standardbehandling: n=133 (52 %)] (se tabell 34).

Tabell 34: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=116	Standard- behandling* n=125	Pembrolizumab monoterapi n=124	Standard- behandling* n=133
OS				
Antall (%) pasienter med hendelser	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS-rate ved 24 måneder (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelser	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektiv responsrate				
ORR [‡] % (95 % KI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsvarighet				
Antall respondere	34	42	18	45
Median i måneder (variasjon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	Ikke nådd (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksimab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

KEYNOTE-040: Kontrollert studie hos pasienter med HNSCC tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-040, en åpen, randomisert, kontrollert multisenterstudie for behandling av histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet hos pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi gitt for tilbakevendende eller metastatisk HNSCC; eller etter platinabasert kjemoterapi gitt som del av induksjons-, samtidig- eller adjuvant behandling, og som ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (TPS ≥ 50 %), HPV-status og ECOG funksjonstilstand, og deretter randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=247) eller én av tre standardbehandlinger (n=248): metotreksat 40 mg/m² én gang i uken (n=64), docetaxel 75 mg/m² én gang hver 3. uke (n=99) eller cetuksimab 400 mg/m² bolusdose og deretter 250 mg/m² én gang i uken (n=71). Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å ha klinisk nytte. Studien ekskluderte pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom som krevde systemisk terapi innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som tidligere var behandlet med 3 eller flere systemiske regimer mot tilbakevendende og/eller metastatisk HNSCC.

Vurdering av tumorstatus ble utført etter 9 uker, deretter hver 6. uke til uke 52, etterfulgt av hver 9. uke til måned 24.

Blant de 495 pasientene i KEYNOTE-040 hadde 129 (26 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en $TPS \geq 50\%$ basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikker ved baseline for disse 129 pasientene inkluderte: median alder 62 år (40 % 65 år eller eldre), 81 % menn, 78 % hvite, 11 % asiatiske og 2 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 23 % og 77 % med ECOG funksjonstilstand på henholdsvis 0 eller 1, og 19 % med HPV-positive tumorer. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene hadde M1-sykdom og de fleste hadde sykdom i stadium IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % og stadium IVc 44 %). Seksten prosent (16 %) hadde sykdomsprogresjon etter platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi, og 84 % hadde fått 1-2 tidligere systemiske regimer mot metastatisk sykdom.

Det primære effektmålet var OS i ITT-populasjonen. Den innledende analysen ga en HR for OS på 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01), med en ensidig p-verdi på 0,0316. Median OS var 8,4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med 7,1 måneder for standardbehandling. Tabell 35 oppsummerer hovedeffektmålene for populasjonen med $TPS \geq 50\%$. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med $TPS \geq 50\%$ er vist i figur 31.

Tabell 35: Effekt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos HNSCC-pasienter med $TPS \geq 50\%$ som tidligere var behandlet med platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-040

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	41 (64 %)	56 (86 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-verdi [‡]	0,001	
Median i måneder (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antall (%) pasienter med hendelser	52 (81 %)	58 (89 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-verdi [‡]	0,003	
Median i måneder (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Rate (%) ved 6 måneder (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiv responsrate[§]		
ORR % (95 % KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-verdi [¶]	0,0009	
Komplett respons	5 %	2 %
Delvis respons	22 %	8 %
Stabil sykdom	23 %	23 %
Responsvarighet^{§, #}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antall (% ^b) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	9 (66 %)	2 (50 %)

* Metotreksat, docetaxel eller cetuximab

[†] Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Ensidig p-verdi basert på log-ranktest

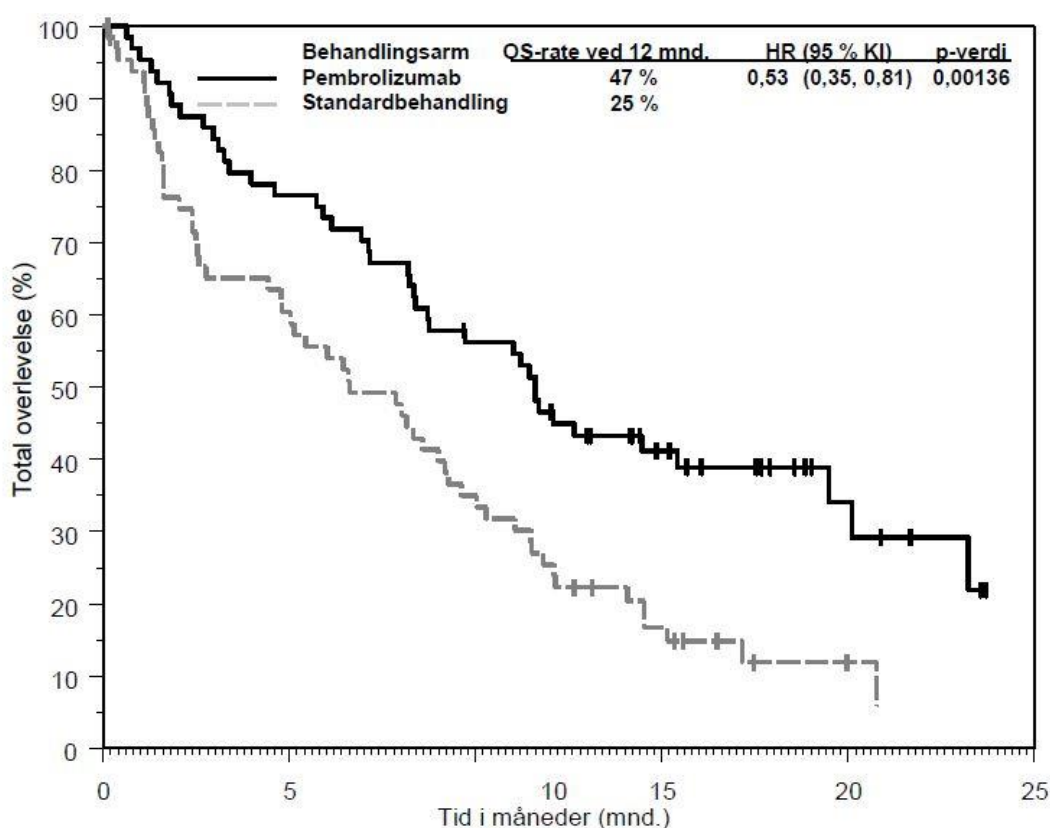
[§] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[¶] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[#] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

^b Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 31: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm hos KEYNOTE-040-pasienter med PD-L1-uttrykk (TPS ≥ 50 %)



Antall i risikogruppe						
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardbehandling:	65	38	22	9	2	0

Nyrecellekarsinom

KEYNOTE-426: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling med aksitinib hos behandlingsnaive RCC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib ble undersøkt i KEYNOTE-426, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie. Studien ble utført hos pasienter med avansert klarcellet RCC uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor og International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risikogruppering. Studien ekskluderte pasienter med autoimmune sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter risikogruppering (god vs. intermediær vs. dårlig) og geografisk region (Nord-Amerika vs. Vest-Europa vs. «resten av verden»). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig. Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg to ganger daglig ved 2 etterfølgende behandlingssykluser (dvs. 6 uker) uten behandlingsrelaterte bivirkninger $>$ grad 2 for aksitinib og med blodtrykk godt kontrollert til $\leq 150/90$ mm Hg, ble tillatt doseøkning av aksitinib til 7 mg to ganger daglig. Doseøkning av aksitinib til 10 mg to ganger daglig ble tillatt ved bruk av de samme kriteriene. Aksitinib kunne tilbakeholdes eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og videre til 2 mg to ganger daglig for håndtering av toksisitet.
- sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

Behandling med pembrolizumab og aksitinib fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som verifisert ved BICR eller bekreftet av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder for pembrolizumab. Administrering av pembrolizumab og aksitinib var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, etter randomisering ved uke 12, deretter hver 6. uke inntil uke 54, og deretter hver 12. uke.

Totalt 861 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 62 år (variasjon: 26 til 90), 38 % 65 år eller eldre, 73 % menn, 79 % hvite og 16 % asiatiske, 80 % hadde Karnofsky funksjonsstatus (KPS) 90-100 og 20 % hadde KPS 70-80, pasientfordeling etter IMDC risikogruppering var 31 % god, 56 % intermediær og 13 % dårlig.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den prespesifiserte interimanalysen viste studien statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,53; 95 % KI 0,38; 0,74; p-verdi = 0,00005) og PFS (HR 0,69; 95 % KI 0,56; 0,84; p-verdi = 0,00012) hos pasienter randomisert til pembrolizumab kombinasjonsarmen sammenlignet med sunitinib. Tabell 36 oppsummerer de viktigste effektmålene, og figurene 32 og 33 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 37,7 måneder.

Tabell 36: Effektrésultatér i KEYNOTE-426

Endepunkt	Pembrolizumab + aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	193 (45 %)	225 (52 %)
Median i måneder (95 % KI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazardratio* (95 % KI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-verdi†	0,00062	
PFS‡		
Antall (%) pasienter med hendelser	286 (66 %)	301 (70 %)
Median i måneder (95 % KI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-verdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Komplett respons	10 %	3 %
Delvis respons	50 %	36 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Antall (%) pasienter med varighet ≥ 30 måneder	87 (45 %)	29 (32 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Nominell p-verdi basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

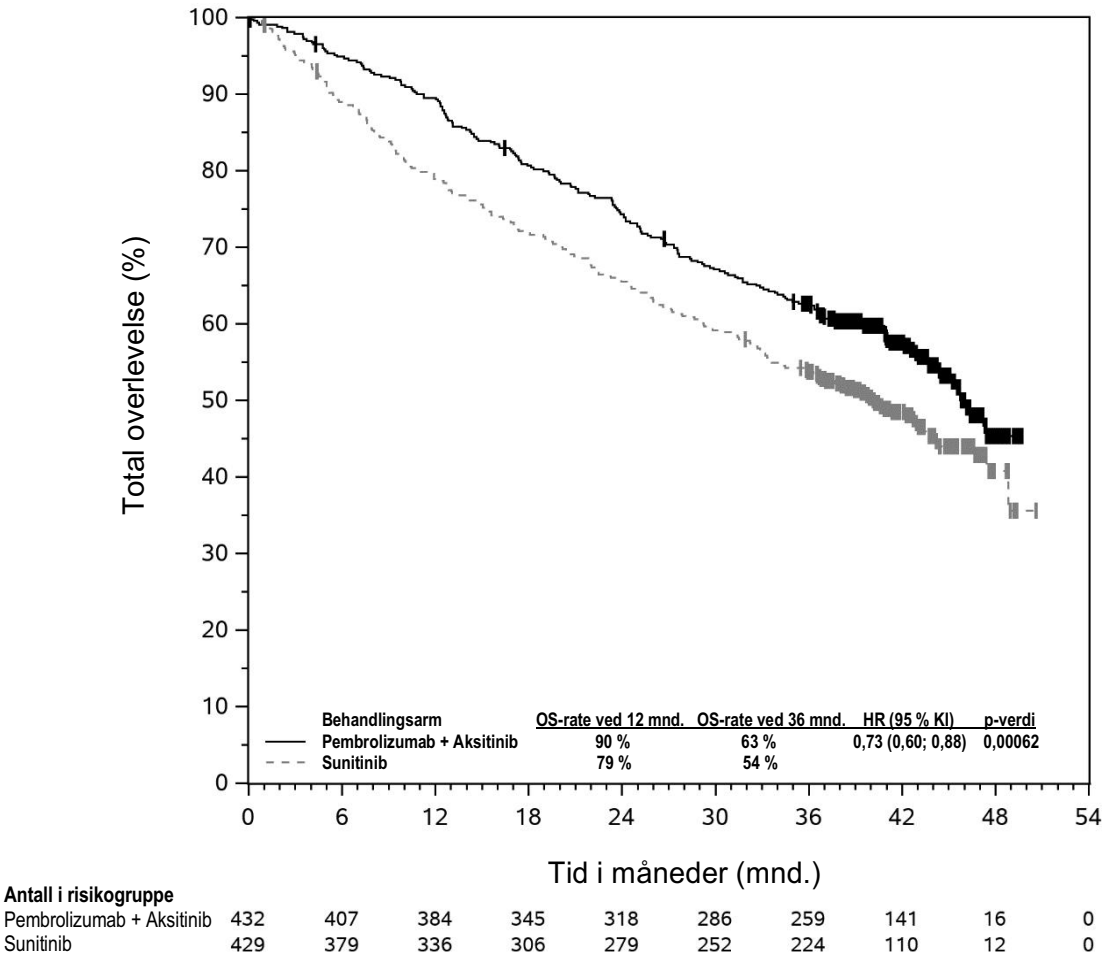
§ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons

¶ Nominell p-verdi basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert ved IMDC risikogruppering og geografisk region. Ved den prespesifiserte interimanalysen av ORR (median oppfølgingstid på 12,8 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for ORR som sammenlignet pembrolizumab + aksitinib med sunitinib p-verdi < 0,0001

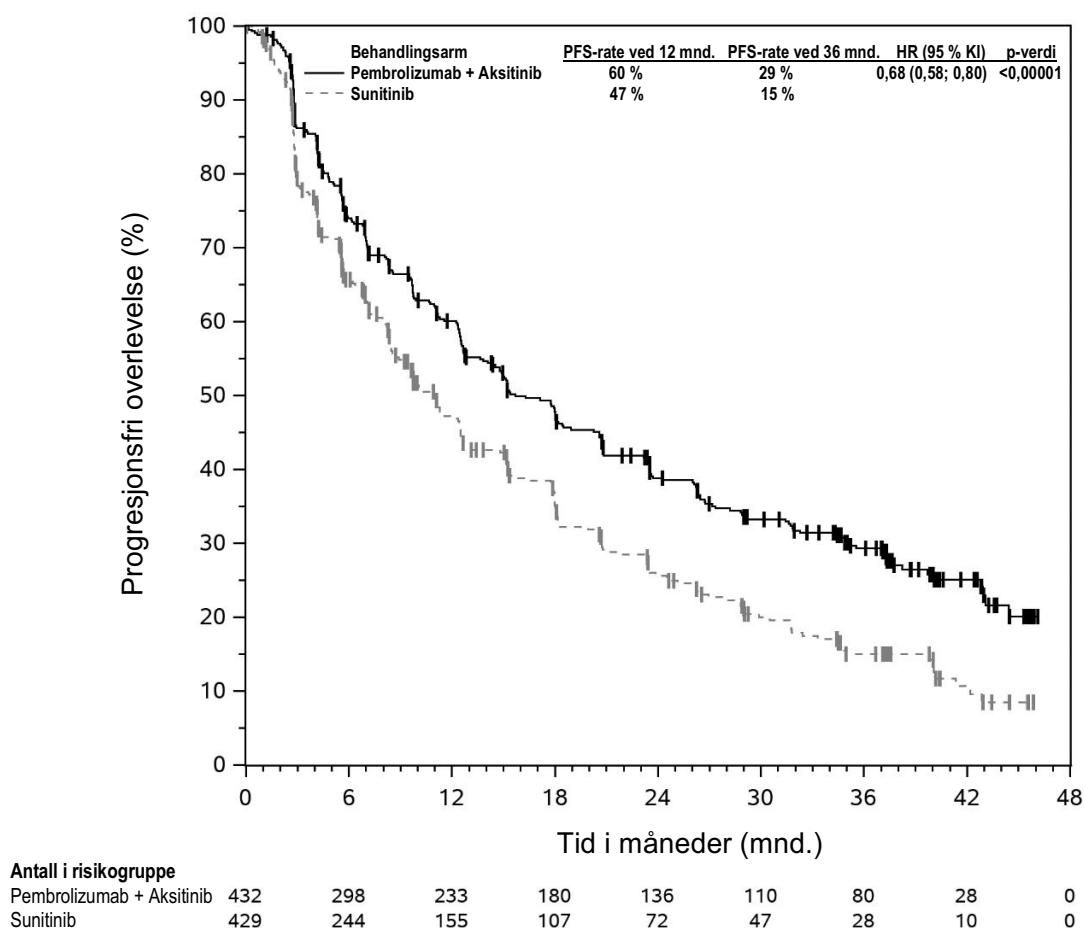
Basert på Kaplan-Meier-estimat

NA = ikke tilgjengelig

Figur 32: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)



Figur 33: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)



I KEYNOTE-426 ble det utført subgruppeanalyser for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=243 (56 %) vs. sunitinib: n=254 (59 %)] og CPS < 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=167 (39 %) vs. sunitinib: n=158 (37 %)]. OS- og PFS-fordeler ble observert uavhengig av nivå av PD-L1-uttrykk.

KEYNOTE-426-studien hadde ikke statistisk styrke til å evaluere effekten for individuelle subgrupper.

Tabell 37 oppsummerer effektresultatene etter IMDC risikogruppering basert på den avsluttende OS-analysen med en median oppfølgingstid på 37,7 måneder.

Tabell 37: Effekteresultater i KEYNOTE-426 etter IMDC risikogruppering

Endepunkt*	Pembrolizumab + aksitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + aksitinib vs. sunitinib
OS	12-måneders OS-rate, % (95 % KI)		OS HR (95 % KI)
God	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediær	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Dårlig	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Median (95 % KI), måneder		PFS HR (95 % KI)
God	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediær	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Dårlig	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Bekreftet ORR	% (95 % KI)		ORR-forskjell, % (95 % KI)
God	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediær	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Dårlig	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) for risikogruppen god, intermediær og dårlig for pembrolizumab/aksitinib vs. sunitinib var henholdsvis: 138 (32 %) vs. 131 (31 %); 238 (55 %) vs. 246 (57 %); 56 (13 %) vs 52 (12 %).

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling med lenvatinib hos behandlingsnaive RCC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib ble undersøkt i KEYNOTE-581 (CLEAR), en multisenter, åpen, randomisert studie utført hos 1 069 pasienter med avansert RCC med klarcellet komponent, inkludert andre histologiske kjennetegn som sarkomatoid og papillær i førstelinje. Pasienter var inkludert uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk region (Nord-Amerika vs. Vest-Europa vs. «resten av verden») og “Memorial Sloan Kettering Cancer Center” (MSKCC) prognosegrupper (god vs. intermediær vs. dårlig).

Pasientene ble randomisert (1:1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i opptil 24 måneder i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig.
- lenvatinib 18 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med everolimus 5 mg oralt én gang daglig.
- sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver og bekreftet ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Administrering av pembrolizumab med lenvatinib var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pembrolizumab behandling fortsatte i maksimalt 24 måneder, imidlertid kunne behandling med lenvatinib fortsette utover 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, deretter hver 8. uke.

Blant studiepopulasjonen (355 pasienter i pembrolizumab med lenvatinib-arm og 357 i sunitinib-arm), var baselinekarakteristikkene: median alder 62 år (variasjon: 29 til 88), 41 % 65 år eller eldre, 74 % menn, 75 % hvite og 21 % asiatiske, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % andre etnisiteter; 17 % og 83 % av pasientene hadde en baseline KPS på henholdsvis 70-80 og 90-100 og pasientfordeling etter IMDC risikogruppering var 33 % god, 56 % intermediær og 10 % dårlig, og ved MSKCC prognosegruppe var 27 % god, 64 % intermediær og 9 % dårlig. Metastatisk sykdom var tilstede hos 99 % av pasientene og lokal avansert sykdom var tilstede hos 1 %. Vanlige steder for metastaser hos pasienter var lunger (69 %), lymfeknuter (46 %) og skjelett (26 %).

Det primære effektmålet var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Sekundære effektmål var OS og ORR. Studien viste statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,39; 95 % KI 0,32, 0,49; p-verdi < 0,0001), OS (HR 0,66; 95 % KI 0,49, 0,88; p-verdi 0,0049) og ORR (71 %; [95 % KI 66, 76] vs. 36 %; [95 % KI 31, 41]; p-verdi < 0,0001) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib sammenlignet med sunitinib ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid for overlevelse på 26,5 måneder og median behandlingsvarighet med pembrolizumab pluss lenvatinib på 17 måneder. Den primære OS-analysen var ikke justert med hensyn til påfølgende behandlinger.

Effektresultatene fra KEYNOTE-581 (CLEAR) ved den protokoll-spesifiserte avsluttende analysen med median oppfølgingstid på 49,4 måneder er oppsummert i tabell 38 og figur 34 og 35. PFS resultater samsvarte på tvers av pre-spesifiserte subgrupper, MSKCC prognosegrupper og tumorer som uttrykker PD-L1. Effektresultatene fra MSKCC prognosegrupper er oppsummert i tabell 39.

Tabell 38: Effektresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3 uke og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	207 (58 %)	214 (60 %)
Median i måneder (95 % KI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazardratio† (95 % KI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-verdi‡	< 0,0001	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	149 (42 %)	159 (45 %)
Median i måneder (95 % KI)	53,7 (48,7; Ikke nådd)	54,3 (40,9; Ikke nådd)
Hazardratio† (95 % KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-verdi‡	0,0424	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Komplett respons	18 %	5 %
Delvis respons	53 %	32 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet#		
Median i måneder (variasjon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Den primære analysen av PFS inkluderte sensurering av ny kreftbehandling. Resultatene for PFS med og uten sensurering for ny kreftbehandling var konsistente

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Nominell p-verdi, tosidig basert på stratifisert log-rank test

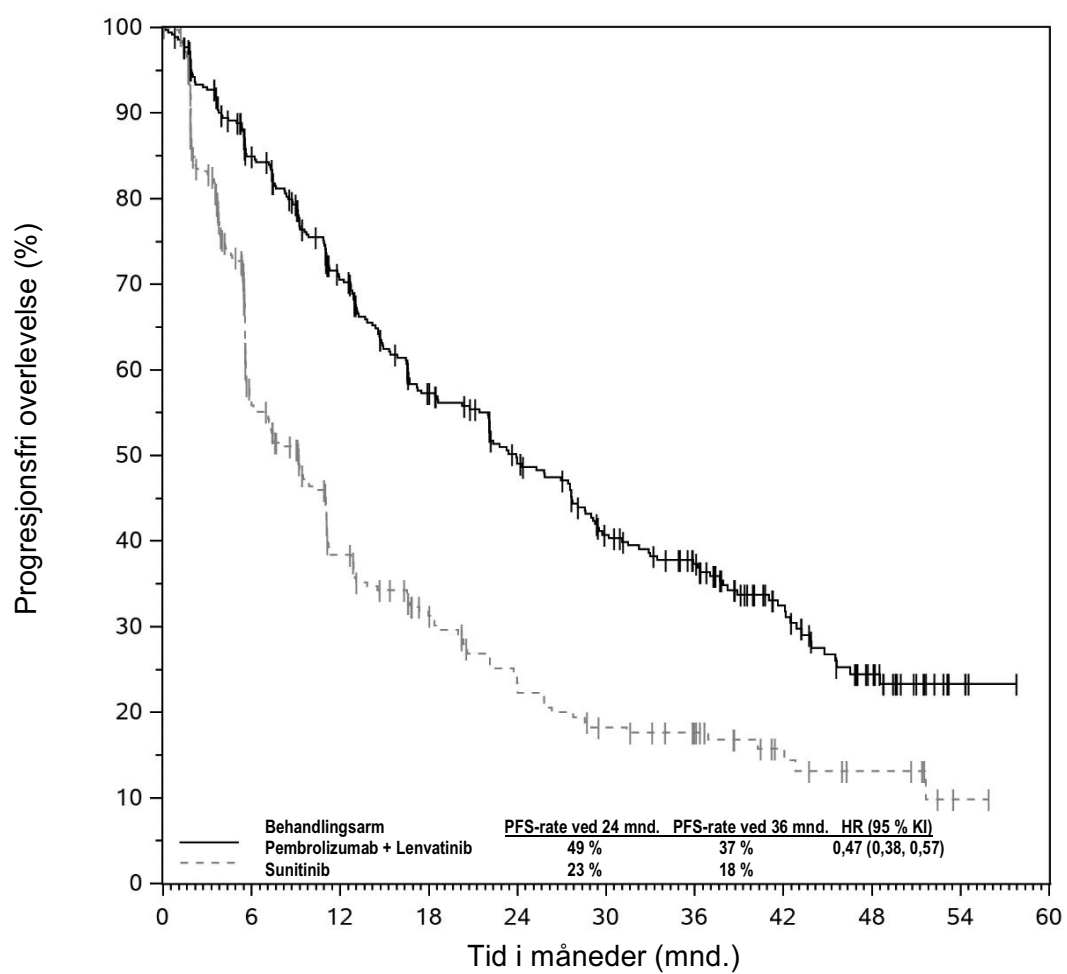
[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Nominell tosidig p-verdi basert på den stratifiserte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testen. Ved den tidligere pre-spesifiserte avsluttende analysen (median oppfølgingstid på 17,3 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for ORR som sammenlignet pembrolizumab pluss lenvatinib med sunitinib (odds ratio: 3,84 [95 % KI: 2,81, 5,26], p-verdi < 0,0001)

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

Den avsluttende OS-analysen var ikke justert med hensyn til påfølgende behandlinger, med 195/357 (54,6 %) pasienter i sunitinib-armen og 56/355 (15,8 %) pasienter i armen med pembrolizumab pluss lenvatinib som får påfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling.

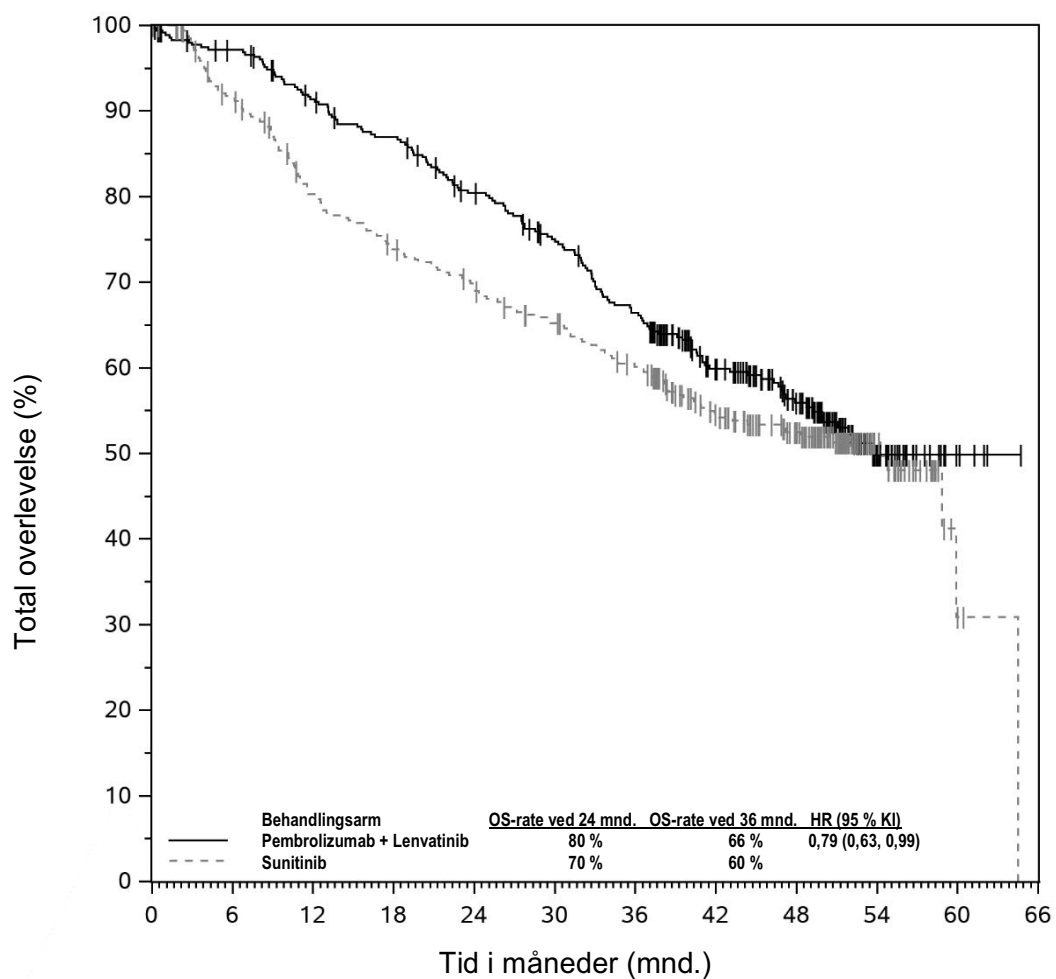
Figur 34: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antall i risikogruppe

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

Figur 35: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antall i risikogruppe

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

KEYNOTE-581 (CLEAR) studien var ikke laget for å evaluere effekten av individuelle subgrupper.

Subgruppeanalyser ble utført etter MSKCC prognosegruppe.

Tabell 39 oppsummerer effektmålene fra MSKCC prognosegrupper basert på den avsluttende OS-analysen med en median oppfølgingstid på 49,4 måneder.

Tabell 39: Effekteresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR) etter MSKCC prognosegruppe

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib vs. sunitinib
	Antall pasienter	Antall hendelser	Antall pasienter	Antall hendelser	
Progressjonsfri overlevelse (PFS) ved BICR*					PFS HR (95 % KI)
God	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediær	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Dårlig	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Total overlevelse (OS)*					OS HR (95 % KI)
God†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediær	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Dårlig	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Median oppfølging: 49,4 måneder («data cutoff» – 31. juli 2022)

KEYNOTE-B61: Åpen, enarmet fase II-studie

Ytterligere data er tilgjengelig fra den åpne, enarmede fase II-studien KEYNOTE-B61 med pembrolizumab (400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med lenvatinib (20 mg én gang daglig) for førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC med ikke-klarcellet histologi (n=158), inkludert 59 % papillære, 18 % kromofobe, 4 % med translokasjon, 1 % medullære, 13 % uklassifiserte og 6 % andre. ORR var 50,6 % (95 % KI: 42,6, 58,7) og median responsvarighet var 19,5 måneder (95 % KI: 15,3, ikke nådd).

KEYNOTE-564: Placebo-kontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektert RCC

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt som adjuvant behandling for RCC i KEYNOTE-564, en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie hos 994 pasienter med økt risiko for tilbakefall definert som middels høy eller høy risiko, eller M1 uten tegn på sykdom (NED). Middels høy risikokategori inkluderte: pT2 med grad 4 eller sarkomatoide kjennetegn; pT3, enhver grad uten involvering av lymfeknuter (N0) eller fjernmetastaser (M0). Høy risikokategori inkluderte: pT4, enhver grad N0 og M0; enhver pT, enhver grad med involvering av lymfeknuter og M0. M1 NED kategori inkluderte pasienter med metastatisk sykdom som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon av primære og metastatiske lesjoner. Pasienter må ha gjennomgått en delvis nefrobeskyttende eller radikal fullstendig nefrektomi (og fullstendig reseksjon av solide, isolerte, metastatiske lesjoner i bløtvev, hos M1 NED deltakere) med negative kirurgiske marginer ≥ 4 uker før screeningtidspunkt. Studien ekskluderte pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Pasienter med RCC med klarcellet komponent var randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=496) eller placebo (n=498) i opptil 1 år inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen var stratifisert med metastatisk status (M0, M1 NED) og innenfor M0 gruppen, og ytterligere stratifisert med ECOG PS (0,1) og geografisk region (USA, ikke-USA). Fra randomisering fikk pasientene gjennomført bildediagnostikk hver 12. uke de første 2 årene. Deretter hver 16. uke fra år 3 til 5 og deretter hver 24. uke årlig.

Blant de 994 pasientene var baselinekarakteristikkene: Median alder 60 år (variasjon: 25 til 84), 33 % var i alderen 65 år eller eldre; 71 % menn, og 85 % ECOG PS på 0 og 15 % ECOG PS på 1. Nittifire prosent var N0, 83 % hadde ingen sarkomatoide kjennetegn, 86 % var pT2 med grad 4 eller sarkomatoide kjennetegn eller pT3, 8 % var pT4 eller med lymfeknuter og 6 % var M1 NED. Baselinekarakteristikkene og demografi var generelt sammenlignbare mellom pembrolizumab-armen og placebo-armen.

Det primære effektmålet var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøver. Det viktigste sekundære effektmålet var OS. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DFS og OS for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 23,9 måneder var DFS HR 0,68 (95 % KI 0,53;

0,87; p-verdi = 0,0010). Effektrésultatér med en median oppfólgingstid på 55,8 måneder er oppsummert i tabell 40 og figurene 36 og 37.

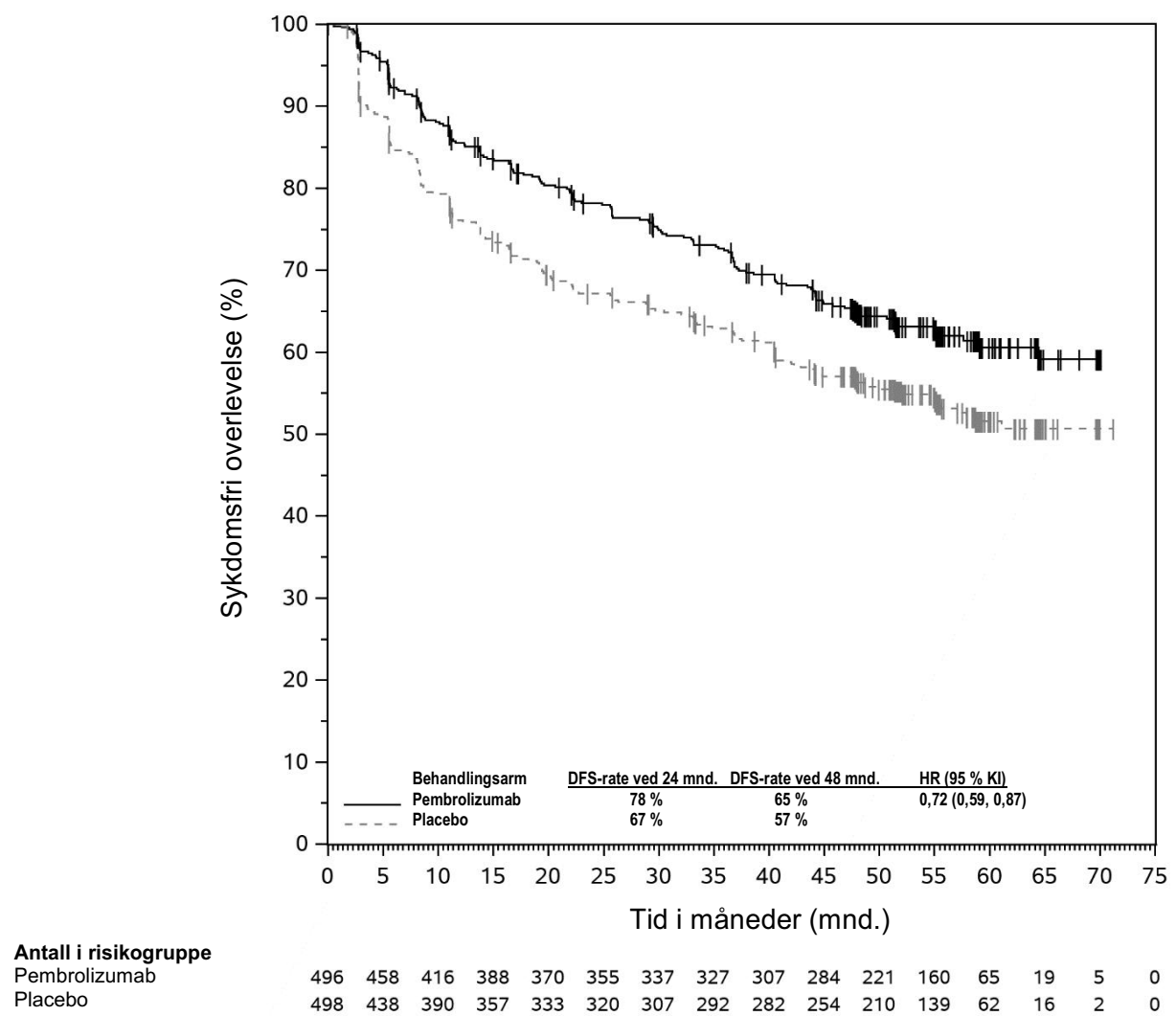
Tabell 40: Effektrésultatér i KEYNOTE-564

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=496	Placebo n=498
DFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	174 (35 %)	224 (45 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (54,9; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	55 (11 %)	86 (17 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-verdi†	0,0024	

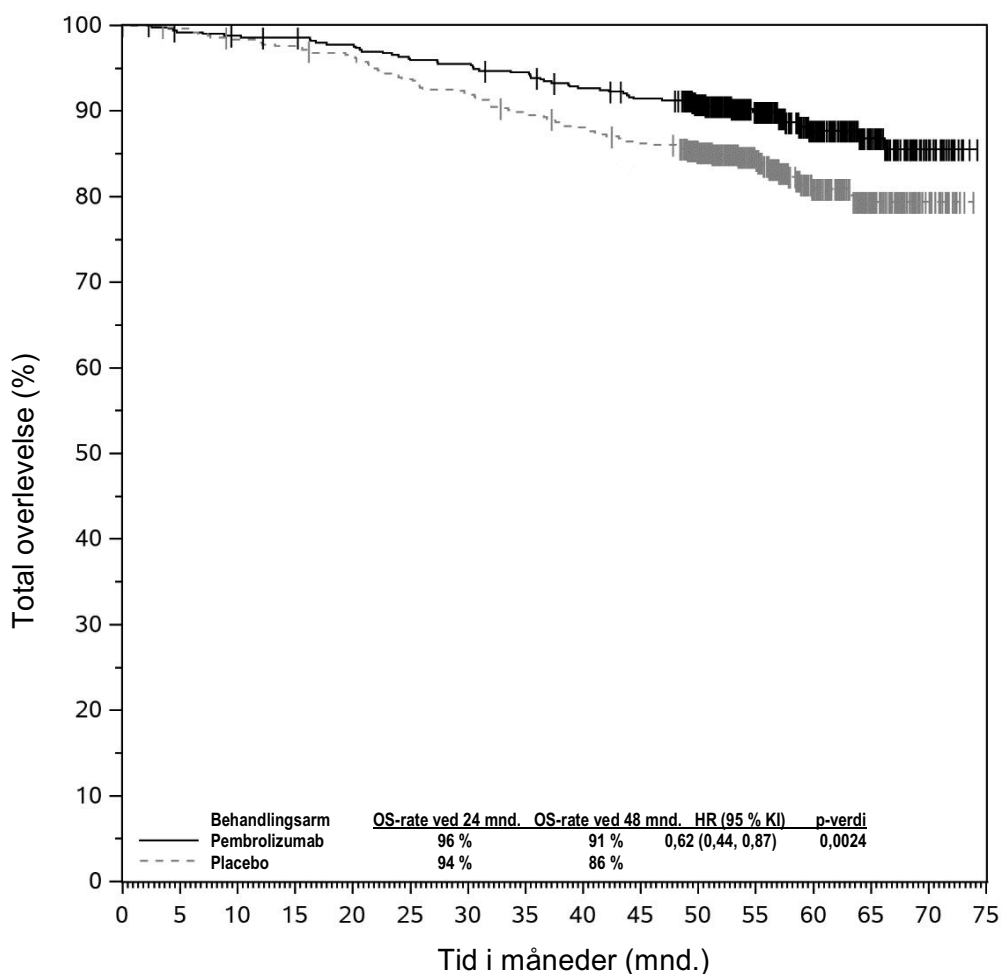
* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank-test

Figur 36: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-564 («intent to treat»-populasjon)



Figur 37: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-564 («intent to treat»-populasjon)



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

MSI-H eller dMMR-kreft

Kolorektalkreft

KEYNOTE-177: Kontrollert studie hos behandlingsnaive CRC-pasienter med MSI-H eller dMMR i metastatisk setting

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-177, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie som inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk MSI-H eller -dMMR CRC. MSI eller MMR (mismatch repair) tumorstatus ble vurdert lokalt ved hjelp av henholdsvis PCR (polymerase chain reaction) eller IHC. Pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppressiv behandling kunne ikke inkluderes.

Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke eller utprøvers valg blant følgende kjemoterapiregimer gitt intravenøst hver 2. uke:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin og FU) eller mFOLFOX6 i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuximab: Oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2 400 mg/m² over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin og FU) eller FOLFIRI i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2 400 mg/m²

over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuksimab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bekreftet av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Pasienter behandlet med pembrolizumab uten sykdomsprogresjon kunne behandles i opptil 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter randomisert til kjemoterapi ble tilbudt pembrolizumab ved tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Totalt 307 pasienter ble inkludert og randomisert til pembrolizumab (n=153) eller kjemoterapi (n=154). Baselinekarakteristikkene for disse pasientene var: median alder 63 år (variasjon: 24 til 93), 47 % 65 år eller eldre, 50 % menn, 75 % hvite og 16 % asiatiske, 52 % og 48 % hadde en ECOG prestasjonsstatus på henholdsvis 0 eller 1. Mutasjonsstatus: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. For 143 pasienter behandlet med kjemoterapi fikk 56 % mFOLFOX6 med eller uten bevacizumab eller cetuksimab og 44 % fikk FOLFIRI med eller uten bevacizumab eller cetuksimab.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v1.1 og OS. Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,60; 95 % KI 0,45; 0,80; p-verdi 0,0002) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi ved den pre-spesifiserte endelige PFS-analysen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i den endelige OS-analysen, hvor 60 % av pasientene som hadde blitt randomisert til å få kjemoterapi hadde krysset over for å få påfølgende anti-PD-1/PD-L1 behandling inkludert pembrolizumab. Tabell 41 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 38 og 39 viser Kaplan-Meier-kurver fra oppdatert PFS og OS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 38,1 måneder (variasjon: 0,2 til 58,7 måneder).

Tabell 41: Effekresultater i KEYNOTE-177

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=153	Kjemoterapi n=154
PFS*		
Antall pasienter med hendelser (%)	86 (56 %)	117 (76 %)
Median i måneder (95 % KI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-verdi [‡]	0,0001	
OS§		
Antall pasienter med hendelser (%)	62 (41 %)	78 (51 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (49,2; Ikke nådd)	36,7 (27,6; Ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-verdi [§]	0,0359	
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Komplett respons	13 %	4 %
Delvis respons	32 %	29 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% med varighet ≥ 24 måneder [¶]	84 %	34 %

* Med ytterligere 12 måneders oppfølging etter den pre-spesifiserte endelige PFS-analysen

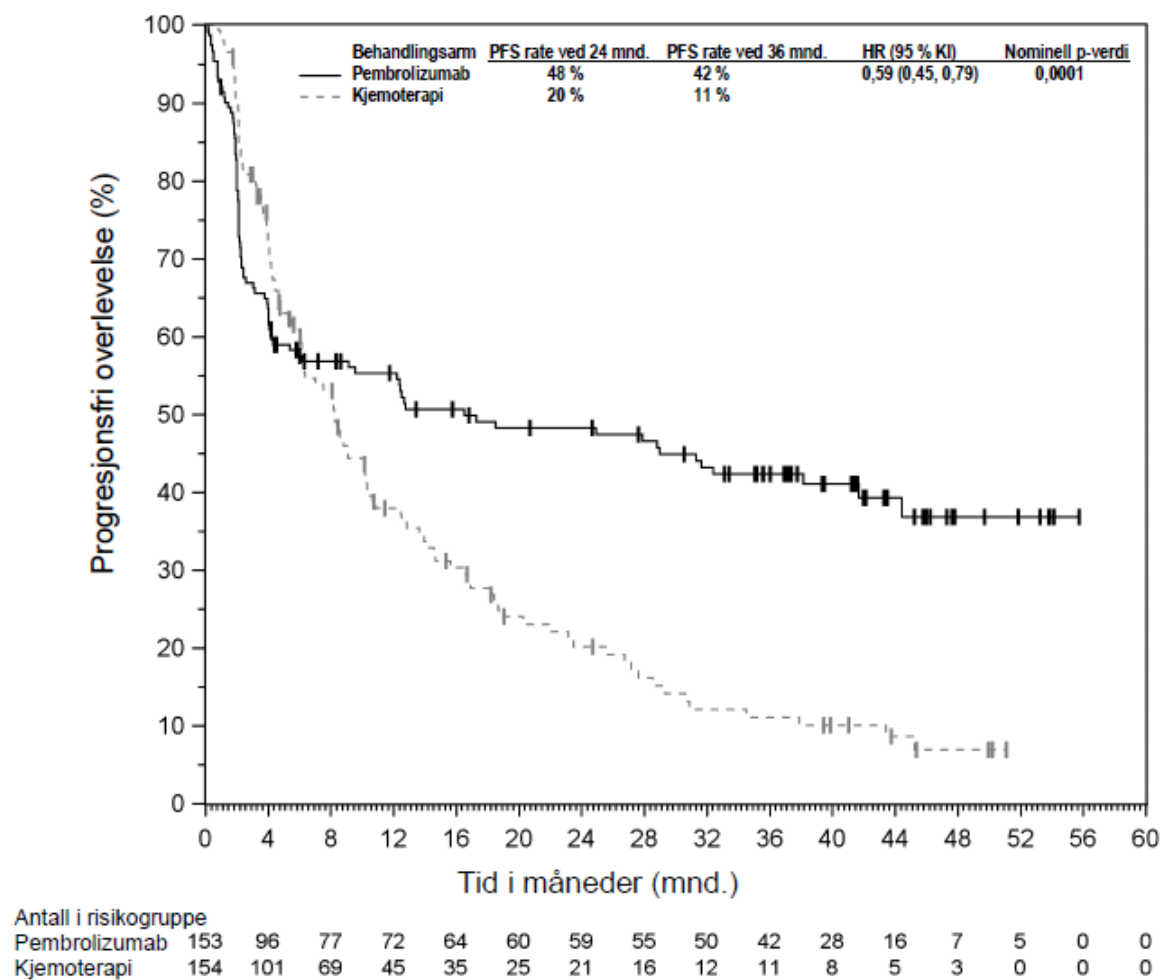
[†] Basert på Cox regresjonsmodellen

[‡] p-verdi er nominell

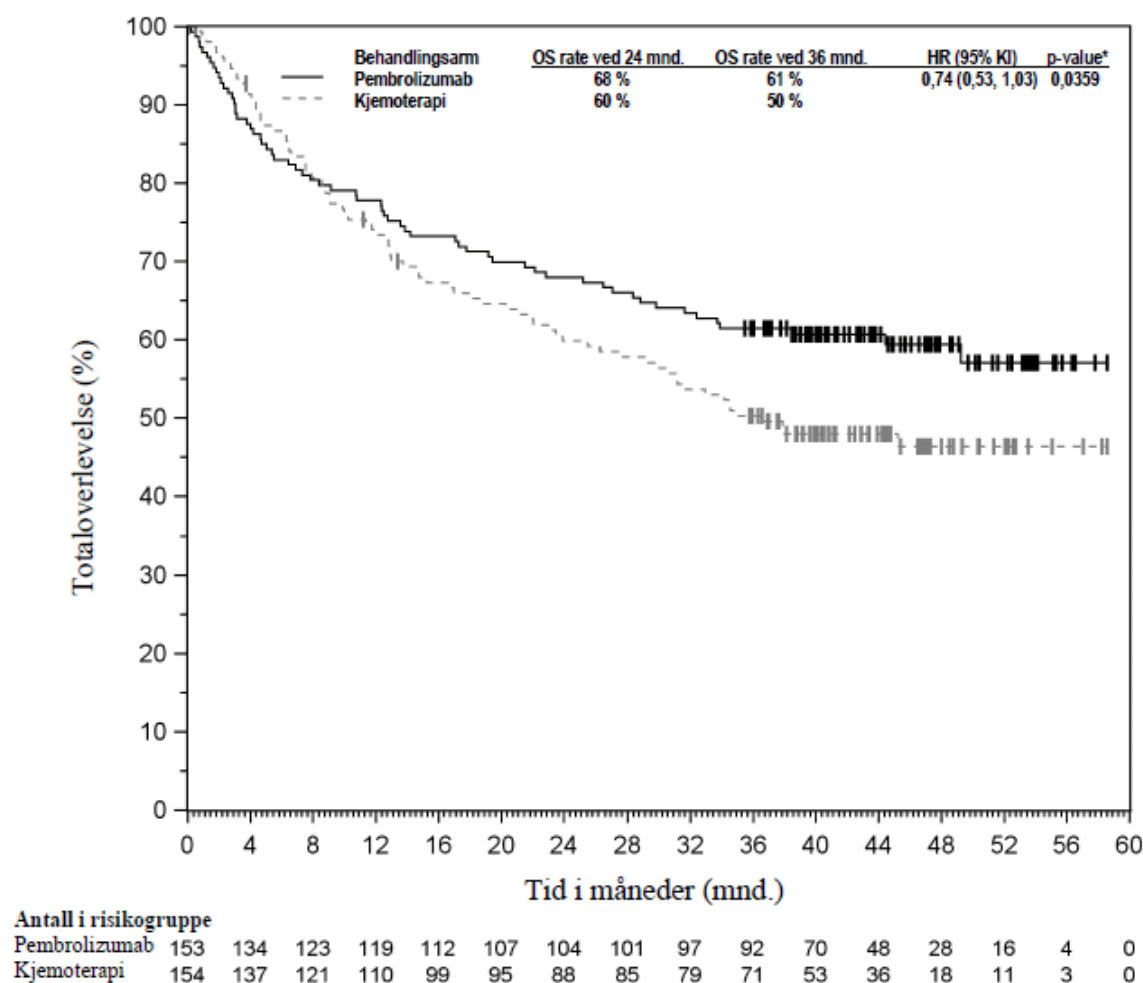
[§] Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

[¶] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 38: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



Figur 39: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



* Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

KEYNOTE-164: Åpen studie med pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR CRC som har fått tidligere behandling

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-164, en åpen, ikke-randomisert, multi-kohort, fase II multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastatisk MSI-H eller dMMR CRC med sykdomsprogresjon etter tidligere fluoropyrimidin-basert behandling i kombinasjon med irinotekan og/eller oksaliplatin.

Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjon var bekreftet. Pasienter uten sykdomsprogresjon ble behandlet i opptil 24 måneder (opp til 35 sykluser). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Blant de 124 pasientene i KEYNOTE-164 var baselinekarakteristikkene: median alder 56 år (35 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 68 % hvite, 27 % asiatiske, og henholdsvis 41 % og 59 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Tolv prosent (12 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjoner og 36 % hadde RAS-mutasjoner, henholdsvis 39 % og 34 % var ubestemt for BRAF- eller RAS- mutasjoner. Nittisyv prosent (97 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 3 % hadde M0-sykdom (lokalavansert inoperabelt). Syttiseks prosent (76 %) av pasientene hadde mottatt 2 eller flere tidligere behandlinger.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene inkluderte responsvarighet, PFS og OS. Median oppfølgingstid i måneder var 37,3

(variasjon: 0,1 til 65,2). Tabell 42 oppsummerer effektresultatene.

Tabell 42: Effektresultatene i KEYNOTE-164

Endepunkt	n=124
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	34 % (25,6; 42,9)
Komplett respons	10 %
Delvis respons	24 %
Responsvarighet*	
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (4,4; 58,5+)
% med varighet $\geq$ 36 måneder [#]	92 %

* Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet med komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

+ Betyr at det er ingen sykdomsprogresjon ved siste sykdomsvurdering

Objektiv respons ble observert uavhengig av BRAF eller RAS mutasjonsstatus.

Ikke-kolorektalkreft

KEYNOTE-158: Åpen studie med pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR-kreft i endometrie, -mage, -tynntarm eller -galle som har fått tidligere behandling

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt hos 377 pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR ikke-CRC solide tumorer i en åpen, ikke-randomisert, fase II multisenterstudie (KEYNOTE-158), som inkluderte pasienter med kreft i endometrie, mage, tynntarm eller galle. MSI eller MMR tumorstatus ble bestemt prospektivt ved bruk av henholdsvis PCR eller IHC.

Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjon var bekreftet. Pasienter uten sykdomsprogresjon ble behandlet i opptil 24 måneder (opptil 35 sykluser). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke det første året og deretter hver 12. uke.

Blant de 83 pasientene med endometriekarsinom var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (variasjon: 42 til 86 år), 46 % var 65 år eller eldre, 84 % hvite, 6 % asiatiske, 4 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse og ECOG PS 0 (46 %) og 1 (54 %). Nittiåtte prosent (98 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 2 % hadde M0-sykdom. Førtisv prosent (47 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Blant de 67 pasientene med magekreft var baselinekarakteristikkene: median alder 68 år (variasjon: 41 til 89 år), 61 % var 65 år eller eldre, 64 % menn, 61 % hvite, 25 % asiatiske og ECOG PS 0 (43 %) og 1 (57 %). Alle pasientene hadde M1-sykdom. Førtifem prosent (45 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Blant de 33 pasientene med tynntarmkreft var baselinekarakteristikkene: median alder 60 år (variasjon: 21 til 78 år), 39 % var 65 år eller eldre, 58 % menn, 85 % hvite, 9 % asiatiske og ECOG PS 0 (52 %) og 1 (48 %). Nittisv prosent (97 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 3 % hadde M0-sykdom. Trettitre prosent (33 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger. Alle pasientene hadde adenokarsinom i tumorhistologien.

Blant de 22 pasientene med gallekreft var baselinekarakteristikkene: median alder 61 år (variasjon: 40 til 77 år), 41 % var 65 år eller eldre, 73 % menn, 91 % hvite, 9 % asiatiske og ECOG PS 0 (45 %) og 1 (55 %), og 82 % M1-sykdom og 18 % M0-sykdom. Førtien prosent (41 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene inkluderte responsvarighet, PFS og OS. Median oppfølgingstid i måneder var 53,5

(variasjon: 1,5 til 99,4) for kreft i endometriet, 12,9 (variasjon: 1,0 til 102,6) for magekreft, 39,4 (variasjon: 4,2 til 103,0) for tynntarmkreft og 19,4 (variasjon: 1,1 til 97,1) for gallekreft. Tabell 43 oppsummerer effektresultatene.

Tabell 43: Effektresultatene i KEYNOTE-158

Endepunkt	Endometrie n=83	Mage [¶] n=65	Tynntarm [¶] n=32	Galle n=22
Objektiv responsrate*				
ORR % (95 % KI)	52 % (40,6; 62,9)	40 % (28,0; 52,9)	63 % (43,7; 78,9)	45 % (24,4; 67,8)
Komplett respons	18 %	18 %	19 %	14 %
Delvis respons	34 %	22 %	44 %	32 %
Responsvarighet*				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,9; 91,9+)	Ikke nådd (1,9+; 96,1+)	Ikke nådd (3,7+; 91,4+)	Ikke nådd (6,2; 92,1+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	86 %	88 %	87 %	90 %
% med varighet ≥ 60 måneder [#]	64 %	72 %	72 %	50 %

* Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet med komplett eller delvis respons

Basert på Kaplan-Meier-estimering

+ Betyr at det er ingen sykdomsprogresjon ved siste sykdomsvurdering

¶ Effektanalyse-populasjonen består av deltakere fra "All Participants as Treated" (APaT)-populasjonen som ble inkludert minst 26 uker før «cutoff»-dato

Øsofageal karsinom

KEYNOTE-590: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med øsofageal karsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi var undersøkt i KEYNOTE-590, en multisenter, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie hos pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller GEJ karsinom (Siewert type I). Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, en medisinsk tilstand som krever immunsuppresjon eller kjent HER-2 positiv adenokarsinom i gastroøsofageal overgang er ikke kvalifisert for studien. Randomiseringen var delt i tumor histologi (plateepitelkarsinom vs. adenokarsinom), geografisk område (Asia vs. ikke-Asia), og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1).

Pasienter var randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.
- Placebo på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.

Behandling med pembrolizumab eller kjemoterapi fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller til maksimalt 24 måneder. Pasienter randomisert til pembrolizumab fikk fortsette etter den første RECIST v1.1-definerte sykdomsprogresjonen, hvis klinisk stabil, inntil første radiografiske bevis på sykdomsprogresjon var bekreftet minst 4 uker senere med gjentatt bildebehandling. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Blant de 749 pasientene i KEYNOTE-590, hadde 383 (51 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS ≥ 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 383 pasientene omfattet: median alder 63 år (variasjon: 28 til 89), 41 % alder 65 eller eldre; 82 % menn, 34 % hvite, og 56 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 57 % hadde en ECOG PS (funksjonstilstand) på 0 og 1. Nittitre prosent hadde M1 sykdom. Syttifem prosent hadde en tumor histologi med plateepitelkarsinom, og 25 % hadde adenokarsinom.

De primære effektmålene var OS og PFS som var vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1 i plateepitel histologi, CPS ≥ 10, og hos alle pasienter. Studien viste statistisk signifikant forbedring i

OS og PFS for alle pre-spesifiserte studiepopulasjoner. Hos alle pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med kjemoterapi OS HR var 0,73 (95 % KI 0,62-0,86) og PFS HR var 0,65 (95 % KI 0,55-0,76). De sekundære effektmålene var ORR og varighet av respons, i henhold til RECIST 1.1 som vurdert av utprøver. Tabell 44 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte analysen av pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 utført ved en median oppfølgingstid på 13,5 måneder (variasjon: 0,5 til 32,7 måneder). Kaplan-Meier kurven for OS og PFS er vist i figurene 40 og 41.

Tabell 44: Effektsresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)

Endepunkt	pembrolizumab cisplatin kjemoterapi 5-FU n=186	Standard behandling* n=197
OS		
Antall (%) av pasienter med hendelser	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Median i måneder [†] (95 % KI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Antall (%) pasienter med hendelser	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Median in måneder [†] (95 % KI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
Objektiv responsrate [¶]		
ORR [§] % (95 % KI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Komplett respons	5,9 %	2,5 %
Delvis respons	45,2 %	24,4 %
p-verdi [#]	< 0,0001	
Responsvarighet ^{¶,b}		
Median i måneder (variasjon)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% med varighet ≥ 6 måneder [†]	80,2 %	47,7 %
% med varighet ≥ 12 måneder [†]	43,7 %	23,2 %
% med varighet > 18 måneder [†]	33,4 %	10,4 %

* cisplatin og 5-FU

[†] Basert på Kaplan-Meier estimering

[‡] Basert på den stratifiserte Cox proporsjonale hazard-modellen

[§] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test ved geografiske områder (Asia mot resten av verden) og tumor histologi (adenokarsinom vs. plateepitelkarsinom) og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1)

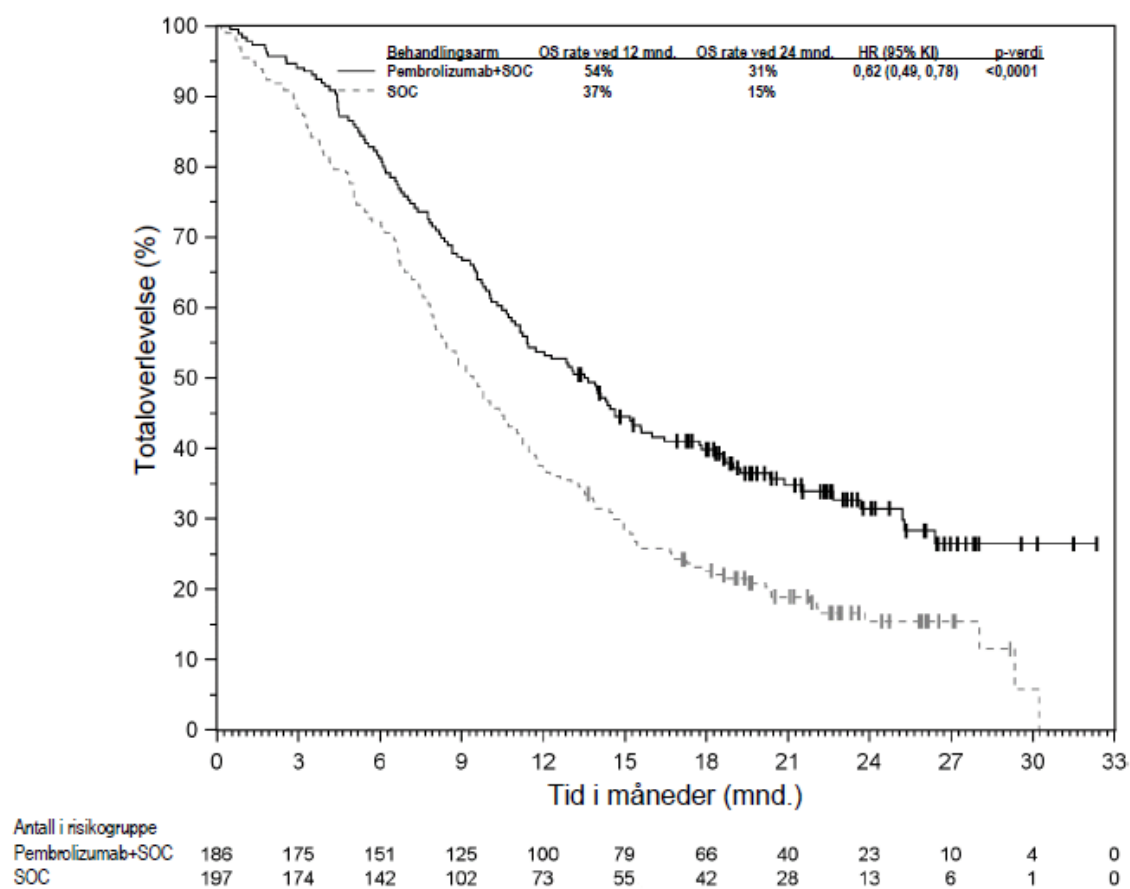
[¶] Vurdert ved at utprøver bruker RECIST 1.1

[#] Ensidig p-verdi for testing. H0: forskjell i % = 0 vs. H1: forskjell i % > 0

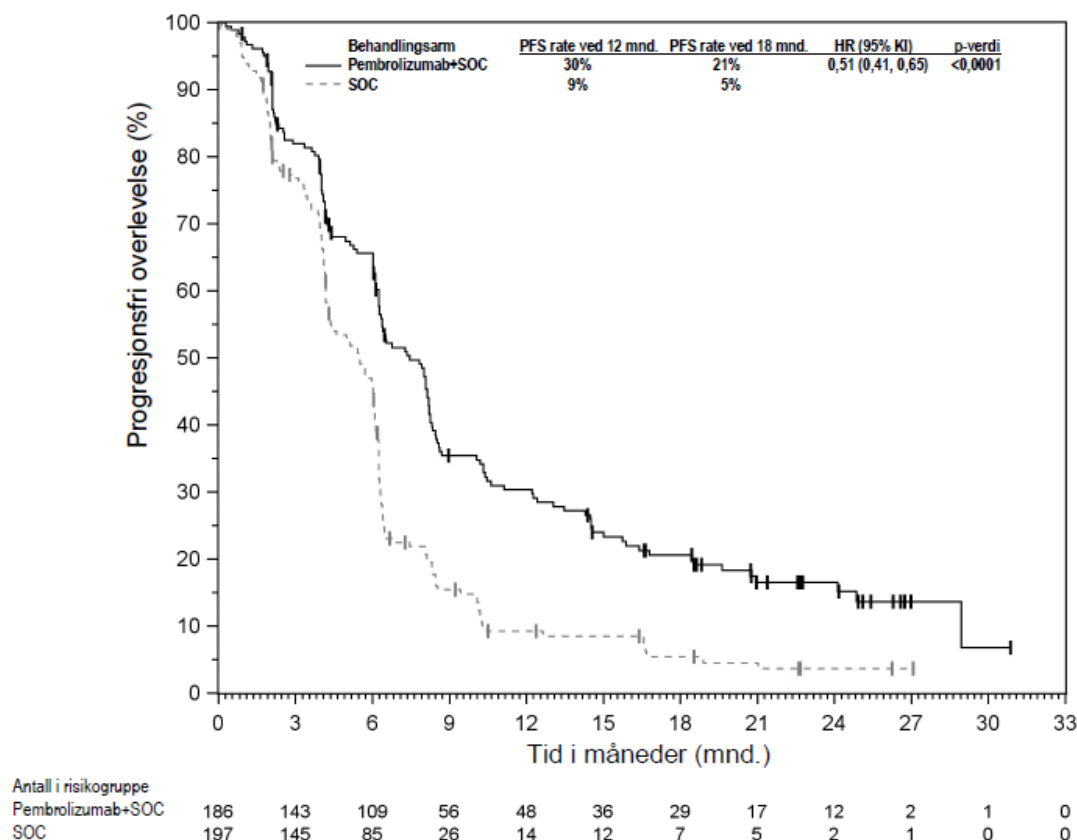
^p Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

Totalt 32 pasienter i alder ≥ 75 år for PD-L1 CPS ≥ 10 var påmeldt i KEYNOTE-590 (18 i pembrolizumabkombinasjonen og 14 i kontrollen). Data på effekt av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er svært begrenset i denne pasientpopulasjonen.

Figur 40: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Figur 41: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Trippel-negativ brystkreft

KEYNOTE-522: Kontrollert studie med neoadjuvant og adjuvant behandling hos pasienter med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi ble undersøkt i KEYNOTE-522, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie. Pasientene fikk adjuvant strålebehandling, hvis indisert, før eller samtidig med adjuvant pembrolizumab eller placebo. Hovedinklusionskriteriene var lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium TNBC med høy risiko for tilbakefall (tumorstørrelse > 1 cm, men ≤ 2 cm i diameter med involvering av lymfeknuter eller tumorstørrelse > 2 cm i diameter uavhengig av involvering av lymfeknuter), uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert ved lymfeknutestatus (positiv vs. negativ), tumorstørrelse (T1/T2 vs. T3/T4) og valget av karboplatin (dosert hver 3. uke vs. ukentlig). Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten pembrolizumab eller placebo via intravenøs infusjon:

- Fire sykluser med neoadjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo på dag 1 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet i kombinasjon med:
 - Karboplatin
 - AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke på dag 1 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet
eller AUC 1,5 mg/ml/min hver uke på dag 1, 8 og 15 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet **og**
 - Paklitaksel 80 mg/m² hver uke på dag 1, 8 og 15 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet
- Etterfulgt av fire tilleggssykluser med neoadjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet i kombinasjon med:
 - Doksorubicin 60 mg/m² **eller** epirubicin 90 mg/m² hver 3. uke på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet **og**
 - Cyklofosamid 600 mg/m² hver 3. uke på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet
- Etter kirurgi ble 9 sykluser administrert med adjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil behandlingen var ferdig (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall i den adjuvante fasen eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 1 174 pasienter ble randomisert. Karakteristikken av studiepopulasjonen var: median alder 49 år (variasjon: 22 til 80), 11 % 65 år eller eldre, 99,9 % kvinner, 64 % hvite, 20 % asiatiske, 5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % indianer eller innfødt i Alaska, ECOG PS 0 (87 %) og 1 (13 %), 56 % hadde premenopausal status og 44 % hadde postmenopausal status, 7 % primær tumor 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3 og 7 % T4, 49 % hadde involvering av lymfeknute 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 og 0,2 % N3, 1,4 % av pasientene hadde inflammatorisk brystkreft, 75 % av pasientene hadde stadium II og 25 % hadde stadium III.

De doble primære effektmålene var pCR-rate og EFS. pCR var definert som fravær av invasivt karsinom i brystet og lymfeknutene (ypT0/Tis ypN0) og ble vurdert blindet av lokal patolog ved tidspunktet for fullstendig kirurgi. EFS ble definert som tiden fra randomisering til den første av en av følgende hendelser: sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi, lokalt tilbakefall eller fjernspredning, sekundær kreftform eller død uavhengig av årsak. Et sekundært effektmål var OS.

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i forskjell i pCR-rate ved dens pre-spesifiserte primæranalyse (n=602), pCR-ratene var 64,8 % (95 % KI: 59,9 %; 69,5 %) i pembrolizumab-armen og 51,2 % (95 % KI: 44,1 %; 58,3 %) i placebo-armen, med en behandlingsforskjell på 13,6 % (95 % KI: 5,4 %; 21,8 %; p-verdi 0,00055). Studien viste også en statistisk signifikant forbedring i EFS ved den pre-spesifiserte interimanalysen (median oppfølgingstid for alle pasienter på 37,8 måneder (variasjon: 2,7-48,0 måneder), HR=0,63 (95 % KI: 0,48; 0,82; p-verdi 0,00031)). Ved en median oppfølgingstid for alle pasienter på 73,1 måneder (variasjon: 2,7-83,9 måneder) viste studien også en statistisk signifikant forbedring i OS.

Resultater rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende pCR-analysen (n=1 002) og de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte interimanalysen for EFS og OS med median oppfølgingstid for alle pasienter på 73,1 måneder (variasjon: 2,7-83,9 måneder) er oppsummert i tabell 45. Kaplan-Meier-kurvene for EFS og OS er vist i figur 42 og 43.

Tabell 45: Effekteresultater i KEYNOTE-522

Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi/pembrolizumab	Placebo med kjemoterapi/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Antall pasienter med pCR	428	182
pCR-rate (%) (95 % KI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Behandlingsforskjell (%) estimat (95 % KI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p-verdi [‡]	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Antall (%) pasienter med hendelser	159 (20,3 %)	114 (29,2 %)
Hazardratio (95 % KI) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^p	n=784	n=390
Antall (%) pasienter med hendelser	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Hazardratio (95 % KI) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
p-verdi [#]	0,00150	

* Basert på en pre-spesifisert avsluttende pCR-analyse (sammenlignet med et signifikansnivå på 0,0028)

[†] Basert på Miettinen og Nurminen metode stratifisert etter lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

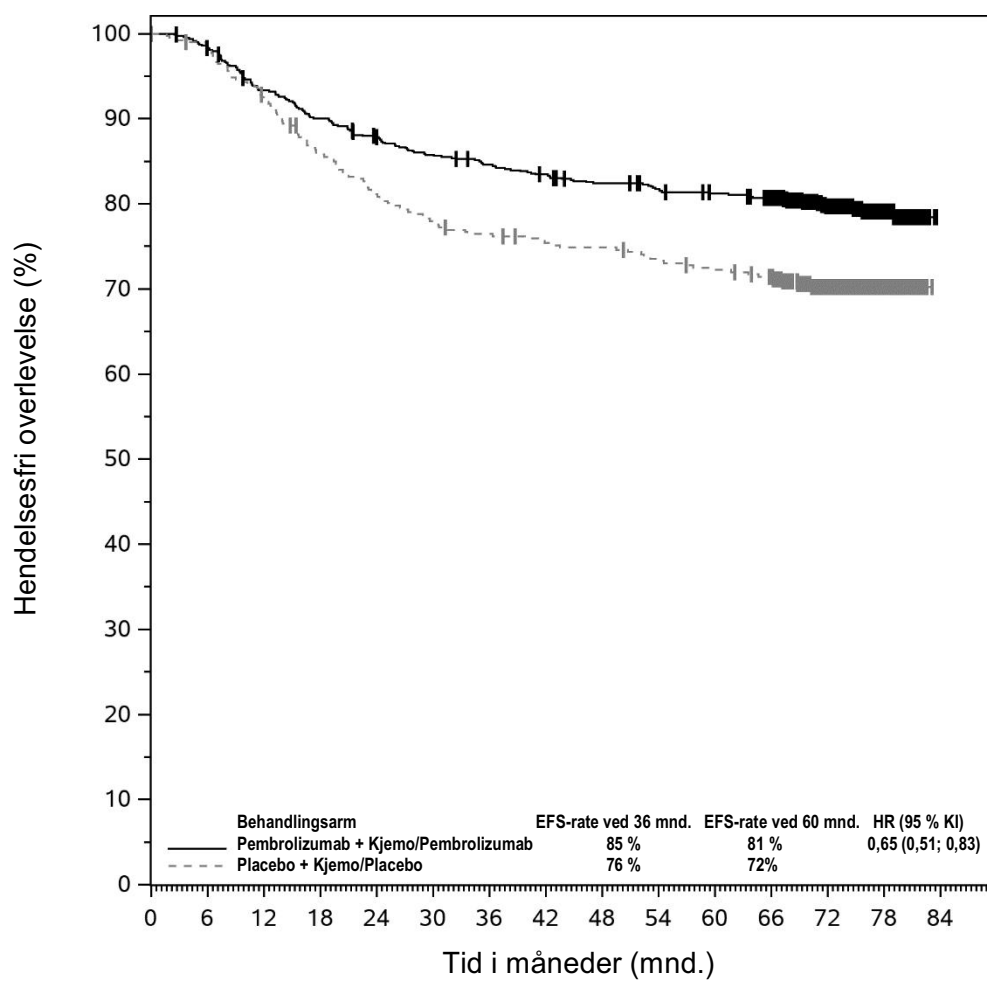
[‡] Ensidig p-verdi for testing. H0: forskjell i % = 0 versus H1: forskjell i % > 0

[¶] Basert på Cox-regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant stratifisert ved lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

^p Basert på en pre-spesifisert OS-interimanalyse (sammenlignet med et signifikansnivå på 0,00503)

[#] Ensidig p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

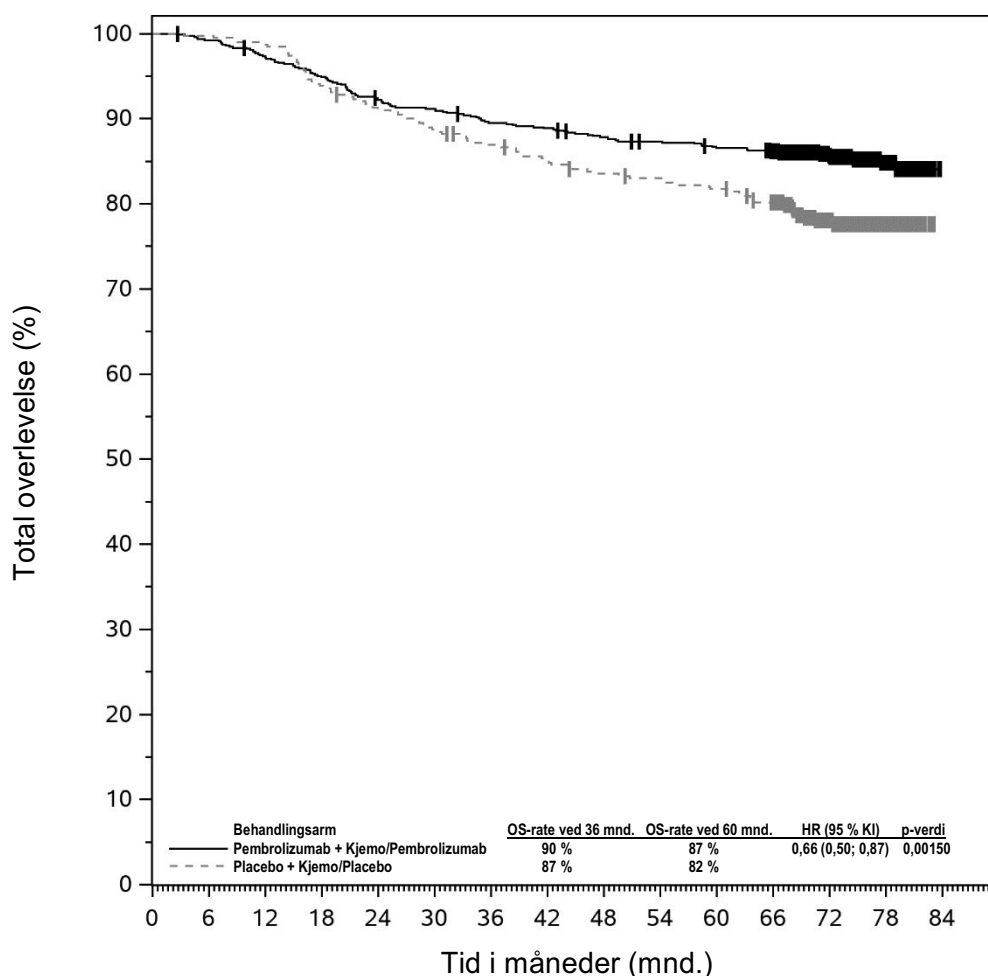
Figur 42: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-522 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 43: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-522 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

KEYNOTE-355: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos TNBC-pasienter som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sykdom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel, nab-paklitaksel eller gemcitabin og karboplatin ble undersøkt i KEYNOTE-355, en randomisert, dobbeltblind, multisenter-, placebokontrollert klinisk studie. Hovedinklusionskriterier var lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk TNBC, uavhengig av tumorer som uttrykker PD-L1 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi i avansert setting. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert etter kjemoterapeutisk behandling (paklitaksel eller nab-paklitaksel vs. gemcitabin og karboplatin), tumorer som uttrykker PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1), og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). Pasienter ble randomisert (2:1) til en av følgende behandlingsarmer, administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uke i kombinasjon med nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paklitaksel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.
- Placebo på dag 1 hver 3. uke i kombinasjon med nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paklitaksel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.

Behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombinasjon med kjemoterapi, fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Kjemoterapi kunne fortsette som standardbehandling. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført i uke 8, 16 og 24, deretter hver 9. uke det første året og deretter hver 12. uke.

Blant de 847 pasientene randomisert i KEYNOTE-355, hadde 636 (75 %) tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 1 og 323 (38 %) hadde tumorer som uttrykte CPS ≥ 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene for disse 323 pasientene med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 var: median alder 53 år (variasjon: 22 til 83); 20 % var 65 år eller eldre; 100 % kvinner, 69 % hvite, 20 % asiatiske, og 5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, ECOG PS (funksjonstilstand) 0 (61 %) og 1 (39 %); 67 % var post-menopausale, 3 % hadde tidligere hatt metastaser i hjernen, og 20 % hadde sykdomsfri intervall < 12 måneder.

Det doble primære effektmålet var PFS og ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet og ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS ved pre-spesifisert interimanalyse (HR 0,65; 95 % KI 0,49, 0,86; p-verdi 0,0012) og OS ved avsluttende analyse hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen, sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Tabell 46 oppsummerer effektresultatene og figur 44 og 45 viser Kaplan-Meier-kurven for PFS og OS basert på avsluttende analyse med en median oppfølgingstid på 20,2 måneder (variasjon: 0,3 til 53,1 måneder) for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 .

Tabell 46: Effekteresultater i KEYNOTE-355 hos pasienter med CPS ≥ 10

Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=220	Placebo med kjemoterapi* n=103
PFS[†]		
Antall (%) pasienter med hendelser	144 (65 %)	81 (79 %)
Hazardratio [‡] (95 % KI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-verdi [§]	0,0018	
Median i måneder (95 % KI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	155 (70 %)	84 (82 %)
Hazardratio [‡] (95 % KI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-verdi [¶]	0,0093	
Median i måneder (95 % KI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiv responsrate[†]		
ORR % (95 % KI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Komplett respons	17 %	14 %
Delvis respons	35 %	27 %
Responsvarighet[†]		
Median i måneder (variasjon)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% med varighet ≥ 6 måneder [#]	82 %	60 %
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	56 %	38 %

* Kjemoterapi: paklitaxel, nab-paklitaxel, eller gemcitabin og karboplatin

[†] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[‡] Basert på Cox-regresjonsmodel med Efrons metode («tie handling») med behandling som kovariant stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei)

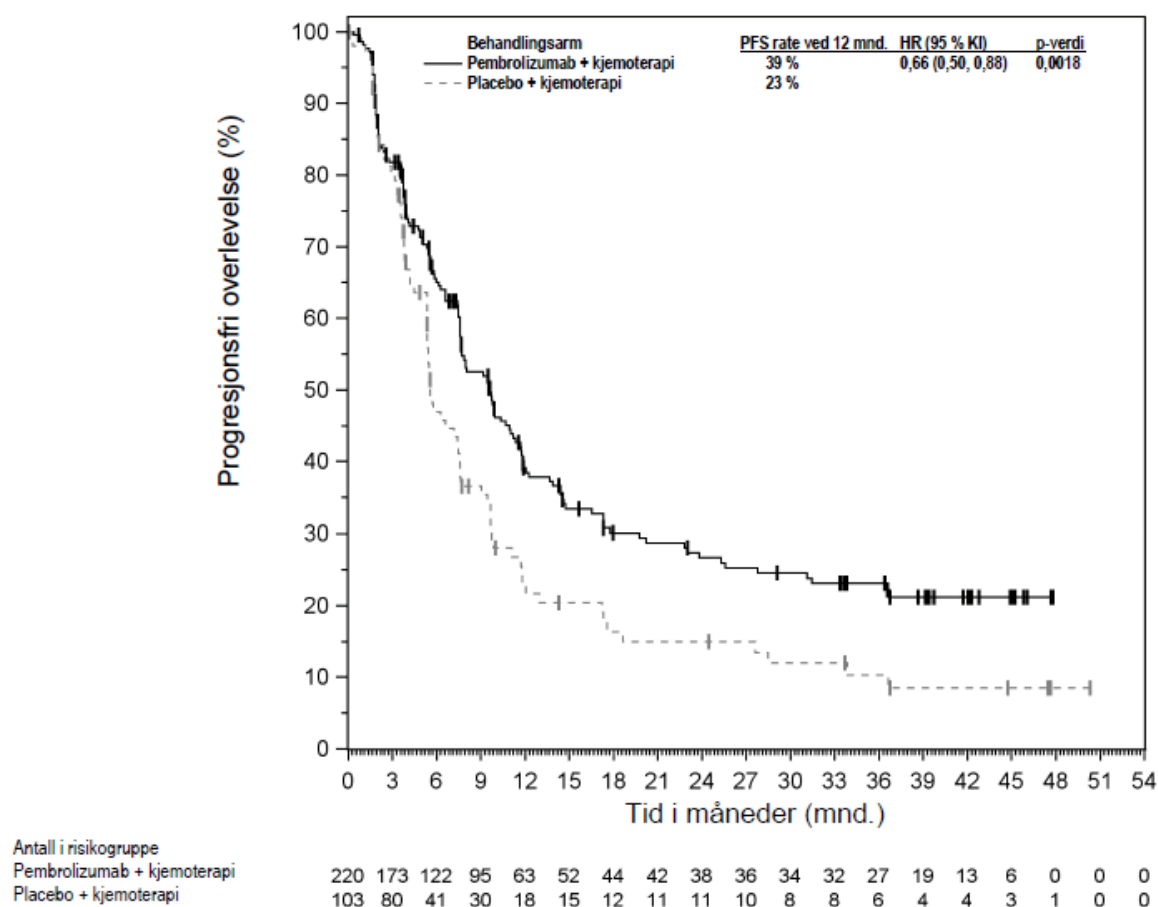
[§] Nominell p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). Ved pre-spesifisert interimanalyse av PFS (median oppfølgingstid på 19,2 måneder), statistisk signifikant forbedring ble vist for PFS som sammenlignet pembrolizumab/kjemoterapi med placebo/kjemoterapi p-verdi 0,0012

[¶] Ensidig p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). OS-resultater oppnådde den pre-spesifiserte effektgrensen på 0,0113 for statistisk signifikans

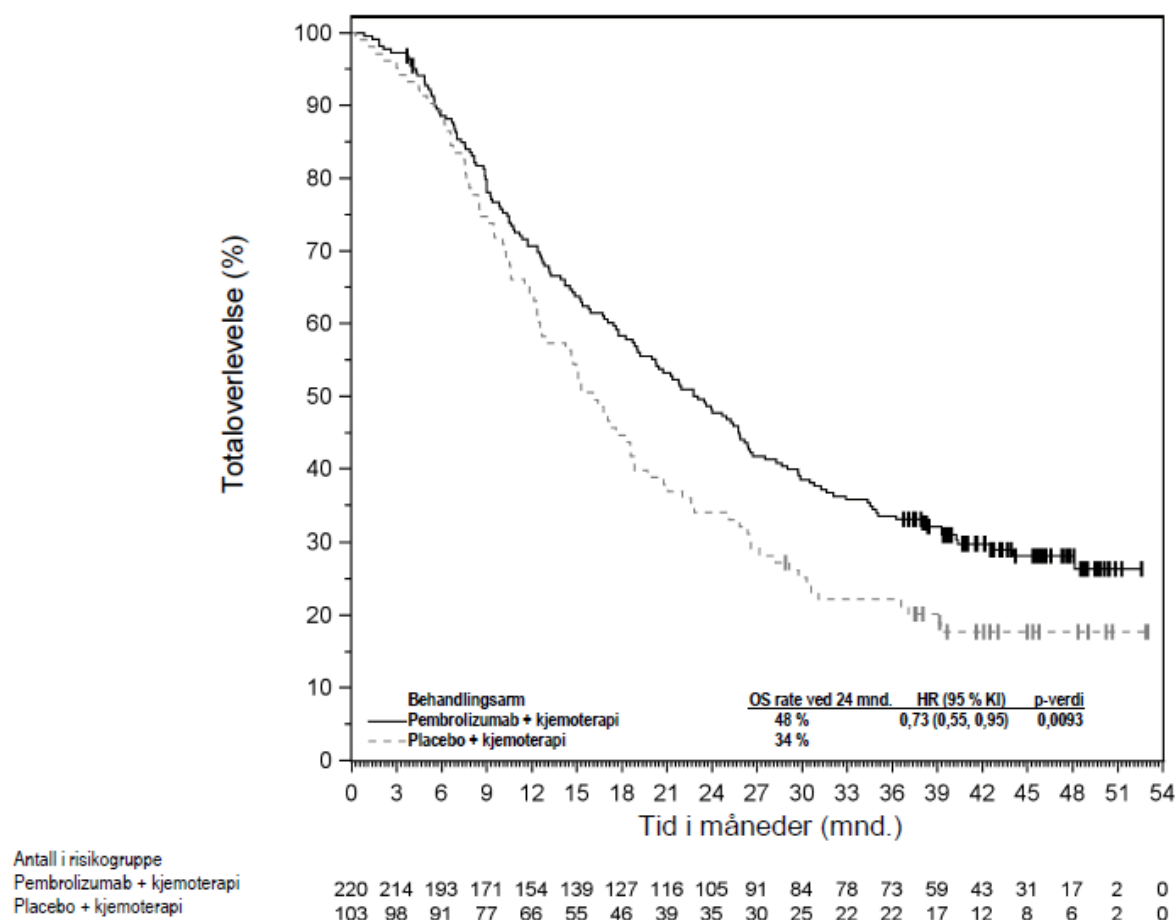
[#] Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data

+ Angir at det ikke er noen progressiv sykdom ved siste sykdomsvurdering

Figur 44: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-355 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Figur 45: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-355 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Endometriekarsinom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med primær avansert eller tilbakevendende EC

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin ble undersøkt i KEYNOTE-868 (NRG-GY018), en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos 810 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, inkludert dem med dMMR- og pMMR-tumorer. Pasientene hadde ikke mottatt tidligere systemisk behandling eller de hadde tidligere mottatt adjuvant kjemoterapi. Pasientene som tidligere hadde mottatt adjuvant kjemoterapi kunne inkluderes dersom det kjemoterapifrie intervallet var på minst 12 måneder. Pasienter med endometriesarkom, inkludert karsinosarkom, pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomiseringen var stratifisert iht. MMR-status, ECOG PS (0 eller 1 vs. 2) og tidligere adjuvant kjemoterapi. Pasientene ble randomisert (1:1) til én av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke, paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 400 mg hver 6. uke i opptil 14 sykluser.
- Placebo hver 3. uke, paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 sykluser, etterfulgt av placebo hver 6. uke i opptil 14 sykluser.

Alle studielegemidlene ble administrert som en intravenøs infusjon på dag 1 av hver behandlingssyklus. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 20 sykluser (opptil ca. 24 måneder). Pasienter med målbar sykdom som hadde RECIST-definert stabil sykdom eller delvis respons ved fullført syklus 6, fikk fortsette å motta paklitaksel og karboplatin sammen med pembrolizumab eller placebo i opptil 10 sykluser som bestemt

av utprøver. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke i de første 9 månedene og deretter hver 12. uke.

Blant de 810 randomiserte pasientene hadde 222 (27 %) dMMR-tumorstatus og 588 (73 %) hadde pMMR-tumorstatus.

Karakteristikker for dMMR-populasjonen var: median alder 66 år (variasjon: 37 til 86), 55 % var 65 år eller eldre, 79 % hvite, 9 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 3 % asiatiske, 5 % spansk- eller latinoættede, 64 % hadde ECOG PS 0, 33 % hadde ECOG PS 1 og 3 % hadde ECOG PS 2, 61 % hadde tilbakevendende sykdom og 39 % hadde primær eller vedvarende sykdom, 5 % hadde mottatt tidligere adjuvant kjemoterapi og 43 % hadde tidligere fått strålebehandling. Histologiske undergrupper var endometrioid karsinom (24 % grad 1, 43 % grad 2 og 14 % grad 3), uspesifikt adenokarsinom (11 %) og andre (8 % inkludert dedifferensiert/udifferensiert, serøs og blandet epitelial).

Karakteristikker for pMMR-populasjonen var: median alder 66 år (variasjon: 29 til 94), 54 % var 65 år eller eldre, 72 % hvite, 16 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 5 % asiatiske, 6 % spansk- eller latinoættede, 67 % hadde ECOG PS 0, 30 % hadde ECOG PS 1 og 3 % hadde ECOG PS 2, 56 % hadde tilbakevendende sykdom og 44 % hadde primær eller vedvarende sykdom, 26 % hadde fått tidligere adjuvant kjemoterapi og 41 % hadde tidligere fått strålebehandling. Histologiske undergrupper var endometrioid karsinom (17 % grad 1, 19 % grad 2 og 16 % grad 3), serøs (26 %), uspesifikt adenokarsinom (10 %), klarcellet karsinom (7 %) og andre (5 % inkludert blandet epitelial og dedifferensiert/udifferensiert).

Det primære effektmålet var PFS som vurdert av utprøver ved bruk av RECIST 1.1 i dMMR- og pMMR-populasjonene. Sekundære effektmål inkluderte OS, ORR og responsvarighet i dMMR- og pMMR-populasjonene. Studien viste statistisk signifikant forbedring i PFS hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi i både dMMR- og pMMR-populasjonene. Median oppfølgingstid var henholdsvis 13,6 måneder (variasjon: 0,6 til 39,4 måneder) og 8,7 måneder (variasjon: 0,1 til 37,2 måneder) i dMMR- og pMMR-populasjonene. Det ble ikke gjort formell korreksjon for multipl-testing ved vurdering av OS-endepunkt. OS-resultatene var ikke modne. Effekresultater etter MMR-status er oppsummert i tabell 47. Kaplan-Meier-kurver for PFS etter MMR-status er vist i henholdsvis figur 46 og 47.

Tabell 47: Effekresultater i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endepunkt	dMMR-populasjon		pMMR-populasjon	
	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=110	Placebo med kjemoterapi* n=112	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=294	Placebo med kjemoterapi* n=294
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelse	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (30,7; ikke nådd)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-verdi [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Antall (%) pasienter med hendelse	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	28,0 (21,4; ikke nådd)	27,4 (19,5; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiv responsrate				
Antall pasienter med målbar sykdom ved baseline	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (95 % KI)	78 % (68; 86)	69 % (59; 79)	61 % (55; 68)	51 % (45; 58)
Responsvarighet				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

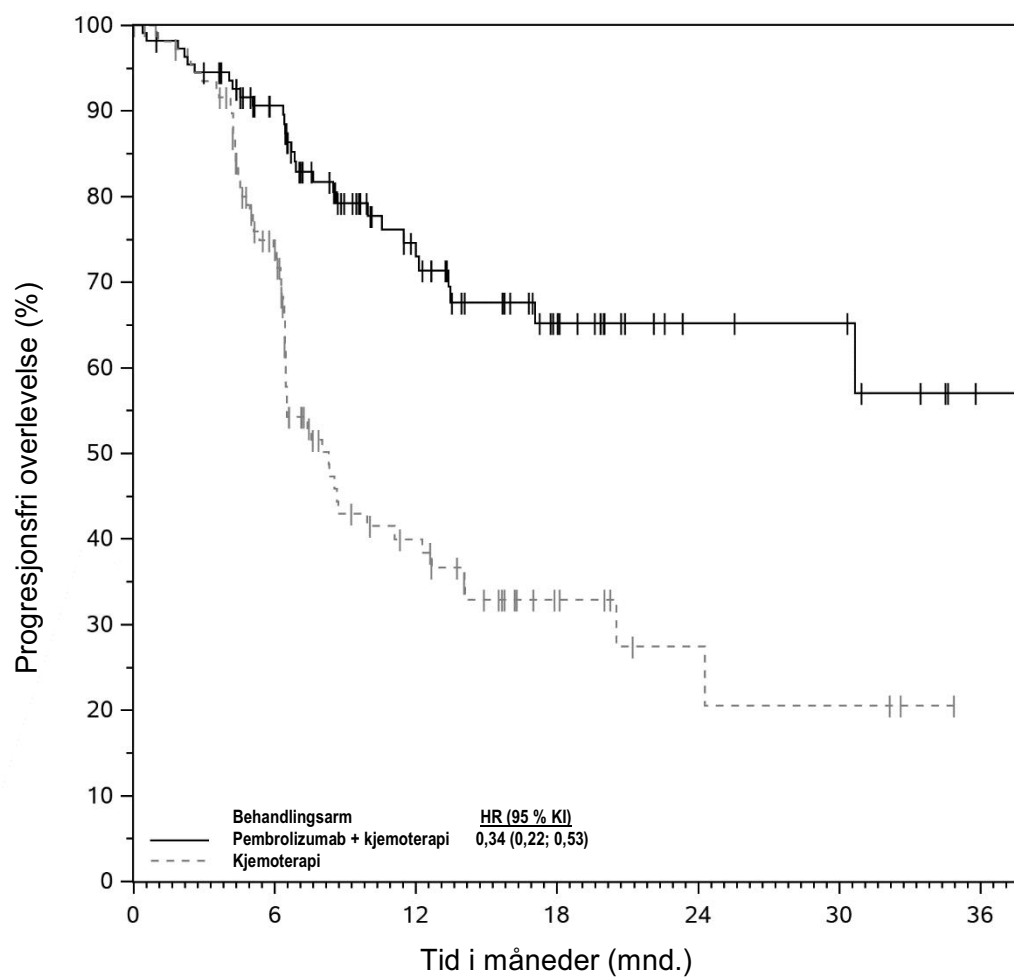
* Kjemoterapi (paklitaxel og karboplatin)

[†] Basert på stratifisert Cox proportional hazard-modell

[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test (sammenlignet med en alfa grenseverdi på 0,00207 for dMMR og 0,00116 for pMMR)

[¶] Respons: Beste objektive respons som bekreftet fullstendig respons eller delvis respons

Figur 46: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-868 (NRG-GY018) i dMMR-populasjonen

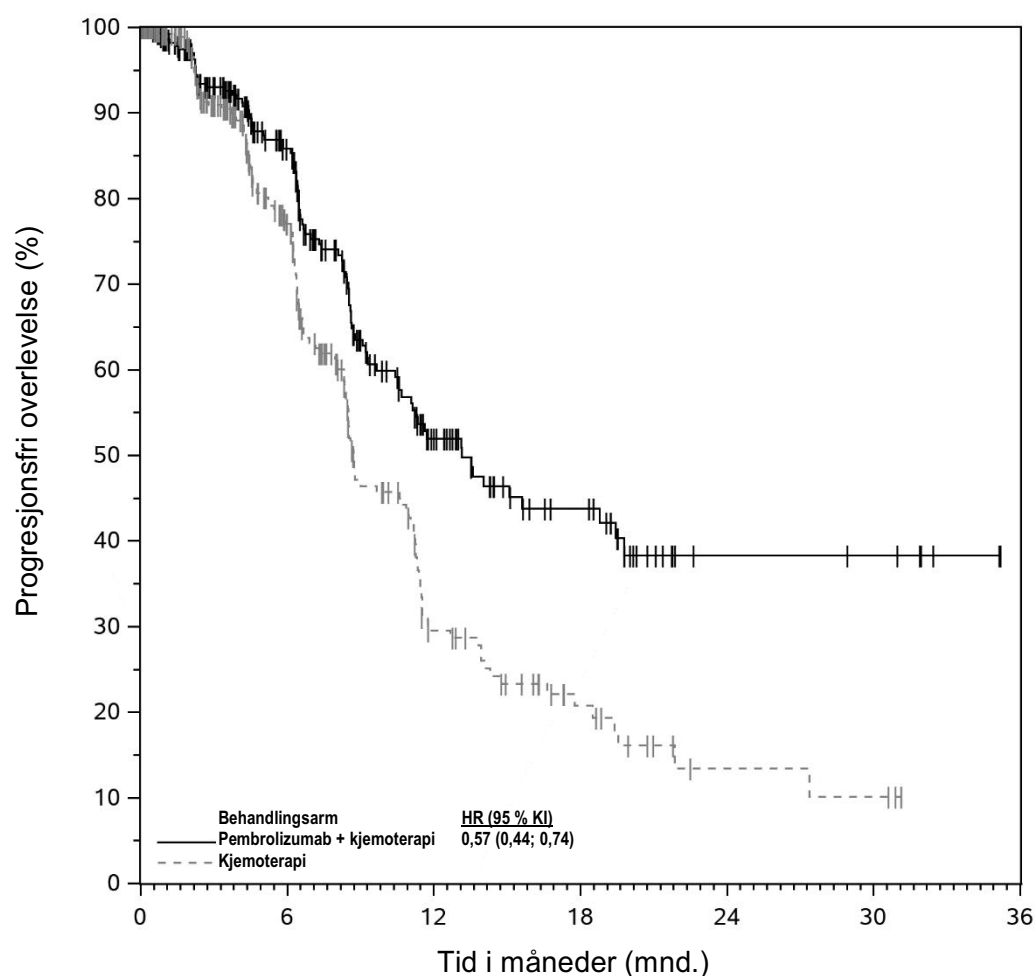


Antall i risikogruppe

Pembrolizumab + kjemoterapi
 Kjemoterapi

110	85	45	24	10	9	2
112	69	25	9	4	3	0

Figur 47: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-868 (NRG-GY018) i pMMR-populasjonen



Antall i risikogruppe							
Pembrolizumab + kjemoterapi	294	162	57	29	7	6	0
Kjemoterapi	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med avansert EC tidligere behandlet med systemisk kjemoterapi

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib ble undersøkt i KEYNOTE-775, en randomisert, multisenter, åpen, aktiv kontrollert studie utført hos pasienter med avansert EC, som tidligere hadde fått minst én behandling med platinabasert kjemoterapi, inkludert neoadjuvant eller adjuvant. Studiedeltagere kan ha mottatt opptil to platinabaserte behandlinger totalt, så lenge én ble gitt neoadjuvant eller adjuvant. Studien ekskluderte pasienter med endometriesarkom, karsinosarkom, eksisterende grad ≥ 3 fistel, ukontrollert BP ($> 150/90$ mmHg), signifikant kardiovaskulær svekkelse eller hendelse i løpet av de siste 12 månedene, eller pasienter som hadde aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen var stratifisert med MMR status (dMMR eller pMMR [mismatch repair proficient]) ved å bruke en validert IHC test. pMMR ble ytterligere stratifisert av ECOG-funksjonstilstand, geografisk region og tidligere bekkenstråling. Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig.
- utprøvers valg som består av enten doksorubicin 60 mg/m^2 hver 3. uke, eller paklitaksel 80 mg/m^2 ukentlig, 3 uker på/1 uke av.

Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte inntil RECIST v1.1 definerte sykdomsprogresjon verifisert av BICR, uakseptabel toksisitet eller for pembrolizumab et maksimum på 24 måneder.

Administrering av studiebehandling var tillatt utover RECIST-definerte sykdomsprogresjon dersom pasienten ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte og at behandlingen ble tolerert. Totalt 121/411 (29 %) av pembrolizumab og lenvatinib-behandlede pasienter fikk fortsatt studiebehandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon. Median varighet av behandlingen etter progresjon var 2,8 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 8. uke.

Totalt 827 pasienter var inkludert og randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib (n=411) eller utprøvers valg med doksorubicin (n=306) eller paklitaksel (n=110).

Baselinekarakteristikkene av disse pasientene var: median alder 65 år (variasjon: 30 til 86), 50 % 65 år eller eldre, 61 % hvite, 21 % asiatiske, og 4 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, ECOG PS på 0 (59 %) eller 1 (41 %), og 84 % med pMMR-tumorstatus og 16 % med dMMR-tumorstatus. De histologiske undergruppene var endometrioid karsinom (60 %), serøs (26 %), klarcellet karsinom (6 %), blandet (5 %), og andre (3 %). Alle 827 av disse pasientene fikk tidligere systemisk behandling for EC: 69 % hadde én, 28 % hadde to og 3 % hadde tre eller flere tidligere systemiske behandlinger. 37 % av pasientene fikk bare tidligere neoadjuvant- eller adjuvant behandling.

De primære effektmålene var OS og PFS (som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål inkluderte ORR, som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen, med median oppfølgingstid på 11,4 måneder (variasjon: 0,3 til 26,9 måneder), viste studien statistisk signifikant forbedring i OS og PFS. Den pre-spesifiserte avsluttende OS-analysen med omtrent 16 måneders ytterligere oppfølgingsvarighet fra interimanalysen (total median oppfølgingstid på 14,7 måneder [variasjon: 0,3 til 43,0 måneder]) ble utført uten justering for multiplisitet. Effekresultater fra MMR-subgrupper var i samsvar med de samlede studieresultatene. PFS-, ORR- og responsvarighetresultatene ved interimanalysen, og OS-resultatene ved avsluttende analyse er oppsummert i tabell 48. Kaplan-Meier-kurver for avsluttende OS- og interim PFS-analyser er vist i henholdsvis figur 48 og 49.

Tabell 48: Effekteresultater i KEYNOTE-775

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke med lenvatinib n=411	Kjemoterapi* n=416
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i måneder (95 % KI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Antall (%) pasienter med hendelser	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate[§]		
ORR [§] % (95 % KI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Komplett respons	7 %	3 %
Delvis respons	25 %	12 %
p-verdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighet[§]		
Median i måneder [#] (variasjon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicin eller paklitaksel

[†] Basert på stratifisert Cox regresjonsmodell

[‡] Ensidig nominell p-verdi for avsluttende analyse basert på stratifisert log-rank test. Ved den prespesifiserte interimanalysen av OS med median oppfølgingstid på 11,4 måneder (variasjon: 0,3 til 26,9 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for OS ved å sammenligne kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib med kjemoterapi (HR: 0,62 [95 % KI: 0,51; 0,75] p-verdi < 0,0001)

[§] Ved prespesifisert interimanalyse

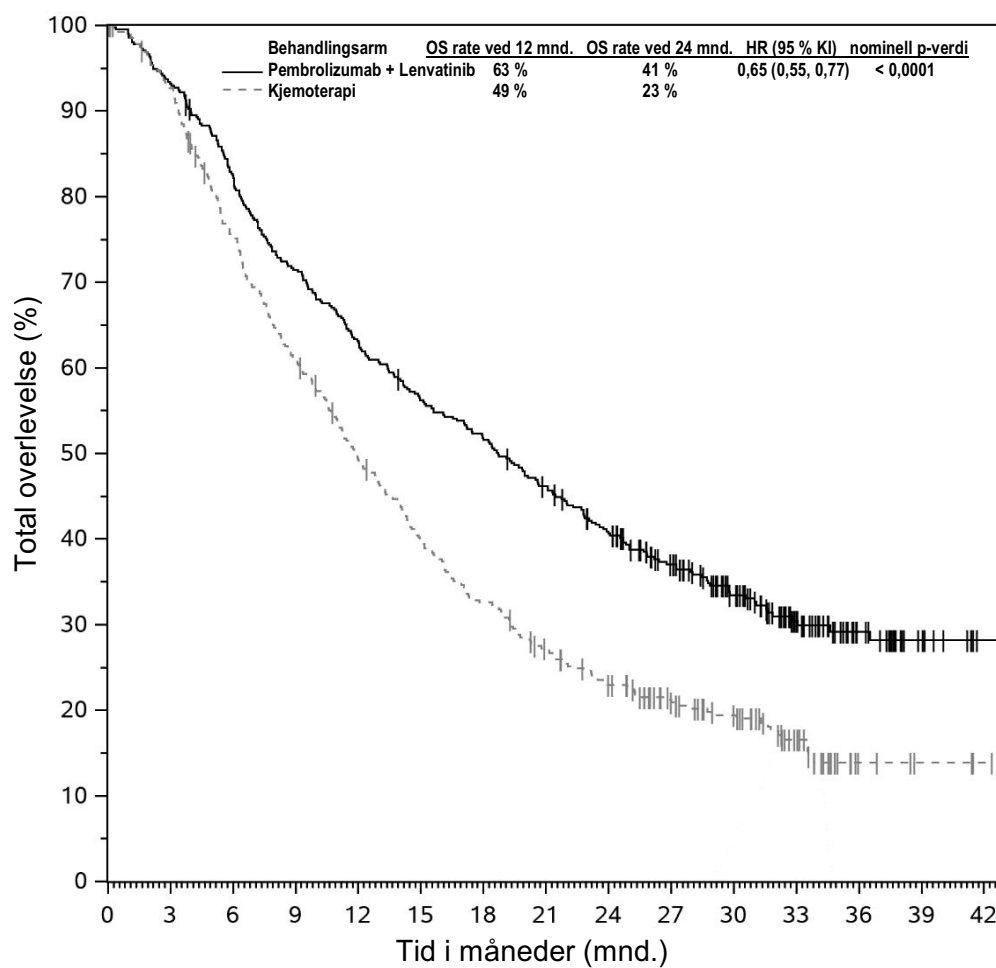
[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons som bekreftet fullstendig respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen- og Nurminen-metoden stratifisert av MMR-status, ECOG-funksjonstilstand, geografisk region og tidligere bekkenstråling

[#] Basert på Kaplan-Meier estimering

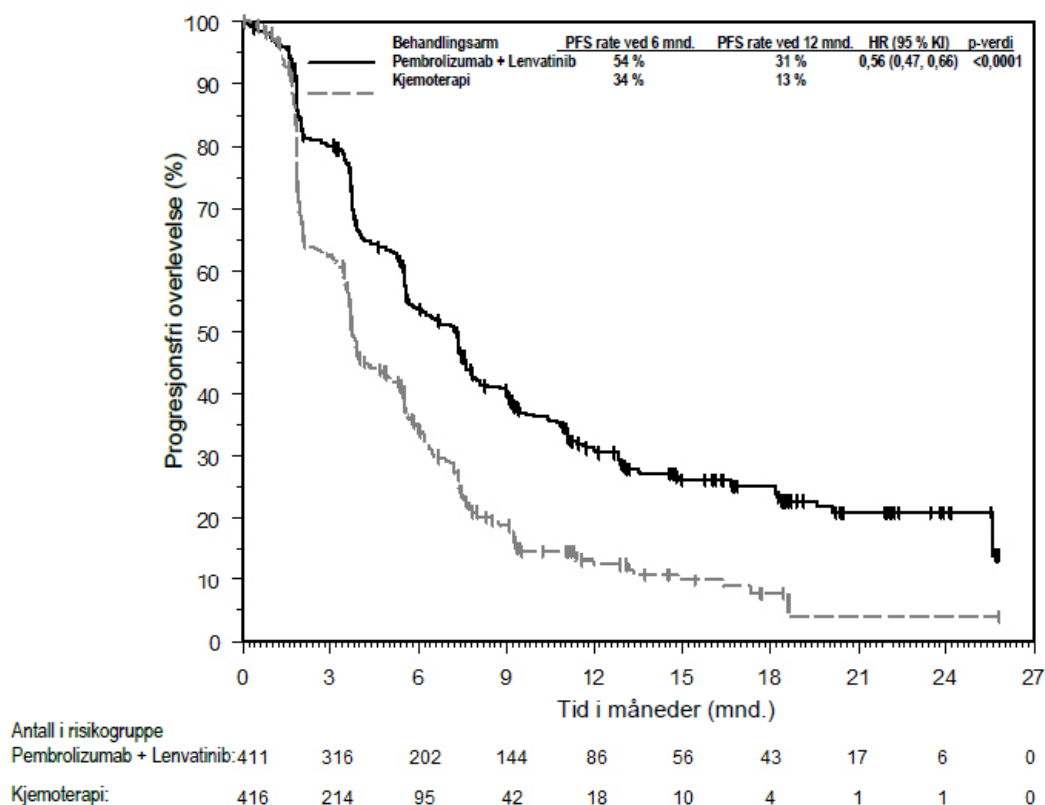
Figur 48: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-775 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 49: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-775 («intent to treat»-populasjon)



Livmorhalskreft

KEYNOTE-A18: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling med CRT hos pasienter med lokalavansert livmorhalskreft

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med cisplatin og ekstern strålebehandling (EBRT) etterfulgt av brakyterapi (BT) ble undersøkt i KEYNOTE-A18, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie som inkluderte 1 060 pasienter med lokalavansert livmorhalskreft som ikke tidligere hadde gjennomgått definitiv kirurgi, stråling eller systemisk behandling for livmorhalskreft. Det var 601 pasienter med FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 stadium III – IVA (tumor involverer den ytre delen av vagina med eller uten utbredelse til bekkenveggen eller hydronefrose/ikke-fungerende nyre eller som har spredd seg til tilstøtende organer i bekkenet) med enten lymfeknutepositiv- eller lymfeknutenegativ sykdom og 459 pasienter med FIGO 2014 stadium IB2 – IIB (tumorlesjoner > 4 cm eller klinisk synlige lesjoner som har spredd seg utenfor uterus, men ikke til bekkenveggen eller den ytre tredjedelen av vagina) med lymfeknute-positiv sykdom. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter planlagt type EBRT (intensitetsmodulert stråleterapi [IMRT] eller intensitetsmodulert buebehandling [VMAT] vs. ikke-IMRT og ikke-VMAT), stadium ved screening av livmorhalskreft (FIGO 2014 stadium IB2 – IIB vs. stadium III – IVA) og planlagt total strålingsdose ([EBRT + BT-dose] på < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy per ekvivalent dose [EQD2]). Pasientene ble randomisert (1:1) til én av to behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40 mg/m² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), etterfulgt av pembrolizumab 400 mg intravenøst hver 6. uke (15 sykluser).
- Placebo intravenøst hver 3. uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40 mg/m² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til

lokal praksis) og strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), etterfulgt av placebo intravenøst hver 6. uke (15 sykluser).

Behandlingen fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 12. uke de første to årene, hver 24. uke i år 3 og deretter årlig.

Baselinekarakteristikkene blant de 601 pasientene med FIGO 2014 stadium III – IVA inkludert i KEYNOTE-A18 var: median alder 51 år (variasjon: 22 til 87), 16 % var 65 år eller eldre, 36 % hvite, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 34 % asiatiske, 38 % spansk- eller latinoættede, 68 % hadde ECOG funksjonsstatus 0 og 32 % hadde ECOG funksjonsstatus 1, 93 % med CPS $\geq$ 1, 71 % hadde positive bekken- og/eller positive paraaortale lymfeknute(r), 29 % hadde hverken positive bekken- eller paraaortale lymfeknute(r), 86 % IMRT eller VMAT EBRT, 90 % $\geq$ 70 Gy (EQD2). Åttifire prosent hadde plateepitelkarsinom og 16 % hadde ikke-plateepitel histologi.

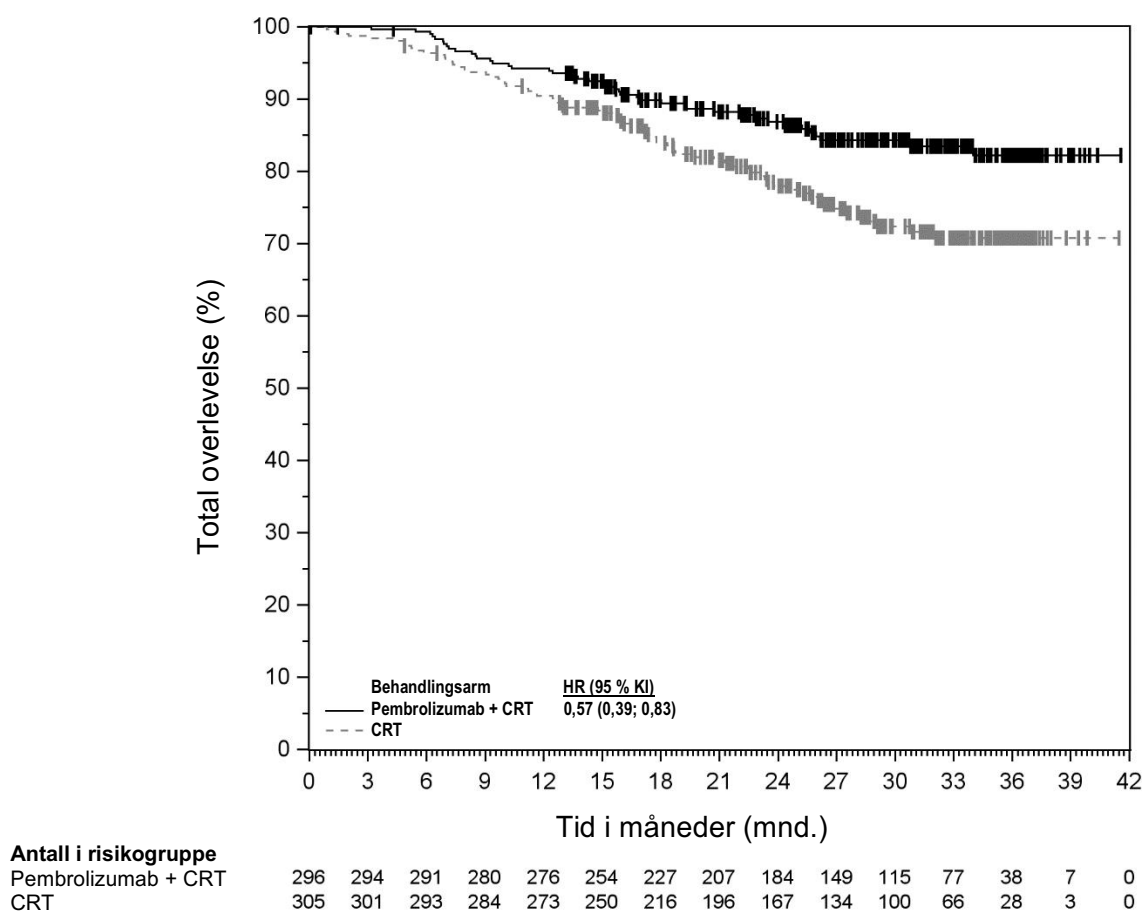
De primære effektmålene var PFS (som vurdert av utprøver iht. RECIST v1.1 eller histopatologisk bekreftet) og OS. Studien viste statistisk signifikante forbedringer i PFS [0,70 (95 % KI 0,55; 0,89; p-verdi 0,0020)] fra den første pre-spesifiserte interimanalysen og OS [0,67 (95 % KI 0,50; 0,90; p-verdi 0,0040)] fra den andre pre-spesifiserte interimanalysen i den totale populasjonen hos pasienter randomisert til pembrolizumab sammen med CRT sammenlignet med placebo sammen med CRT. Tabell 49 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den andre pre-spesifiserte interimanalysen hos pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA-sykdom med en median oppfølgingstid på 26,6 måneder (variasjon: 0,9 til 41,7 måneder). Kaplan-Meier-kurvene for pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA-sykdom for OS og PFS basert på denne analysen er vist i henholdsvis figur 50 og 51.

Tabell 49: Effekresultater i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA

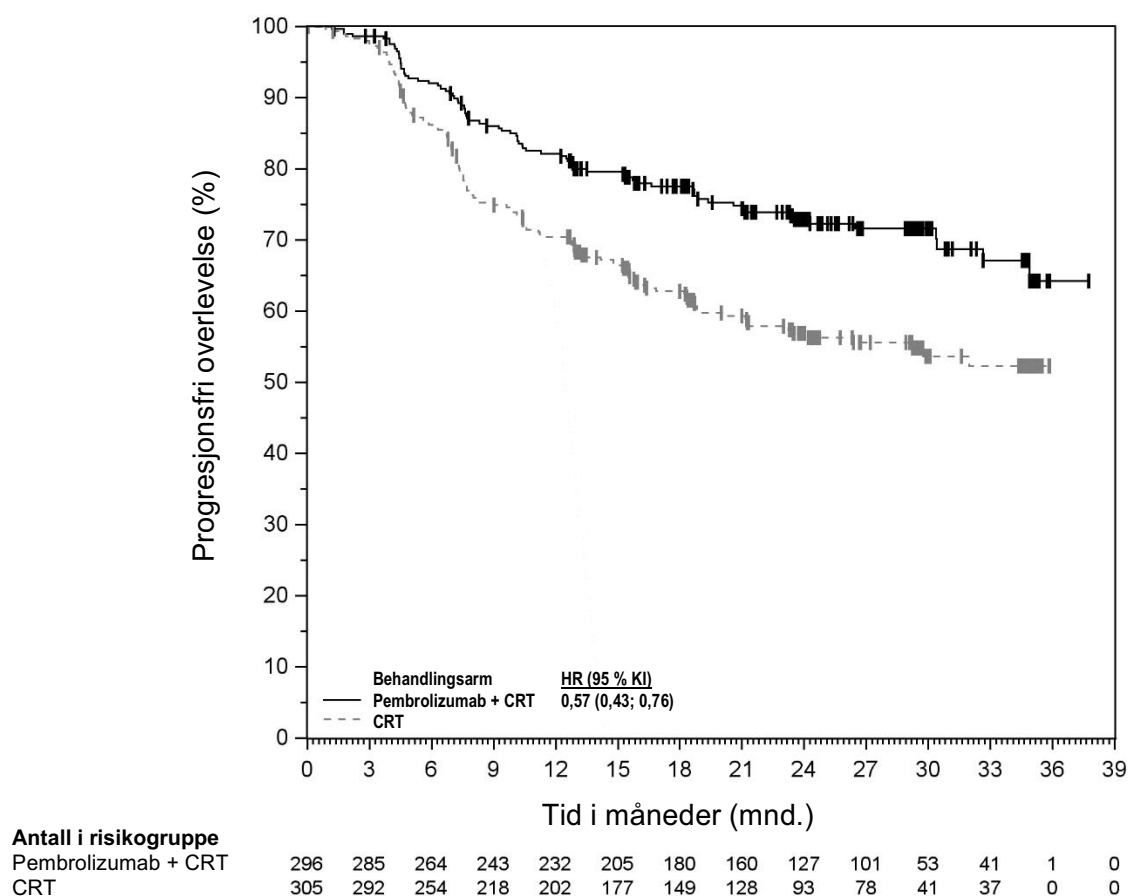
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke og 400 mg hver 6. uke sammen med CRT n=296	Placebo sammen med CRT n=305
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	43 (15 %)	73 (24 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS vurdert av utprøver		
Antall (%) pasienter med hendelse	79 (27 %)	125 (41 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)	Ikke nådd (26,3; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Basert på ustratifisert Cox proportional hazard-modell
CRT = Kjemoradioterapi

Figur 50: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA



Figur 51: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA



KEYNOTE-826: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin, med eller uten bevacizumab ble undersøkt i KEYNOTE-826, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 617 pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller førstelinje metastatisk livmorhalskreft uten tidligere kjemoterapibehandling unntatt ved konkomitant bruk som radio-sensibiliseringsmiddel. Pasienter ble inkludert uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter metastatisk status ved initiell diagnose, utprøvers valg om bruk av bevacizumab og PD-L1-status (CPS < 1 vs. CPS 1 til < 10 vs. CPS ≥ 10). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av de to behandlingsgruppene:

- Behandlingsgruppe 1: Pembrolizumab 200 mg pluss kjemoterapi med eller uten bevacizumab
- Behandlingsgruppe 2: Placebo pluss kjemoterapi med eller uten bevacizumab

Utprøver valgte en av følgende fire behandlingsregimer før randomisering:

1. Paklitaksel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paklitaksel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

All studiemedisin ble administrert som intravenøs infusjon. All studiebehandling ble administrert på

dag 1 av hver 3-ukers behandlingssyklus. Cisplatin kunne bli gitt på dag 2 av hver 3-ukers behandlingssyklus. Bruk av bevacizumab var opp til utprøver å bestemme før randomisering. Behandling med pembrolizumab pågikk inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og utprøver anså at pasienten fortsatt hadde klinisk effekt. Vurdering av tumorstatus ble utført i uke 9 og så hver 9. uke det første året, deretter hver 12. uke.

Av de 617 pasientene som var inkludert i studien hadde 548 pasienter (89 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Blant disse 548 pasientene med tumorer som uttrykte PD-L1, ble 273 pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab, og 275 pasienter ble randomisert til placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Baselinekarakteristikkene til disse 548 pasientene var: median alder 51 år (variasjon: 22 til 82), 16 % 65 år eller eldre, 59 % hvite, 18 % asiatiske, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 37 % spansk- eller latinoættede, henholdsvis 56 % og 43 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 eller 1, 63 % fikk bevacizumab som studiebehandling, 21 % hadde adenokarsinom og 5 % hadde adenoskvamøst histologi. Av pasientene med vedvarende eller tilbakevendende sykdom med eller uten fjernmetastaser hadde 39 % tidligere kun fått radiokjemoterapi og 17 % hadde tidligere fått radiokjemoterapi pluss kirurgi.

De primære effektmålene var OS og PFS vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. Ved en pre-spesifisert interimanalyse viste studien statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,64; 95 % KI 0,50, 0,81; p-verdi = 0,0001) og PFS (HR 0,62; 95 % KI 0,50, 0,77; p-verdi < 0,0001) for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Studien viste også statistisk signifikante forbedringer i OS og PFS i den totale populasjonen. Tabell 50 oppsummerer de viktigste effektmålene for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-826 ved den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 21,3 måneder. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS basert på den avsluttende analysen er vist i figurene 52 og 53.

Tabell 50: Effekteresultater i KEYNOTE-826 for pasienter med PD-L1 uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke pluss kjemoterapi* med eller uten bevacizumab n=273	Placebo pluss kjemoterapi* med eller uten bevacizumab n=275
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	153 (56 %)	201 (73 %)
Median i måneder (95 % KI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	171 (63 %)	220 (80 %)
Median i måneder (95 % KI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [¶] % (95 % KI)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
Komplett respons	26 %	15 %
Delvis respons	43 %	36 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	56	45
% med varighet ≥ 24 måneder [#]	48	30

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin)

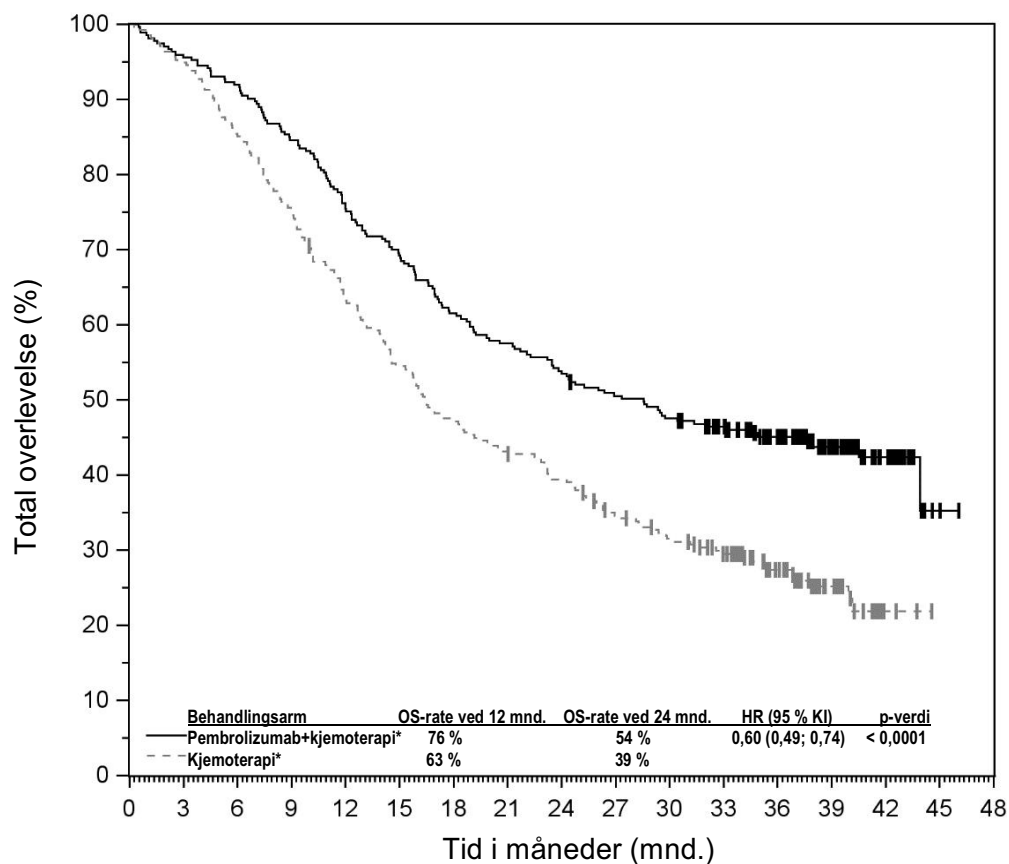
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Nominell p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[¶] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 52: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-826 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

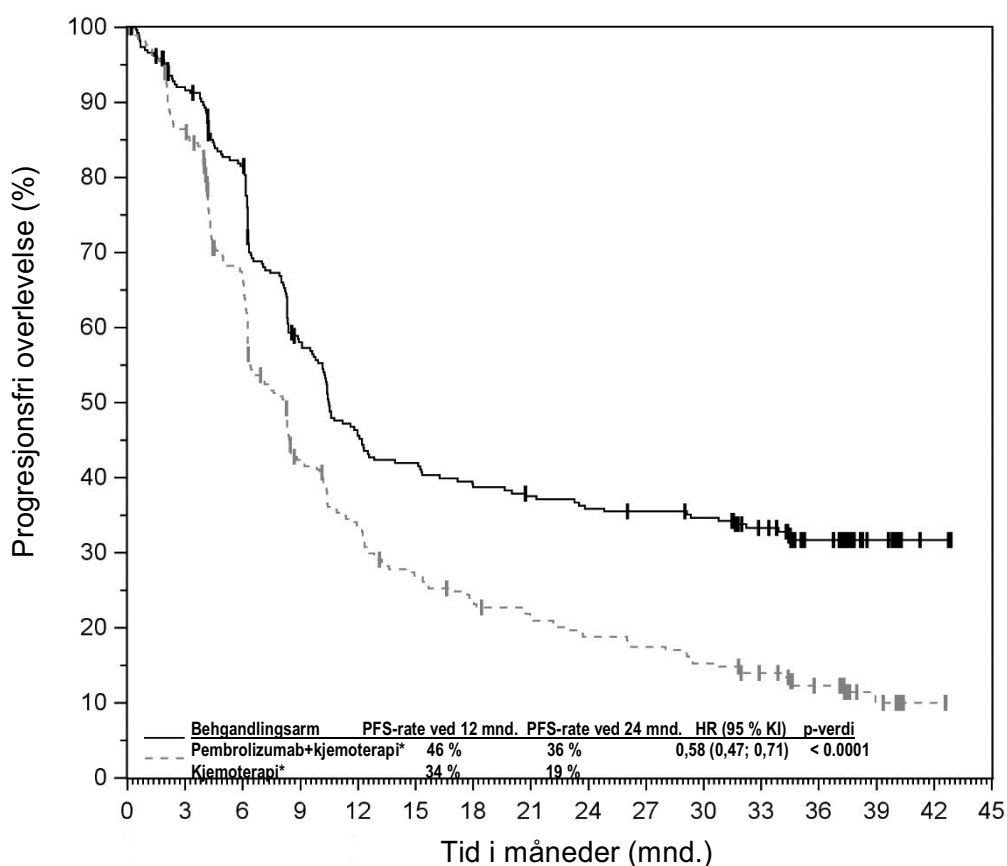


Antall i risikogruppe

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

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin) med eller uten bevacizumab

Figur 53: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-826 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)



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

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin) med eller uten bevacizumab

Gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom

KEYNOTE-811: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab pluss fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-811, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 698 pasienter med HER-2 positiv avansert gastrisk eller GEJ adenokarsinom uavhengig av status av PD-L1-uttrykk, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for metastatisk sykdom. Pasienter med en autoimmun sykdom som trengte systemisk behandling innen 2 år etter behandling eller med en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon ble ekskludert.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1 eller < 1), kjemoterapieregime (5-FU pluss cisplatin [FP] eller kapecitabin pluss oksaliplatin [CAPOX]), og geografisk region (Europa/Israel/Nord-Amerika/Australia, Asia og «resten av verden»). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; all studiemedisin utenom oral kapecitabin ble administrert som en intravenøs infusjon for hver 3-ukers behandlingssyklus:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser, etterfulgt av utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX). Pembrolizumab ble administrert før trastuzumab og kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser, etterfulgt av utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² i opptil

6 sykluser og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX). Placebo ble administrert før trastuzumab og kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

Behandling med pembrolizumab, trastuzumab og kjemoterapi eller placebo, trastuzumab og kjemoterapi fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke.

Blant de 698 pasientene randomisert i KEYNOTE-811 hadde 594 (85 %) tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristika ved baseline blant de 594 pasientene med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 inkluderte: median alder 63 år (variasjon: 19 til 85), 43 % 65 år eller eldre, 80 % menn, 63 % hvite, 33 % asiatiske og 0,7 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 42 % med ECOG PS 0 og 58 % med ECOG PS 1. Nittiåtte prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom (stadium IV) og 2 % hadde lokalavansert inoperabel sykdom. Nittifem prosent (n=562) hadde tumorer som ikke var MSI-H, 1 % (n=8) hadde tumorer som var MSI-H og hos 4 % (n=24) var status ikke kjent. Åttifem prosent av pasientene mottok CAPOX.

De primære effektmålene var PFS basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1 og OS. De sekundære effektmålene inkluderte ORR og DoR basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den andre interimanalysen i den totale populasjonen viste studien statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,72, 95 % KI 0,60; 0,87; p-verdi 0,0002) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikant forskjell med hensyn til OS ved denne interimanalysen. Median oppfølgingstid var 15,4 måneder (variasjon: 0,3 til 41,6 måneder). En statistisk signifikant forbedring i ORR (74,4 % vs. 51,9 %, representerer 22,7 % forskjell i ORR [95 % KI 11,2; 33,7], p-verdi 0,00006) ble observert ved den første interimanalysen gjennomført på de første 264 pasientene randomisert i den totale populasjonen (133 pasienter i pembrolizumab-armen og 131 i placebo-armen).

De viktigste effektresultatene ved den andre interimanalysen for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 er oppsummert i tabell 51, og figurene 54 og 55 viser Kaplan-Meyer-kurver for PFS og OS.

Tabell 51: Effektnesultater i KEYNOTE-811 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab trastuzumab og kjemoterapi n=298	Placebo trastuzumab og kjemoterapi n=296
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	199 (67 %)	215 (73 %)
Median i måneder (95 % KI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazardratio* (95 % KI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-verdi†	0,0001	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	167 (56 %)	183 (62 %)
Median i måneder (95 % KI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazardratio* (95 % KI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-verdi†	0,0143	
Objektiv responsrate		
ORR‡% (95 % KI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Komplett respons	14 %	10 %
Delvis respons	59 %	49 %
p-verdi#	0,00008	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% med varighet ≥ 6 måneder¶	75 %	67 %
% med varighet ≥ 12 måneder¶	49 %	41 %

* Basert på ustratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

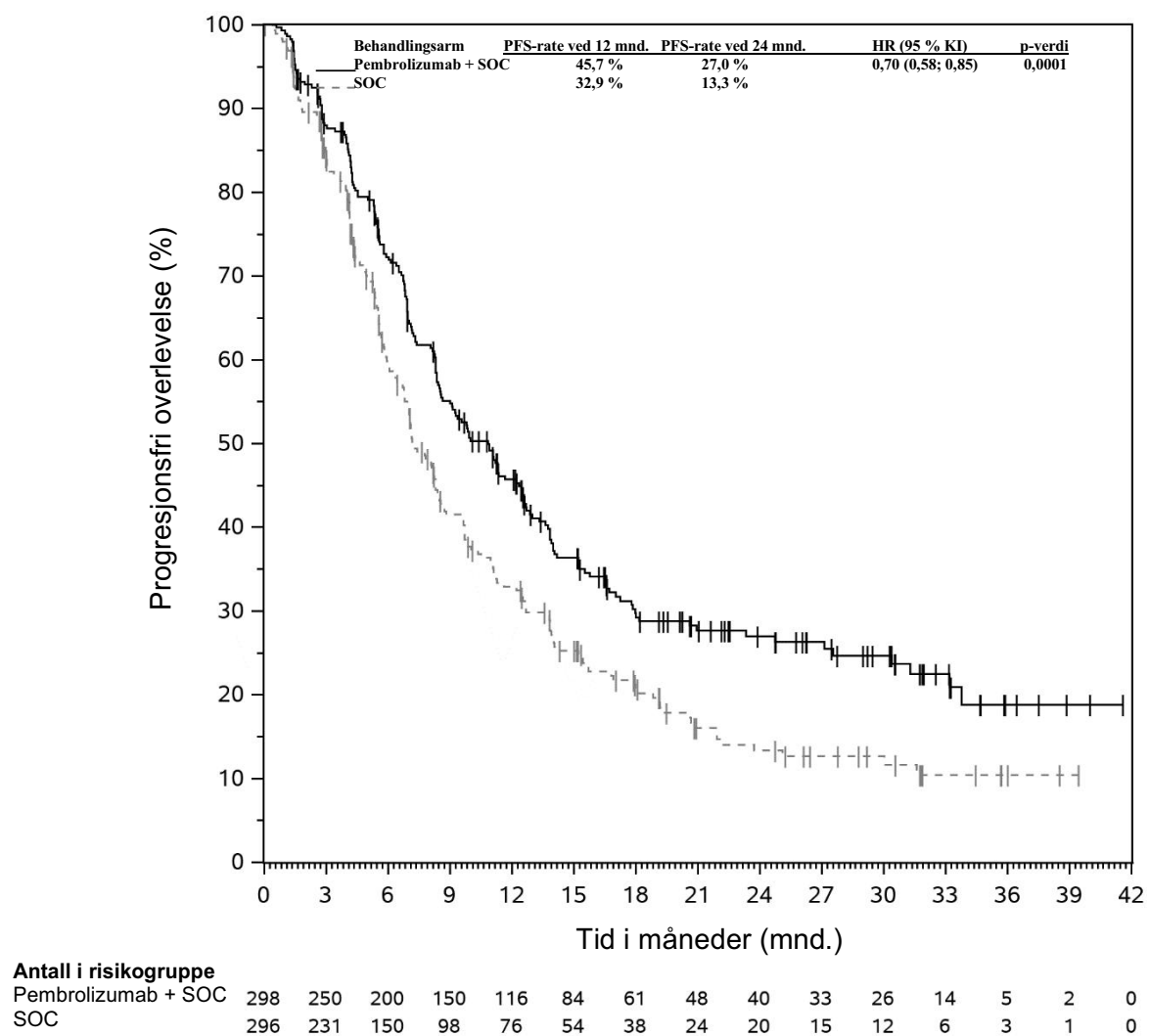
† Nominell p-verdi basert på ustratifisert log-rank test; ingen formell test ble utført på pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)

‡ Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

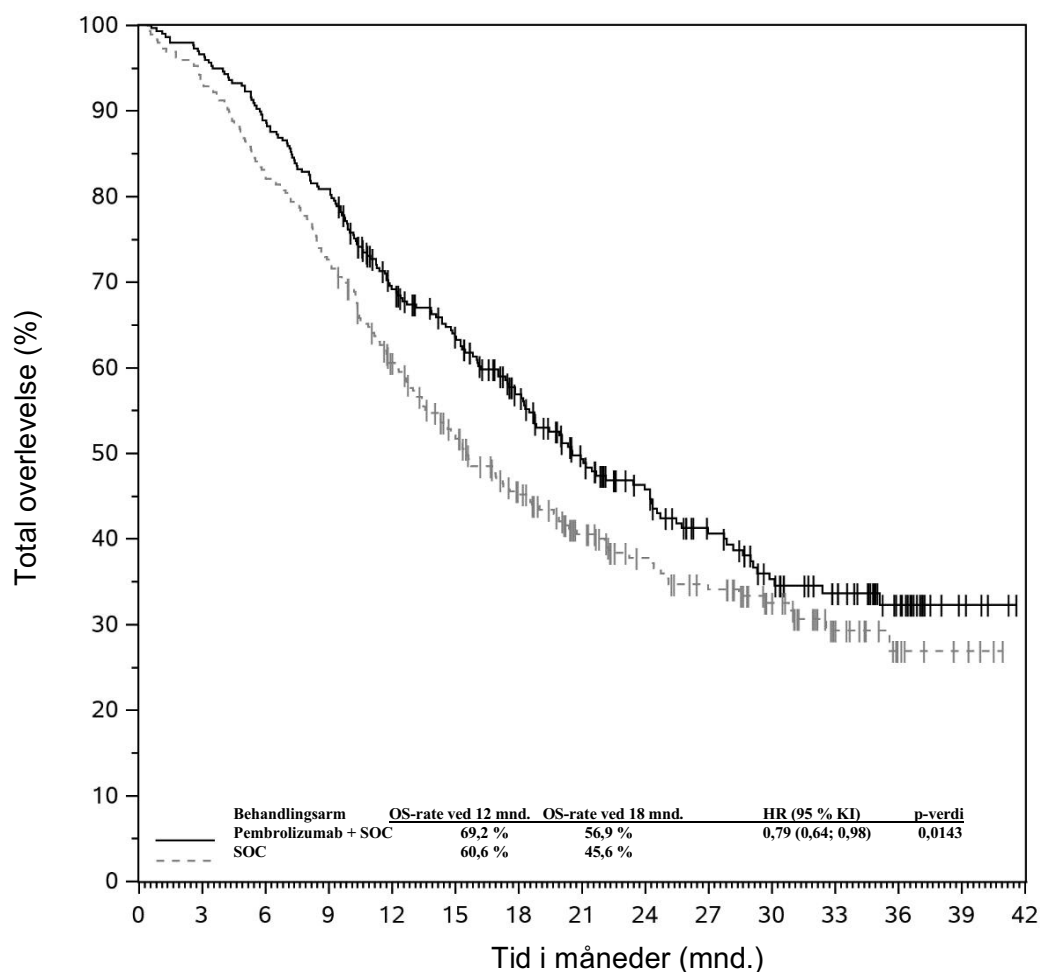
Nominell p-verdi basert på ustratifisert Miettinen og Nurminen metode; ingen formell test ble utført på pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 54: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-811 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Figur 55: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-811 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



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

KEYNOTE-859: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-859, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 1 579 pasienter med HER-2 negativ avansert gastrisk eller GEJ adenokarsinom uavhengig av status av PD-L1-uttrykk, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for metastatisk sykdom. Tidligere neoadjuvant og/eller adjuvant behandling var tillatt dersom den var fullført minst 6 måneder før randomisering. Pasienter med en autoimmun sykdom som trengte systemisk behandling innen 2 år etter behandling, pasienter med en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller pasienter som tidligere hadde fått behandling med immunsjekkpunkthemmere ble ekskludert.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1 eller < 1), kjemoterapiregime (5-FU pluss cisplatin [FP] eller kapecitabin pluss oksaliplatin [CAPOX]), og geografisk region (Europa/Israel/Nord-Amerika/Australia, Asia eller «resten av verden»).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; all studiemedisin utenom oral kapecitabin ble administrert som en intravenøs infusjon for hver 3-ukers behandlingssyklus:

- Pembrolizumab 200 mg, utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX) i opptil 35 sykluser. Varighet av

behandling med cisplatin eller oksaliplatin kunne begrenses til 6 sykluser i henhold til nasjonale retningslinjer. Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

- Placebo, utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX) i opptil 35 sykluser. Varighet av behandling med cisplatin eller oksaliplatin kunne begrenses til 6 sykluser i henhold til nasjonale retningslinjer. Placebo ble administrert før kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

Behandling med pembrolizumab og kjemoterapi eller placebo og kjemoterapi fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke.

Blant de 1 579 pasientene i KEYNOTE-859 hadde 1 235 (78 %) tumor som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit. Karakteristika ved baseline blant de 1 235 pasientene med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 inkluderte: median alder 62 år (variasjon: 24 til 86), 40 % 65 år eller eldre, 70,4 % menn, 55,5 % hvite, 33,1 % asiatiske, 36,5 % med ECOG PS 0 og 63,5 % med ECOG PS 1. Nittiseks prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom (stadium IV) og 4 % hadde lokalavansert inoperabel sykdom. Fem prosent (n=66) hadde tumorer som var MSI-H. Åttiseks prosent av pasientene mottok CAPOX.

Det primære effektmålet var OS. Ytterligere sekundære effektmål inkluderte PFS, ORR og DoR basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1.

I den totale populasjonen viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,78; 95 % KI 0,70, 0,87; p-verdi < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95 % KI 0,67, 0,85; p-verdi < 0,0001) og ORR (51 % [95 % KI 47,7, 54,8] vs, 42 % [95 % KI 38,5, 45,5]; p-verdi 0,00009) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Median oppfølgingstid var 12 måneder (variasjon: 0,1 til 45,9 måneder). Tabell 52 oppsummerer de viktigste effektresultatene for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 og figurene 56 og 57 viser Kaplan-Meyer-kurver for OS og PFS.

Tabell 52: Effekresultater i KEYNOTE-859 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi n=618	Placebo fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi n=617
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	464 (75 %)	526 (85 %)
Median i måneder* (95 % KI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	443 (72 %)	483 (78 %)
Median i måneder* (95 % KI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [§] (95 % KI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Komplett respons	10 %	6 %
Delvis respons	42 %	37 %
p-verdi [¶]	0,00041	
Responsvarighet		
Median i måneder* (variasjon)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% med varighet $\geq$ 12 måneder*	41 %	26 %

* Basert på Kaplan-Meier estimering

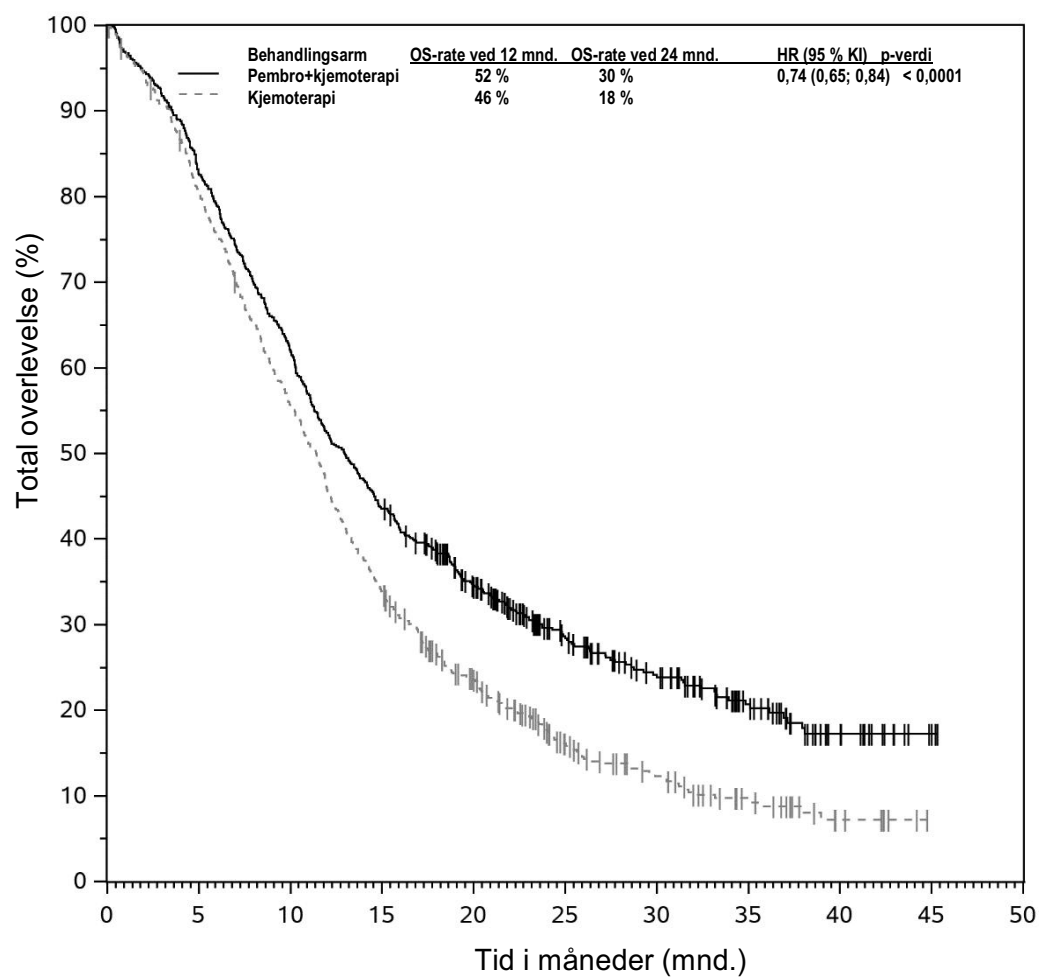
[†] Basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

[¶] Ensidig p-verdi basert på stratifisert Miettinen og Nurminen metode

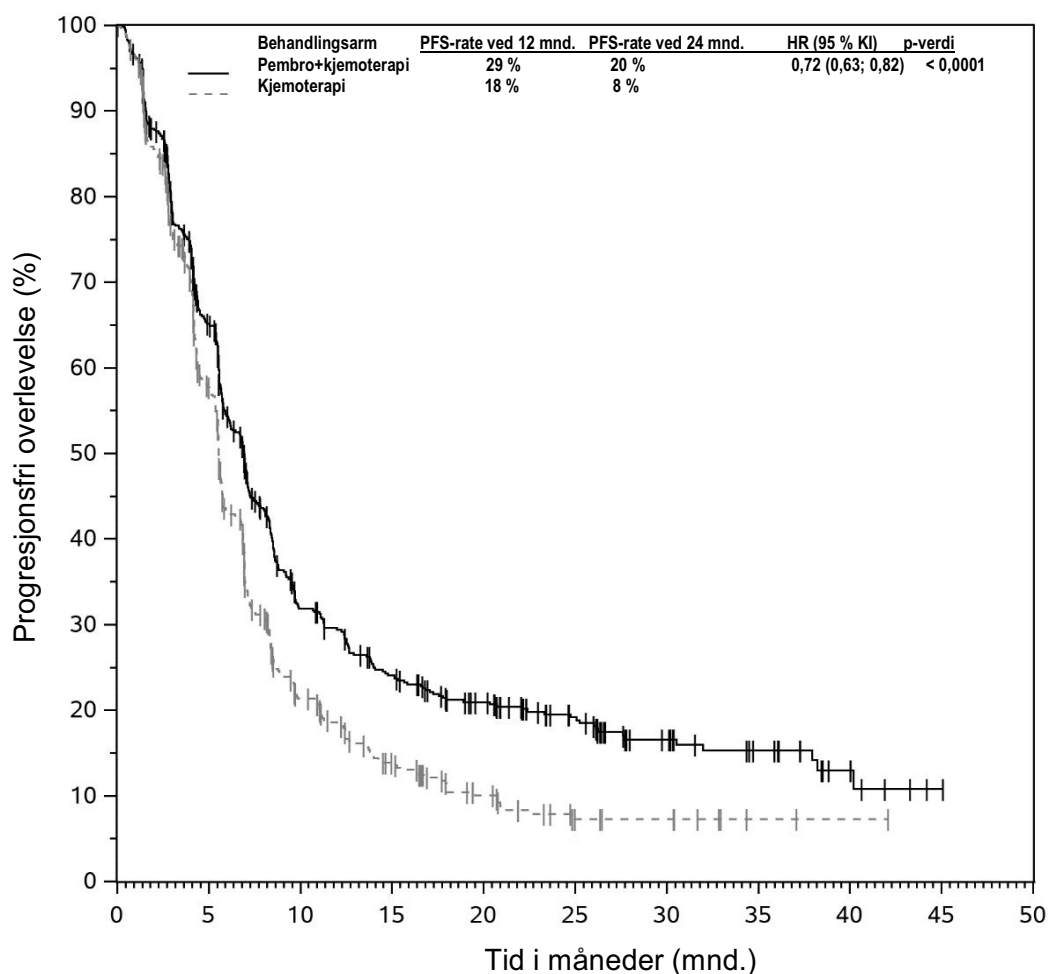
Figur 56: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-859 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe

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

Figur 57: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-859 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe											
Pembro + kjemoterapi	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kjemoterapi	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

En analyse ble utført i KEYNOTE-859 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 10 eller CPS ≥ 10 i begge armer (se tabell 53).

Tabell 53: Effekteresultater etter PD-L1 uttrykk i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjonsbehandling n=337	Kjemoterapi n=345	Pembrolizumab kombinasjonsbehandling n=279	Kjemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]	
PFS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]	
ORR [§] (95 % KI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på ustratifisert Cox proportional hazard-modell

[†] Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på stratifisert Cox proportional hazard-modell

[§] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

Galleveiskreft

KEYNOTE-966: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk BTC

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin ble undersøkt i KEYNOTE-966, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 1 069 pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk BTC som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling i avansert sykdomssetting. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter måtte ha akseptable nivåer av bilirubin i serum ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller direkte bilirubin $\leq \text{ULN}$ for deltagere med totalt bilirubin nivå $> 1,5 \times \text{ULN}$) og enhver klinisk signifikant galleobstruksjon måtte være reversert før randomisering. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år etter behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter geografisk region (Asia vs. ikke-Asia), lokalavansert vs. metastatisk og opprinnelsessted (galleblære, intrahepatisk eller ekstrahepatisk kolangiokarsinom).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av de to behandlingsgruppene:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 pluss gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uke
- Placebo på dag 1 pluss gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uke

Alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon. Behandlingen fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. For pembrolizumab fortsatte behandlingen i maksimalt 35 sykluser eller ca. 24 måneder. For cisplatin kunne behandlingen gis i maksimalt 8 sykluser og for gemcitabin kunne behandlingen fortsette utover 8 sykluser. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline og deretter hver 6. uke inntil uke 54, deretter hver 12. uke.

Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 64 år (variasjon: 23 til 85), 47 % var 65 år eller eldre, 52 % menn, 49 % hvite, 46 % asiatiske, 46 % hadde ECOG PS på 0 og 54 % hadde ECOG PS på 1, 31 % av pasientene hadde tidligere hatt hepatitt B-infeksjon og 3 % hadde tidligere hatt hepatitt C-infeksjon.

Det primære effektmålet var OS og de sekundære effektmålene var PFS, ORR og DOR som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den avsluttende analysen viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Tabell 54 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 58 og 59 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS basert på den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 11,6 måneder (variasjon: 0,2 til 37,5 måneder).

Tabell 54: Effekteresultater i KEYNOTE-966

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke med gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo med gemcitabin/cisplatin n=536
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	414 (78 %)	443 (83 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazardratio* (95 % KI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-verdi†	0,0034	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	428 (80 %)	448 (84 %)
Median i måneder (95 % KI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-verdi‡	0,0171	
Objektiv responsrate		
ORR% (95 % KI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Komplett respons	2,6 %	1,7 %
Delvis respons	26,6 %	26,7 %
p-verdi ^a	0,3610	
Responsvarighet ^{§,¶}		
Median i måneder (variasjon)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% med varighet ≥ 6 måneder¶	65 %	55 %
% med varighet ≥ 12 måneder¶	38 %	27 %

* Basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

[†] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test. OS-resultatene møtte det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0200

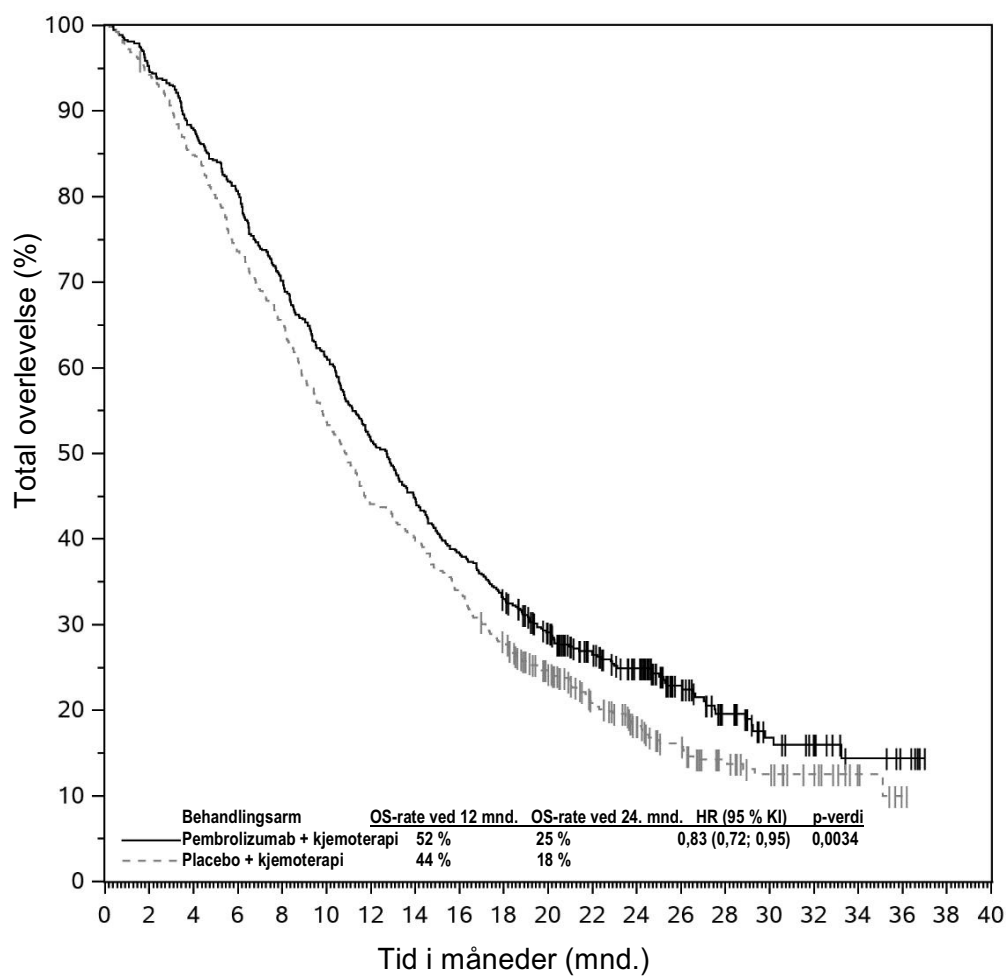
[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test. PFS-resultatene møtte ikke det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0125

^α Ensidig p-verdi basert på stratifisert Miettinen og Nurminen metode. ORR-resultatene møtte ikke det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0125

[§] Basert på pasienter med objektiv respons som er bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Kaplan-Meier estimat

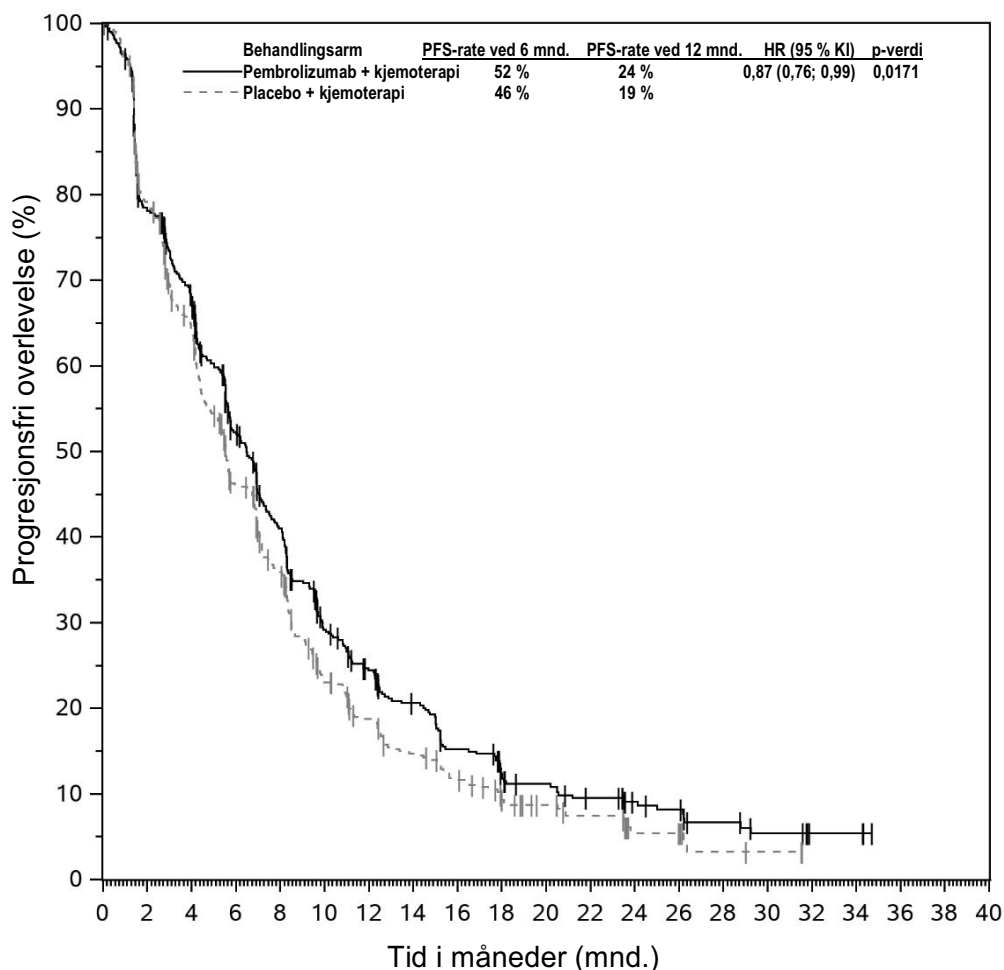
Figur 58: Kaplan-Meier kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-966 (“intent to treat”-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 59: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-966 (“intent to treat”-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Eldre populasjon

Totalt sett ble det ikke observert noen forskjeller i sikkerhet mellom pasienter ≥ 75 år og yngre pasienter som fikk pembrolizumab som monoterapi. Basert på begrensede data fra pasienter ≥ 75 år, når pembrolizumab ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi, viste pembrolizumab dårligere toleranse hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre pasienter. For effektdata hos pasienter ≥ 75 år, se relevant avsnitt for hver indikasjon.

Pediatrik populasjon

I KEYNOTE-051 fikk 161 pediatriske pasienter (62 barn i alderen 9 måneder opptil 12 år og 99 ungdommer i alderen 12 til 17 år) med avansert melanom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære, solide tumorer eller lymfom, pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke. Alle pasientene fikk i median 4 doser pembrolizumab (variasjon: 1-35 doser), hvor 138 pasienter (85,7 %) fikk 2 eller flere doser pembrolizumab. Pasientene ble inkludert basert på primærdiagnose på tvers av 28 tumortyper. De mest vanlige tumortypene basert på histologi var Hodgkins lymfom (13,7 %), glioblastoma multiforme (9,3 %), nevroblastom (6,2 %), osteosarkom (6,2 %) og melanom (5,6 %). Av de 161 pasientene ble 137 inkludert med solide tumorer, 22 med Hodgkins lymfom og 2 med andre lymfomer. Hos pasienter med solide tumorer og andre lymfomer var ORR 5,8 %, ingen pasienter hadde komplett respons og 8 pasienter (5,8 %) hadde delvis respons. Hos populasjonen med Hodgkins lymfom (n=22), hos pasienter i alderen 11 til 17 år, var baselinekarakteristikkene: median alder 15 år, 64 % gutter, 68 % hvite, 77 % hadde

Lansky/Karnofsky-skala 90-100 og 23 % hadde skala 70-80. 86 % hadde to eller flere tidligere behandlingslinjer og 64 % hadde stadie 3 eller høyere. Hos disse pediatrike pasientene med cHL var ORR 54,5 %, vurdert ved BICR i henhold til IWG 2007-kriteriene, 1 pasient (4,5 %) hadde komplett respons og 11 pasienter (50,0 %) hadde delvis respons. ORR vurdert ved Lugano 2014-kriteriene var 63,6 %, 4 pasienter (18,2 %) hadde komplett respons og 10 pasienter (45,5 %) hadde delvis respons. Data fra kliniske studier hos ungdom med melanom er svært begrenset og ekstrapolasjon fra voksne data har blitt brukt for å fastslå effekt. Blant de 5 deltagende ungdommene med avansert melanom behandlet i KEYNOTE-051, hadde ingen av pasientene en komplett eller delvis respons, og 1 pasient hadde stabil sykdom.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pembrolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til pembrolizumab ble undersøkt hos 2 993 pasienter med metastatisk eller inoperabelt melanom, NSCLC eller karsinom som fikk doser som varierte fra 1 til 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke, 2 til 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke eller 200 mg hver 3. uke.

Absorpsjon

Pembrolizumab er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig fordi det administreres intravenøst.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolumet er lite (~6,0 l, CV: 20 %) og i samsvar med en begrenset ekstravaskulær distribusjon. Pembrolizumab bindes ikke på en spesifikk måte til plasmaproteiner, som forventet for et antistoff.

Biotransformasjon

Pembrolizumab blir katabolisert ved uspesifikke prosesser. Metabolisering bidrar ikke til clearance.

Eliminasjon

Pembrolizumab CL er omtrent 23 % lavere (geometrisk gjennomsnitt 195 ml/dag [CV%: 40 %]) etter å ha oppnådd maksimal endring ved steady-state sammenlignet med første dose (252 ml/dag [CV%: 37 %]). Denne nedgangen i CL med tiden vurderes ikke som klinisk betydningsfull. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for den terminale halveringstiden er 22 dager (32 %) ved steady-state.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for pembrolizumab uttrykt ved maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) eller areal under kurven for plasmakonsentrasjon over tid (AUC) øker doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet for effekt. Steady-state-konsentrasjoner av pembrolizumab ble nådd etter 16 uker med gjentatt dosering med et regime på hver 3. uke, og systemisk akkumulasjon var 2,1 ganger. Median bunnkonsentrasjoner (C_{trough}) ved steady-state var omtrent 22 mikrog/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 29 mikrog/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke. Median areal under kurven for konsentrasjon over tid ved steady-state over 3 uker ($AUC_{0-3uker}$) var 794 mikrog•dag/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 1 053 mikrog•dag/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke.

Etter administrering av 200 mg pembrolizumab hver 3. uke til pasienter med cHL, var den observerte median C_{trough} ved steady-state opptil 40 % høyere enn i andre tumortyper behandlet med samme dose, men variasjonen av bunnkonsentrasjonene var tilsvarende. Det er ingen tydelige forskjeller mellom cHL og andre tumortyper for median C_{max} . Basert på tilgjengelige sikkerhetsdata for cHL og andre tumortyper er ikke disse forskjellene av klinisk betydning.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser vurderte forskjellige kovarianter effekt på farmakokinetikken til pembrolizumab. Følgende faktorer hadde ingen klinisk viktig påvirkning på pembrolizumab-

clearance: alder (variasjon: 15-94 år), kjønn, etnisitet, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og tumorbyrde. Forholdet mellom kroppsvekt og clearance støtter bruken av enten fast dose eller kroppsvekt-basert dosering for å gi adekvat og tilsvarende kontroll med eksponeringen. Eksponering til pembrolizumab ved vektbasert dosering med 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke hos pediatriske pasienter (≥ 3 til 17 år) er sammenlignbare med dem hos voksne ved samme dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt nyrefunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (basert på US National Cancer Institute klassifisering for nedsatt leverfunksjon), og pasienter med normal leverfunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt leverfunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter med normal leverfunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerheten av pembrolizumab er vurdert i en 1-måned og en 6-måneders toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos cynomolgus aper. Intravenøse doser på 6, 40 eller 200 mg/kg kroppsvekt ble administrert én gang i uken i 1-måned studien og én gang hver 2. uke i 6-måneders studien, etterfulgt av en 4-måneders behandlingsfri periode. Det ble ikke observert funn av toksikologisk signifikans. «No observed adverse effect level» (NOAEL) var ≥ 200 mg/kg kroppsvekt i begge studiene, som medførte multiple eksponeringer på henholdsvis 19 og 94 ganger human eksponering ved dose 10 mg/kg og 2 mg/kg kroppsvekt. Den multiple eksponeringen mellom NOAEL og human dose på 200 mg var 74.

Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjonstoksitet med pembrolizumab. PD-1/PD-L1-mekanismen antas å være involvert i å opprettholde toleransen til fosteret gjennom graviditetsforløpet. Murine drektighetsmodeller har vist at blokkering av PD-L1-signalet forstyrrer toleransen til fosteret og medførte økning i fosterdød.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med pembrolizumab på dyr. Det var ingen merkbar effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1- og 6-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering. Mange av dyrene i disse studiene var imidlertid ikke kjønnsmodne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
L-histidinhydroklorid, monohydrat
Sukrose
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter tillaging av infusjon

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i opptil 42 dager ved 2 °C – 8 °C eller ved 23 °C – 27 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet, etter fortynning, brukes umiddelbart. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 7 dager ved 2 °C – 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml konsentrat i et 10 ml type I klart hetteglass, med belagt grå klorbutyl- eller brombutylkork og aluminiumforsegling med mørkeblå «flip-off» hette, inneholdende 100 mg pembrolizumab.

Pakningsstørrelser: ett eller to hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning og administrering av infusjon

- Ikke rist hetteglasset.
- Temperer hetteglasset til romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- Hetteglasset med konsentrat kan oppbevares utenfor kjøleskap (temperatur ved eller under 25 °C) opptil 24 timer før fortynning.
- Oppløsningen skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglass som inneholder synlige partikler.
- Trekk opp nødvendig volum opptil 4 ml (100 mg) konsentrat og overfør til en infusjonspose inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning for å tilberede en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon varierende fra 1 til 10 mg/ml. Hvert hetteglass inneholder et overskudd på 0,25 ml (totalt innhold pr. hetteglass 4,25 ml) for å garantere gjenvinning av 4 ml konsentrat. Bland fortynnet oppløsning ved forsiktig vending.
- Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk. Gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler kan være synlige i fortynnet oppløsning. Administrer infusjonsløsningen intravenøst i løpet av en 30-minutters periode. Bruk et sterilt, ikke pyrogent filter med lav proteinbinding 0,2 til 5 mikrom in-line- eller add-on-filter.
- Andre legemidler skal ikke gis samtidig i samme infusjonslinje.
- KEYTRUDA er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hetteglasset skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2015
Dato for siste fornyelse: 24. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske, oppløsning

KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 2,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 395 mg pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 4,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 790 mg pembrolizumab.

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 165 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt anti-programmert celledød-1 (PD-1) antistoff (IgG4/kappa isotype med en alternerende stabiliserende sekvens i Fc-regionen) som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,3 – 5,9.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med stadium IIB-, IIC- eller III-melanom og som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

KEYTRUDA i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling er indisert til behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med høy risiko for tilbakefall (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.

KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

KEYTRUDA i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før start av behandling med KEYTRUDA.

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Urotelialt karsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med enfortumabvedotin er indisert til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «Combined Positive Score» (CPS) ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til neoadjuvant behandling av resektabelt lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals, etterfulgt av adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin, og deretter som monoterapi hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Nyrecellekarsinom (RCC)

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

Microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) kreft

Kolorektalkreft (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til voksne med MSI-H eller dMMR kolorektalkreft i følgende tilfeller:

- førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft,
- behandling av inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling

Ikke-kolorektalkreft

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av følgende MSI-H- eller dMMR-tumorer hos voksne med:

- avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling,
- inoperabel eller metastatisk kreft i mage, -tynntarm eller -galle som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling.

Øsofageal karsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC)

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, er indisert til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi er indisert til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom (se pkt. 5.1).

Endometriekarsinom (EC)

KEYTRUDA i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel er indisert til førstelinjebehandling av primær avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib er indisert til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling.

Livmorhalskreft

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoradioterapi (ekstern strålebehandling etterfulgt av brakyterapi) er indisert til behandling av FIGO 2014 stadium III – IVA lokalavansert livmorhalskreft hos voksne som ikke har mottatt tidligere definitiv behandling.

KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab er indisert til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

Gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom

KEYTRUDA i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

Galleveiskreft (BTC)

KEYTRUDA i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk galleveiskreft hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Pasienter som får pembrolizumab intravenøst kan bytte til pembrolizumab subkutan ved neste planlagte dose. Pasienter som får pembrolizumab subkutan kan bytte til pembrolizumab intravenøst ved neste planlagte dose.

PD-L1-testing

Dersom det er spesifisert i indikasjonen, skal pasienter som får behandling med KEYTRUDA basert på tumor uttrykt med PD-L1 være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

MSI/MMR-testing

Dersom det er spesifisert i indikasjonen, skal pasienter som får behandling med KEYTRUDA basert på MSI-H/dMMR tumorstatus være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning hos voksne er enten:

- 395 mg hver 3. uke administrert som en subkutan injeksjon over 1 minutt eller
- 790 mg hver 6. uke administrert som en subkutan injeksjon over 2 minutter.

Ved bruk i kombinasjon, se preparatomtalen (SPC) for samtidige behandlinger.

Pasientene bør behandles med KEYTRUDA inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet (og opptil maksimal behandlingsvarighet hvis det er spesifisert for en indikasjon). Det er observert atypiske responser (f.eks. forbigående vekst av tumor i begynnelsen eller små nye lesjoner innen de

første månedene, etterfulgt av at tumor krymper). For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

Ved adjuvant behandling av melanom, NSCLC eller RCC skal KEYTRUDA gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av operabel NSCLC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med 4 doser av 395 mg hver 3. uke eller 2 doser av 790 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med KEYTRUDA som monoterapi med 13 doser av 395 mg hver 3. uke eller 7 doser av 790 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi bør ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuvant behandling.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av resektabelt lokalavansert HNSCC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA som monoterapi med 2 doser av 395 mg hver 3. uke eller 1 dose av 790 mg, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, deretter adjuvant behandling med KEYTRUDA i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin med 3 doser av 395 mg hver 3. uke eller 2 doser av 790 mg hver 6. uke, etterfulgt av KEYTRUDA som monoterapi med 12 doser av 395 mg hver 3. uke eller 6 doser av 790 mg hver 6. uke eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA monoterapi som neoadjuvant behandling, bør ikke få adjuvant behandling med KEYTRUDA i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin.

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBC, bør pasientene behandles med neoadjuvant KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi med 8 doser av 395 mg hver 3. uke eller 4 doser av 790 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med KEYTRUDA som monoterapi med 9 doser av 395 mg hver 3. uke eller 5 doser av 790 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til KEYTRUDA som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi bør ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuvant behandling.

Ved lokalavansert livmorhalskreft bør pasientene behandles med KEYTRUDA og konkomitant kjemoradioterapi, etterfulgt av KEYTRUDA som monoterapi. KEYTRUDA kan administreres som enten 395 mg hver 3. uke eller 790 mg hver 6. uke inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder.

Tilbakeholdelse av doser eller permanent seponering (se også pkt. 4.4)

Dosereduksjon av Keytruda er ikke anbefalt. KEYTRUDA bør tilbakeholdes eller seponeres for håndtering av bivirkninger som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte modifikasjoner av behandling med KEYTRUDA

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Pneumonitt	Grad 2	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4, eller tilbakevendende grad 2	Seponeres permanent
Kolitt	Grad 2 eller 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Nefritt	Grad 2 med kreatinin > 1,5 til ≤ 3 ganger øvre normalverdi (ULN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
Endokrinopatier	Grad 2 binyrebarksvikt og hypofysitt	Tilbakehold behandling inntil kontrollert med hormonsubstitusjon
	Grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt Type 1 diabetes sammen med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller sammen med ketoacidose Hypertyreose grad ≥ 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1* Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopatier, som er forbedret til grad 2 eller lavere og kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroid. Ellers må behandlingen seponeres permanent.
	Hypotyreose	Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp
Hepatitt NB: for RCC-pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib med leverenzymøkning, se doseringsanvisning nedenfor tabellen.	Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3 til 5 ganger ULN eller total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 ganger ULN eller total bilirubin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
	I tilfeller med levermetastaser med grad 2-forhøyning av ASAT eller ALAT ved baseline, hepatitt hvor ASAT eller ALAT øker ≥ 50 % og varer ≥ 1 uke.	Seponeres permanent
Hudreaksjoner	Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponeres permanent
Andre immunmedierte bivirkninger	Basert på alvorlighet og type reaksjon (grad 2 eller 3)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokarditt Grad 3 eller 4 encefalitt Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Seponeres permanent
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 3 eller 4	Seponeres permanent

Immunmedierte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
----------------------------	------------------	------------------------------

Note: Toksisitetsgraderingen er i henhold til **National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v.4)**.

- * Dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke forbedres til grad 0-1 innen 12 uker etter siste dose av KEYTRUDA, eller dersom kortikosteroid-dosen ikke kan reduseres til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag innen 12 uker, skal KEYTRUDA seponeres permanent.

Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har opplevd immunmediert myokarditt er ikke kjent.

KEYTRUDA, som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling, skal seponeres permanent ved immunmedierte bivirkninger av grad 4 eller tilbakevendende grad 3, dersom ikke annet er spesifisert i tabell 1.

Ved hematologisk toksisitet av grad 4 skal KEYTRUDA tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1. Dette gjelder kun pasienter med cHL.

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib ved RCC

For RCC-pasienter behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib, se SPC for aksitinib angående dosering. Ved bruk av aksitinib i kombinasjon med pembrolizumab kan en doseøkning av aksitinib over startdosen på 5 mg vurderes ved intervaller på seks uker eller lengre (se pkt. 5.1).

Leverenzymøkning hos pasienter med RCC behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib:

- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 3 ganger ULN, men < 10 ganger ULN uten sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib tilbakeholdes inntil disse bivirkningene forbedres til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Etter bedring kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med det ene legemidlet eller med begge legemidlene sekvensielt. Dersom behandling med aksitinib gjenoptas, bør dosereduksjon i henhold til SPC for aksitinib vurderes.
- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

KEYTRUDA i kombinasjon med lenvatinib

Ved bruk i kombinasjon med lenvatinib bør ett eller begge legemidler tas bort ved behov. Lenvatinib bør tilbakeholdes, dosen reduseres eller seponeres i samsvar med instruksjonene i SPC for lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab. Ingen dosereduksjon er anbefalt for KEYTRUDA.

Pasienter behandlet med KEYTRUDA må få et pasientkort og bli informert om risikoen ved bruk av KEYTRUDA (se også pakningsvedlegget).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for intravenøs pembrolizumab er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefaling kan gis for KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.

Administrasjonsmåte

For å redusere risikoen for medisineringsfeil er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan) blir klargjort og administrert til pasienten som forskrevet.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er kun til subkutan bruk. Ikke administrer KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning intravenøst.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning må ikke forveksles med intravenøs pembrolizumab, da anbefalt dosering og administrasjonsvei er ulik.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er kun til subkutan injeksjon i låret eller abdomen.

Før administrering, ta KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning ut av kjøleskapet og la den oppnå romtemperatur i minst 30 minutter. For instruksjoner om bruk og håndtering av KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning før administrering, se pkt. 6.6.

Injiser KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning i det subkutane vevet i låret eller abdomen, og unngå området nærmere enn 5 cm fra navlen. Ikke injiser i hud som er skadet, ømt, flassende, har blåmerker, arr eller røde flekker. Varier injeksjonsstedene ved påfølgende injeksjoner.

Under behandling med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning må andre subkutane legemidler ikke administreres på samme sted som KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved administrering av KEYTRUDA som del av en kombinasjon med intravenøs kjemoterapi, bør KEYTRUDA administreres først.

Ved administrering av KEYTRUDA som del av en kombinasjon med enfortumabvedotin, bør KEYTRUDA administreres etter enfortumabvedotin når det gis på samme dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Vurdering av PD-L1-status

Ved vurdering av PD-L1-status av tumor er det viktig at det benyttes en vel-validert og robust metode for å minimere falske negative eller falske positive påvisninger.

Immunmedierte bivirkninger

Immunmedierte bivirkninger, inkludert alvorlige og fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med pembrolizumab. De fleste immunmedierte bivirkningene som forekom under behandling med pembrolizumab var reversible og ble håndtert ved seponering av pembrolizumab, administrering av kortikosteroider og/eller støttende behandling. Det har også forekommet immunmedierte bivirkninger etter siste dose med pembrolizumab. Immunmedierte bivirkninger som påvirker mer enn ett kroppssystem kan forekomme samtidig.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger må det gjøres en adekvat undersøkelse for å bekrefte etiologi eller ekskludere andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes og kortikosteroid initieres. Ved bedring av bivirkning til grad ≤ 1 skal

gradvis nedtrapping av kortikosteroid initieres, og foregå over en periode på minst 1 måned. For pasienter hvor immunmedierte bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og for enhver immunmediert bivirkning (toksisitet) av grad 4, foruten endokrinopater som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Data fra observasjonsstudier tyder på at pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom har økt risiko for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunsjekkpunkthemmere sammenlignet med pasienter uten pre-eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg forekom det hyppig oppblussing av den underliggende autoimmune sykdommen, men de fleste tilfellene var milde og håndterbare.

Immunmediert pneumonitt

Det er rapportert tilfeller av pneumonitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistanke om pneumonitt skal bekreftes med radiografi og andre årsaker må utelukkes. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 pneumonitt og seponer permanent ved grad 3, grad 4 eller gjentatt grad 2 pneumonitt (se pkt. 4.2).

Immunmediert kolitt

Det er rapportert tilfeller av kolitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på kolitt, og utelukk andre årsaker. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 eller grad 3 kolitt, og seponer permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 kolitt (se pkt. 4.2). Mulig risiko for gastrointestinal perforasjon må tas i betraktning.

Immunmediert hepatitt

Det er rapportert tilfeller av hepatitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i leverfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering) og symptomer på hepatitt, og utelukk andre årsaker. Administrer kortikosteroider (startdose 0,5-1 mg/kg/dag (ved grad 2) og 1-2 mg/kg/dag (ved grad ≥ 3), prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping) og tilbakehold eller seponer pembrolizumab basert på alvorlighetsgrad av leverenzymøkning (se pkt. 4.2).

Immunmediert nefritt

Det er rapportert tilfeller av nefritt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i nyrefunksjonen og utelukk andre årsaker til renal dysfunksjon. Administrer kortikosteroider ved grad ≥ 2 (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping), og basert på alvorlighetsgrad av kreatininøkning tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 og seponer permanent ved grad 3 eller grad 4 nefritt (se pkt. 4.2).

Immunmedierte endokrinopater

Det er observert alvorlige endokrinopater, inkludert binyrebarksvikt, hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypotyreose og hypertyreose ved behandling med pembrolizumab.

Langtidsbehandling med hormonsubstitusjon kan være nødvendig i tilfeller med immunmedierte endokrinopater.

Det er rapportert tilfeller av binyrebarksvikt (primær og sekundær) hos pasienter behandlet med pembrolizumab. Det er også rapportert tilfeller av hypofysitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på binyrebarksvikt og hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), og utelukk andre årsaker. Kortikosteroider til behandling av binyrebarksvikt og annen hormonsubstitusjon administreres som klinisk indisert. Ved grad 2 binyrebarksvikt eller hypofysitt, tilbakehold pembrolizumab inntil bivirkningen er kontrollert med hormonsubstitusjon. Pembrolizumab bør tilbakeholdes eller seponeres ved grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt. Etter nedtrapping av kortikosteroid kan det ved behov vurderes å fortsette med pembrolizumab (se pkt. 4.2). Overvåk hypofysefunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Det er rapportert tilfeller av type 1 diabetes mellitus, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for hyperglykemi og andre tegn og symptomer på diabetes. Administrer insulin ved type 1 diabetes, og tilbakehold pembrolizumab ved type 1 diabetes assosiert med grad ≥ 3 av hyperglykemi eller ketoacidose inntil metabolsk kontroll er oppnådd (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av tyreoidesykdommer, inkludert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt, hos pasienter behandlet med pembrolizumab, og dette kan oppstå når som helst under behandlingen. Hypotyreose er hyppigere rapportert hos pasienter med HNSCC som tidligere har fått strålebehandling. Pasientene må overvåkes for endringer i tyreoidfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering), og for kliniske tegn og symptomer på tyreoidesykdommer. Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp og bruk av kortikosteroider. Hypertyreose kan behandles symptomatisk. Tilbakehold pembrolizumab ved grad ≥ 3 inntil bedring til grad ≤ 1 hypertyreose. Overvåk tyreoidfunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopati som er forbedret til grad 2 eller lavere og som er kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroider. Hvis dette ikke er tilfelle bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunmedierte hudbivirkninger

Det er rapportert tilfeller av immunmedierte alvorlige hudreaksjoner hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene ved mistanke om alvorlige hudreaksjoner, og utelukk andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner inntil den forbedres til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroid initieres (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved mistanke om SJS eller TEN skal pembrolizumab tilbakeholdes og pasienten skal henvises til en spesialavdeling for vurdering og behandling. Dersom SJS eller TEN blir bekreftet, skal pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av pembrolizumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunmedierte bivirkninger

Følgende klinisk signifikante immunmedierte bivirkninger er i tillegg rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring: uveitt, artritt, myositt, myokarditt, pankreatitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidose, encefalitt, myelitt, vaskulitt, skleroserende kolangitt, gastritt, ikke-infeksiøs cystitt, hypoparatyreoidisme og perikarditt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Basert på alvorlighetsgrad og type bivirkning, skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 2 eller grad 3 tilfeller og kortikosteroider skal administreres.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og for enhver immunmediert bivirkning av grad 4.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myokarditt, encefalitt eller Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Transplantatrelaterte bivirkninger

Transplantatavstøtning av solide organer

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med pembrolizumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med pembrolizumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Komplikasjoner av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab

Tilfeller av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD) er observert hos pasienter med cHL som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for pembrolizumab. Inntil ytterligere data er tilgjengelig, bør grundige vurderinger av potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner gjøres i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.8).

Allogen HSCT før behandling med pembrolizumab

Det er rapportert akutt GVHD, inkludert fatal GVHD, etter behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har gjennomgått allogen HSCT. Pasienter som opplevde GVHD etter transplantasjonen kan ha en høyere risiko for GVHD etter behandling med pembrolizumab. Vurder nytten av behandling med pembrolizumab og risiko for mulig GVHD hos pasienter med tidligere allogen HSCT.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det er rapportert tilfeller av alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhet og anafylakse, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved grad 3 eller 4 infusjonsreaksjoner skal injeksjonen avsluttes og pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2). Pasienter med grad 1 eller 2 infusjonsreaksjoner kan fortsette behandlingen under tett overvåking. Premedisinering med antipyretika og antihistamin bør vurderes.

Bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi skal brukes med forsiktighet hos pasienter ≥ 75 år etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 5.1).

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom. Ved urotelialt karsinom ble det observert flere dødsfall innen 2 måneder med pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Faktorer som ble assosiert med tidlige dødsfall var raskt progredierende sykdom ved tidligere platinabehandling og levermetastaser.

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Karakteristika ved baseline og for prognostisk sykdom hos studiepopulasjonen i KEYNOTE-052 inkluderte et antall pasienter som var egnet til å få en karboplatinbasert kombinasjon der nytten har blitt vurdert i en sammenlignende studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 ble det observert flere dødsfall innen 6 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel ved bruk av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke faktorer forbundet med tidlige dødsfall kunne identifiseres. Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med urotelialt karsinom som kan behandles med karboplatinbasert kjemoterapi. KEYNOTE-052 inkluderte også pasienter egnet til å få monokjemoterapi der ingen randomiserte data er tilgjengelige. I tillegg er det ingen tilgjengelige data på sikkerhet og effekt hos svakere pasienter (f.eks. ECOG PS 3) som ikke kan behandles med kjemoterapi. I fravær av slike data bør pembrolizumab brukes med forsiktighet hos denne populasjonen, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle.

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med NSCLC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.2 og 4.8). En direkte sammenligning av pembrolizumab brukt i kombinasjon med kjemoterapi med pembrolizumab som monoterapi er ikke tilgjengelig.

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos tidligere ubehandlede pasienter med NSCLC med tumor som uttrykker PD-L1.

I KEYNOTE-042 ble det observert flere dødsfall innen 4 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel ved bruk av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med HNSCC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.8).

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos pasienter med HNSCC med tumor som uttrykker PD-L1 (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som behandling hos pasienter med avansert eller tilbakevendende MSI-H eller dMMR endometriekarsinom

En direkte sammenligning av pembrolizumab brukt i kombinasjon med lenvatinib med pembrolizumab monoterapi er ikke tilgjengelig. Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib) før initiering av behandling hos pasienter med avansert eller tilbakevendende MSI-H eller dMMR endometriekarsinom.

Bruk av pembrolizumab til adjuvant behandling hos pasienter med melanom

Det ble observert en trend mot økt frekvens av alvorlige og viktige bivirkninger hos pasienter ≥ 75 år. Sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 75 år adjuvant behandlet for melanom er begrenset.

Bruk av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib for førstelinjebehandling av pasienter med RCC

Når pembrolizumab ble gitt sammen med aksitinib, ble det rapportert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 ALAT- og ASAT-økninger hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymen skal monitoreres før initiering og regelmessig gjennom behandlingen. Hyppigere monitorering av leverenzymen kan vurderes sammenlignet med bruk av legemidlene som monoterapi.

Retningslinjene for medisinsk håndtering for begge legemidlene skal følges (se pkt. 4.2 og SPC til aksitinib).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med MSI-H/dMMR CRC

I KEYNOTE-177 var hazardratio for hendelser tilknyttet totaloverlevelse større for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi de første 4 månedene med behandling, etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel for pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med BTC

Kolangitt og galleveisinfeksjoner er ikke uvanlig hos pasienter med BTC. Kolangitt ble rapportert i begge behandlingsgruppene i KEYNOTE-966 (11,2 % [n=59] av deltagerne i armen pembrolizumab pluss kjemoterapi og 10,3 % [n=55] av deltagerne i armen placebo pluss kjemoterapi). Pasienter med gallestenter og dren (n=74) hadde økt risiko for kolangitt og galleveisinfeksjoner i KEYNOTE-966 (39,4 % [n=13] av deltagerne i armen pembrolizumab pluss kjemoterapi vs. 29,3 % [n=12] av deltagerne i armen placebo pluss kjemoterapi). Pasienter med BTC (spesielt de med gallestenter) bør overvåkes nøye for utvikling av kolangitt eller galleveisinfeksjoner før oppstart av behandling og deretter regelmessig.

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: aktive CNS-metastaser, ECOG PS ≥ 2 (unntatt ved urotelialt karsinom og RCC), hiv-infeksjon, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon (unntatt for BTC), aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som krevde systemisk kortikosteroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitet mot andre monoklonale antistoff, pasienter som mottar immunsuppressiv behandling og pasienter som tidligere har hatt alvorlige immunmedierte bivirkninger med ipilimumab, definert som enhver toksisitet av grad 4 eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) i mer enn 12 uker. Pasienter med aktiv infeksjon ble ekskludert fra kliniske studier. Det ble krevd at disse måtte behandle infeksjonen før de kunne få pembrolizumab. Pasienter som fikk en aktiv infeksjon under behandling med pembrolizumab, fikk passende medisinsk behandling. Pasienter med klinisk signifikante unormaliteter i nyre (kreatinin $> 1,5$ x ULN) eller lever (bilirubin $> 1,5$ x ULN, ALAT, ASAT $> 2,5$ x ULN i fravær av levermetastaser) ved baseline ble ekskludert fra kliniske studier. Det er derfor begrenset informasjon tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Det er begrenset mengde data med hensyn på sikkerhet og effekt av KEYTRUDA hos pasienter med okulært melanom (se pkt. 5.1).

Etter grundig vurdering av mulig økt risiko kan pembrolizumab brukes av disse pasientene sammen med hensiktsmessig medisinsk behandling.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml oppløsning. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natrium

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Pasientkort

Alle forskrivere av KEYTRUDA må være kjent med informasjon til helsepersonell og retningslinjer for håndtering. Forskriver må diskutere risikoen ved behandling med KEYTRUDA med pasienten. Pasienten vil få et pasientkort ved hver forskrivning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført med pembrolizumab. Det er ikke forventet metabolske legemiddelinteraksjoner siden pembrolizumab blir fjernet fra sirkulasjonen ved katabolisering.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiver før initiering av behandling med pembrolizumab bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til pembrolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med pembrolizumab for å behandle immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også brukes som premedisinering, som profylaktisk antiemetika og/eller for å lindre kjemoterapi-relaterte bivirkninger ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med pembrolizumab og i minst 4 måneder etter siste dose med pembrolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av pembrolizumab hos gravide kvinner. Det er ikke utført dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet. I murine drektighetsmodeller er det imidlertid vist at blokkering av PD-L1-signalet forstyrrer toleransen til fosteret og førte til økt fosterdød (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen indikerer resultatene en potensiell risiko for å skade fosteret ved administrering av pembrolizumab under graviditet. Dette inkluderer økt forekomst av abort og dødfødsler. Det er kjent at humane immunglobuliner G4 (IgG4) krysser placentabarrieren. Da pembrolizumab er et IgG4 kan det potensielt bli overført fra mor til foster. Pembrolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med pembrolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om pembrolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da det er kjent at antistoffer skilles ut i morsmelk hos mennesker, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pembrolizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data tilgjengelig for mulig effekt av pembrolizumab på fertilitet. Det var ingen merkbar effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1-måneders og 6-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pembrolizumab har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert tilfeller av svimmelhet og fatigue hos noen pasienter ved administrering av pembrolizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunmedierte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor). Frekvensene inkludert nedenfor og i tabell 2 er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng.

Subkutan formulering

Sikkerhetsprofilen til KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning i kombinasjon med dobbel platinabasert kjemoterapi (vurdert hos 126 og 251 pasienter behandlet med henholdsvis intravenøs og subkutan formulering) var generelt i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for intravenøs pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, med en ekstra bivirkning i form av reaksjoner på injeksjonsstedet (2,4 % i den subkutane pembrolizumab-armen), som alle var grad 1.

Pembrolizumab i monoterapi (se pkt. 4.2)

Sikkerheten av intravenøs pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 7 631 pasienter på tvers av tumortyper og over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke). Hos disse pasientene var median observasjonstid 8,5 måneder (variasjon: 1 dag til 39 måneder) og de hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (31 %), diaré (22 %) og kvalme (20 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunmedierte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4). Forekomstene av immunmedierte bivirkninger var 37 % for alle grader og 9 % for grad 3-5 for pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting og 25 % for alle grader og 6 % for grad 3-5 i metastatisk setting. Ingen nye immunmedierte bivirkninger ble identifisert i adjuvant setting.

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi (CRT) (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon, henvises det til SPC for de respektive legemidlene for kombinasjonsbehandling før behandlingsstart.

Sikkerheten av intravenøs pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT er vurdert på tvers av tumortyper i kliniske studier med 6 695 pasienter som fikk 200 mg, 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke. Hos disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene kvalme (51 %), anemi (50 %), diaré (35 %), fatigue (35 %), forstoppelse (32 %), oppkast (27 %), redusert nøytrofilitall (26 %) og nedsatt appetitt (26 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med NSCLC var 69 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 61 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med HNSCC var forekomsten 80 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi eller strålebehandling med eller uten kjemoterapi) og 79 % for kjemoterapi pluss cetuximab eller strålebehandling med eller uten kjemoterapi, hos pasienter med øsofageal karsinom var forekomsten 86 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 83 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med TNBC var forekomsten 80 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 77 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med livmorhalskreft var forekomsten 77 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller i kombinasjon med CRT) og 71 % for kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller kun CRT, hos pasienter med gastrisk kreft var forekomsten 74 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab (kjemoterapi med eller uten trastuzumab) og 68 % for kjemoterapi med eller uten trastuzumab, hos pasienter med galleveiskreft var forekomsten 85 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 84 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med EC var forekomsten 59 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 46 % for kun kjemoterapi og hos pasienter med malignt pleuralt mesoteliom var forekomsten 44 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 30 % for kun kjemoterapi.

Pembrolizumab i kombinasjon med tyrosinkinasehemmer (TKI) (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib, henvises det til SPC for aksitinib eller lenvatinib før behandlingsstart. For ytterligere sikkerhetsinformasjon om lenvatinib relatert til avansert RCC, se SPC for Kisplyx og for avansert EC, se SPC for Lenvima. For ytterligere sikkerhetsinformasjon om aksitinib og forhøyede leverenzymer, se også pkt. 4.4.

Sikkerheten av intravenøs pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib ved avansert RCC, og i kombinasjon med lenvatinib ved avansert EC er blitt evaluert hos totalt 1 456 pasienter med avansert RCC eller avansert EC. De fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke med enten aksitinib 5 mg to ganger daglig eller lenvatinib 20 mg én gang daglig ved behov, i kliniske studier. Hos disse pasientpopulasjonene var de mest frekvente bivirkningene diaré (58 %), hypertensjon (54 %), hypotyreose (46 %), fatigue (41 %), nedsatt appetitt (40 %), kvalme (40 %), artralgi (30 %),

oppkast (28 %), vektnedgang (28 %), dysfoni (28 %), magesmerter (28 %), proteinuri (27 %), palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (26 %), utslett (26 %), stomatitt (25 %), forstoppelse (25 %), muskel- og skjelettsmerter (23 %), hodepine (23 %) og hoste (21 %). Bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med RCC var 80 % for pembrolizumab i kombinasjon med enten aksitinib eller lenvatinib og 71 % for sunitinib alene. Hos pasienter med EC var bivirkninger av grad 3-5 på 89 % for pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib og 73 % for kjemoterapi alene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger observert i kliniske studier med intravenøs pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT eller andre kreftlegemidler, eller rapportert ved bruk av pembrolizumab etter markedsføring er oppgitt i tabell 2. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet. Bivirkninger som er kjent for å forekomme med pembrolizumab eller for legemidler som brukes i kombinasjonsbehandling (men gitt alene) kan også forekomme under kombinasjonsbehandling, selv om disse bivirkningene ikke ble rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling. For ytterligere sikkerhetsinformasjon når pembrolizumab administreres i kombinasjon, henvises det til SPC for det respektive legemidlet for kombinasjonsbehandling.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med pembrolizumab[†]

MedDRA organklasse-system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige			urinveisinfeksjon
Vanlige	pneumoni	pneumoni	pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi	anemi, nøytropeni, trombocytopeni	anemi
Vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, lymfopeni	febril nøytropeni, leukopeni, lymfopeni	nøytropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni
Mindre vanlige	leukopeni, immun trombocytopeni, eosinofili	hemolytisk anemi*, eosinofili	eosinofili
Sjeldne	hemolytisk anemi*, hemofagocytisk lymfocytose, erythroblastopeni («pure red cell aplasia»)	immun trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon*	infusjonsrelatert reaksjon*	infusjonsrelatert reaksjon*
Mindre vanlige	sarkoidose*		
Sjeldne		sarkoidose	
Ikke kjent	transplantat-avstøtning av solide organer		
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose*	hypotyreose*	hypotyreose

MedDRA organklasse- system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Vanlige	hypertyreose	binyrebarksvikt*, hypertyreose*, tyreoiditt*	binyrebarksvikt*, hypertyreose, tyreoiditt*
Mindre vanlige	binyrebarksvikt*, hypofysitt*, tyreoiditt*	hypofysitt*	hypofysitt*
Sjeldne	hypopara- tyreoidisme	hypoparatyreoidisme	hypoparatyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	nedsatt appetitt	hypokalemi, nedsatt appetitt	nedsatt appetitt
Vanlige	hyponatremi, hypokalemi, hypokalsemi	hyponatremi, hypokalsemi	hyponatremi, hypokalemi, hypokalsemi
Mindre vanlige	type 1 diabetes mellitus*	type 1 diabetes mellitus*	type 1 diabetes mellitus*
Psykiatriske lidelser			
Svært vanlige		insomni	
Vanlige	insomni		insomni
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine	perifer nevropati, hodepine	hodepine, dysgeusi
Vanlige	svimmelhet, perifer nevropati, letargi, dysgeusi	svimmelhet, dysgeusi	svimmelhet, perifer nevropati, letargi
Mindre vanlige	myastenisk syndrom*, epilepsi	encefalitt*, epilepsi, letargi	myastenisk syndrom*, encefalitt*
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom*, encefalitt*, myelitt*, optikusnevritt, meningitt (aseptisk)*	myastenisk syndrom*, Guillain-Barré syndrom*, myelitt, optikusnevritt, meningitt (aseptisk)	optikusnevritt
Øyesykdommer			
Vanlige	tørre øyne	tørre øyne	tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt*	uveitt*	uveitt*
Sjeldne	Vogt-Koyanagi- Harada syndrom		Vogt-Koyanagi-Harada syndrom
Hjertesykdommer			
Vanlige	hjertearytmi [‡] (inkludert atrieflimmer)	hjertearytmi [‡] (inkludert atrieflimmer)	hjertearytmi [‡] (inkludert atrieflimmer)
Mindre vanlige	myokarditt, perikarditt*, perikardeffusjon	myokarditt*, perikarditt*, perikardeffusjon	myokarditt, perikardeffusjon
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	hypertensjon	
Mindre vanlige		vaskulitt*	vaskulitt*
Sjeldne	vaskulitt*		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	dyspné, hoste	dyspné, hoste	dyspné, hoste

MedDRA organklasse- system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Vanlige	pneumonitt*	pneumonitt*	pneumonitt*
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, abdominalsmerte*, kvalme, oppkast, forstoppelse	diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerte*, forstoppelse	diaré, abdominalsmerte*, kvalme, oppkast, forstoppelse
Vanlige	kolitt*, munntørrehet	kolitt*, gastritt*, munntørrehet	kolitt*, pankreatitt*, gastritt*, munntørrehet
Mindre vanlige	pankreatitt*, gastritt*, gastrointestinal ulcerasjon*	pankreatitt*, gastrointestinal ulcerasjon*	gastrointestinal ulcerasjon*
Sjeldne	eksokrin pankreas- insuffisiens, tynntarms- perforasjon, cøliaki	eksokrin pankreas- insuffisiens, tynntarmsperforasjon, cøliaki	tynntarmsperforasjon
Ikke kjent			eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige	hepatitt*	hepatitt*	hepatitt*
Sjeldne	skleroserende kolangitt	skleroserende kolangitt*	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	kløe*, utslett*	utslett*, alopesi, kløe*	utslett*, kløe*
Vanlige	alvorlige hudreaksjoner*, erytem, dermatitt, tørr hud, vitiligo*, eksem, alopesi, akneiform dermatitt	alvorlige hudreaksjoner*, erytem, dermatitt, tørr hud, akneiform dermatitt, eksem	alvorlige hudreaksjoner*, dermatitt, tørr hud, erytem, akneiform dermatitt, alopesi
Mindre vanlige	psoriasis, lichenoid keratose*, papel, endret hårfarge	psoriasis, lichenoid keratose*, vitiligo*, papel	eksem, lichenoid keratose*, psoriasis, vitiligo*, papel, endret hårfarge
Sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, toksisk epidermal nekrolyse	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, endret hårfarge	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter*, artralgi	muskel- og skjelettsmerter*, artralgi	artralgi, muskel- og skjelettsmerter*, myositt*, smerter i ekstremitetene
Vanlige	myositt*, smerter i ekstremitetene, artritt*	myositt*, smerter i ekstremitetene, artritt*	artritt*
Mindre vanlige	seneskjede- betennelse*	seneskjedebetennelse*	seneskjedebetennelse*
Sjeldne	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom

MedDRA organklasse-system og frekvenskategori	Monoterapi	I kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller kjemoradioterapi	I kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib
Sykdommer i nyre og urinveier			
Vanlige		akutt nyreskade	nefritt*
Mindre vanlige	nefritt*	nefritt*, ikke-infeksiøs cystitt	
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt		ikke-infeksiøs cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, asteni, ødem*, pyreksi	fatigue, asteni, pyreksi, ødem*	fatigue, asteni, ødem*, pyreksi
Vanlige	influenalignende sykdom, frysninger	influenalignende sykdom, frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet§	influenalignende sykdom, frysninger
Undersøkelser			
Svært vanlige		økt alaninaminotransferase, økt aspartatamino-transferase	økt lipase, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt kreatinin i blod
Vanlige	økt alaninamino-transferase, økt aspartatamino-transferase, økt alkalisk fosfatase i blod, hyperkalsemi, økt bilirubin i blod, økt kreatinin i blod	økt bilirubin i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, økt kreatinin i blod, hyperkalsemi	økt amylase, økt bilirubin i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, hyperkalsemi
Mindre vanlige	økt amylase	økt amylase	

*Frekvensen av bivirkningene gitt i tabell 2 kan muligens ikke tilskrives pembrolizumab alene, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra andre legemidler brukt i kombinasjon.

‡Basert på en standard undersøkelse inkludert bradyarytmier og takyarytmier.

§Rapportert i en studie utenfor det samlede datasettet (relatert til subkutan injeksjon). Frekvensen er basert på eksponering for KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning i MK-3475A-D77 og inkluderer reaksjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet og smerter på injeksjonsstedet.

*Følgende termer representerer en gruppe av relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand fremfor en enkelthendelse:

- hemolytisk anemi (autoimmun hemolytisk anemi og Coombs negativ hemolytisk anemi)
- infusjonsrelatert reaksjon (legemiddelhypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, hypersensitivitet, hypersensitivitetsreaksjon relatert til infusjon, cytokinfrigjøringsyndrom og serumsykdom)
- sarkoidose (kutan sarkoidose og lungesarkoidose)
- hypotyreose (myksødem, immunmediert hypotyreose og autoimmun hypotyreose)
- binyrebarksvikt (Addisons sykdom, akutt binyrebarksvikt, sekundær binyrebarksvikt og primær binyrebarksvikt)
- tyreoiditt (autoimmun tyreoiditt, stille tyreoiditt, tyreoidesykdom, akutt tyreoiditt og immunmediert tyreoiditt)
- hypertyreose (Graves' sykdom)
- hypofysitt (hypopituitarisme og lymfocytisk hypofysitt)
- type 1 diabetes mellitus (diabetisk ketoacidose)
- myastenisk syndrom (myasthenia gravis, inkludert forverring)
- encefalitt (autoimmun encefalitt og ikke-infeksiøs encefalitt)
- Guillain-Barrés syndrom (aksonal nevropati og demyeliniserende polynevropati)
- myelitt (inkludert transvers myelitt)
- aseptisk meningitt (meningitt og ikke-infeksiøs meningitt)
- uveitt (chorioretinit, iritt og iridosyklitt)
- myokarditt (autoimmun myokarditt)
- perikarditt (autoimmun perikarditt, pleuroperikarditt og myoperikarditt)
- vaskulitt (vaskulitt i sentralnervesystemet, aortitt og temporalarteritt)

- pneumonitt (interstitiell lungesykdom, organiserende pneumoni, immunmediert pneumonitt, immunmediert lungesykdom og autoimmun lungesykdom)
- abdominalsmerter (abdominalubehag, smerter i øvre abdomen og smerter i nedre abdomen)
- kolitt (mikroskopisk kolitt, enterokolitt, hemoragisk enterokolitt, autoimmun kolitt og immunmediert enterokolitt)
- gastritt (erosiv gastritt, blødende gastritt og immunmediert gastritt)
- pankreatitt (autoimmun pankreatitt, akutt pankreatitt og immunmediert pankreatitt)
- gastrointestinal ulcerasjon (magesår og sår på tolvfingertarmen)
- hepatitt (autoimmun hepatitt, immunmediert hepatitt, legemiddelindusert leverskade og akutt hepatitt)
- skleroserende kolangitt (immunmediert kolangitt)
- kløe (urtikaria, papuløs urtikaria og genital kløe)
- utslett (erytematøst utslett, follikulært utslett, flekkvist utslett, makulo-papuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikulært utslett og genitalt utslett)
- alvorlige hudreaksjoner (eksfoliativt utslett, pemfigus, og grad ≥ 3 av følgende: kutan vaskulitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, generalisert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, kløe, genital kløe, utslett, erytematøst utslett, makulo-papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, hudnekrose og toksisk huderupsjon)
- vitiligo (depigmentering av hud, hypopigmentering av hud og hypopigmentering av øyelokket)
- lichenoid keratose (lichen planus og lichen sclerosus)
- muskel- og skjelettsmerter (muskel- og skjelettubehag, ryggsmarter, muskel- og skjelettstivhet, muskel- og skjelettrelaterte brystsmarter og torticollis)
- myositt (myalgi, myopati, nekrotiserende myositt, revmatisk polymyalgi og rabdomyolyse)
- artritt (hevelser i ledd, polyartritt, bloduttredelse i ledd, autoimmun artritt og immunmediert artritt)
- seneskjedbennelse (senebetennelse, synovitt og smerter i sene)
- nefritt (autoimmun nefritt, immunmediert nefritt, tubulointerstitiell nefritt og nyresvikt, akutt nyresvikt eller akutt nyreskade med tegn på nefritt, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, membranøs glomerulonefritt og akutt glomerulonefritt)
- ødem (perifert ødem, generelt ødem, væskeansamling, væskeretensjon, øyelokksødem og leppeødem, ansiktsødem, lokalt ødem og periorbitalt ødem)

Pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin (se pkt. 4.2)

Når pembrolizumab administreres i kombinasjon med enfortumabvedotin, henvises det til SPC for enfortumabvedotin før behandlingsstart.

Sikkerheten til intravenøs pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin er vurdert hos 564 pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom som fikk 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumabvedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus.

Samlet sett ble forekomsten av bivirkninger for pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin observert å være høyere enn for pembrolizumab monoterapi, noe som gjenspeiler bidraget fra enfortumabvedotin og den lengre varigheten av kombinasjonsbehandlingen.

Bivirkningene var generelt tilsvarende de som ble observert hos pasienter som fikk pembrolizumab eller enfortumabvedotin som monoterapi. Forekomsten av makulopapuløst utslett var 36 % for alle grader (10 % for grad 3-4), noe som er høyere enn for pembrolizumab monoterapi.

Generelt var bivirkningsfrekvensene høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år, spesielt for alvorlige bivirkninger (henholdsvis 56,3 % og 35,3 %) og $\geq$ grad 3 hendelser (henholdsvis 80,3 % og 64,2 %), noe som tilsvarte observasjoner hos kjemoterapi-komparatoren.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data fra følgende immunmedierte bivirkninger er basert på kliniske studier med pasienter som fikk pembrolizumab intravenøst over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke eller 200 mg hver 3. uke) (se pkt. 5.1). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunmediert pneumonitt

Tilfeller av pneumonitt forekom hos 324 (4,2 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) og 9 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for pneumonitt var 3,9 måneder (variasjon: 2 dager til 27,2 måneder). Median varighet var 2,0 måneder (variasjon: 1 dag til 51,0+ måneder). Pneumonitt forekom hyppigere hos pasienter som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (8,1 %) enn hos pasienter som ikke

tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (3,9 %). Pneumonitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 131 (1,7 %) pasienter. Pneumonitt reverserte hos 196 pasienter, 6 med sekvele.

Hos pasienter med NSCLC forekom pneumonitt hos 230 (6,1 %), inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) og 10 (0,3 %). Hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling, forekom pneumonitt hos 8,9 %. Hos pasienter med cHL varierte forekomsten av pneumonitt (alle grader) fra 5,2 % til 10,8 % for cHL-pasientene inkludert i hhv. KEYNOTE-087 (n=210) og KEYNOTE-204 (n=148).

Immunmediert kolitt

Tilfeller av kolitt forekom hos 158 (2,1 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) og 6 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for kolitt var 4,3 måneder (variasjon: 2 dager til 24,3 måneder). Median varighet var 1,1 måneder (variasjon: 1 dag til 45,2 måneder). Kolitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 48 (0,6 %) pasienter. Kolitt reverserte hos 132 pasienter, 2 med sekvele. Hos pasienter med CRC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=153), var forekomsten av kolitt 6,5 % (alle grader) med 2,0 % av grad 3 og 1,3 % av grad 4.

Immunmediert hepatitt

Tilfeller av hepatitt forekom hos 80 (1,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) og 8 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hepatitt var 3,5 måneder (variasjon: 8 dager til 26,3 måneder). Median varighet var 1,3 måneder (variasjon: 1 dag til 29,0+ måneder). Hepatitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 37 (0,5 %) pasienter. Hepatitt reverserte hos 60 pasienter.

Immunmediert nefritt

Tilfeller av nefritt forekom hos 37 (0,5 %) pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) og 2 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for nefritt var 4,2 måneder (variasjon: 12 dager til 21,4 måneder). Median varighet var 3,3 måneder (variasjon: 6 dager til 28,2+ måneder). Nefritt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 17 (0,2 %) pasienter. Nefritt reverserte hos 25 pasienter, 5 med sekvele. Hos pasienter med ikke-plateepitel NSCLC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi (n=488), var forekomsten av nefritt 1,4 % (alle grader), med 0,8 % av grad 3 og 0,4 % av grad 4.

Immunmedierte endokrinopatii

Tilfeller av binyrebarksvikt forekom hos 74 (1,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) og 4 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for binyrebarksvikt var 5,4 måneder (variasjon: 1 dag til 23,7 måneder). Median varighet ble ikke nådd (variasjon: 3 dager til 40,1+ måneder). Binyrebarksvikt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 13 (0,2 %) pasienter. Binyrebarksvikt reverserte hos 28 pasienter, 11 med sekvele.

Tilfeller av hypofysitt forekom hos 52 (0,7 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) og 1 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypofysitt var 5,9 måneder (variasjon: 1 dag til 17,7 måneder). Median varighet var 3,6 måneder (variasjon: 3 dager til 48,1+ måneder). Hypofysitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 14 (0,2 %) pasienter. Hypofysitt reverserte hos 23 pasienter, 8 med sekvele.

Tilfeller av hypertyreose forekom hos 394 (5,2 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 108 (1,4 %) og 9 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypertyreose var 1,4 måneder (variasjon: 1 dag til 23,2 måneder). Median varighet var 1,6 måneder (variasjon: 4 dager til 43,1+ måneder). Hypertyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 4 (0,1 %) pasienter. Hypertyreose reverserte hos 326 (82,7 %) pasienter, 11 med sekvele. Hos pasienter med melanom, NSCLC og RCC og som ble behandlet med pembrolizumab

monoterapi i adjuvant setting (n=2 060), var forekomsten av hypertyreose 11,0 %, hvorav de fleste var grad 1 eller 2.

Tilfeller av hypotyreose forekom hos 939 (12,3 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 687 (9,0 %) og 8 (0,1 %) pasienter. Median latenstid for hypotyreose var 3,4 måneder (variasjon: 1 dag til 25,9 måneder). Median varighet ble ikke oppnådd (variasjon: 2 dager til 63,0+ måneder). Hypotyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 6 pasienter (0,1 %). Hypotyreose reverserte hos 216 (23,0 %) pasienter, 16 med sekvele. Hos pasienter med cHL (n=389) var forekomsten av hypotyreose 17 %, hvorav alle var grad 1 eller 2. Hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=909) var forekomsten av hypotyreose 16,1 % (alle grader), med 0,3 % av grad 3. Hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert og 5-FU kjemoterapi (n=276) var forekomsten av hypotyreose 15,2 %, alle tilfeller av grad 1 eller 2. Hos pasienter med resektabelt lokalavansert HNSCC behandlet med pembrolizumab som neoadjuvant behandling og i kombinasjon med strålebehandling med eller uten konkomitant cisplatin som adjuvant behandling (n=361), var forekomsten av hypotyreose 24,7 %, alle tilfeller var av grad 1 eller 2. Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib (n=1 456), var forekomsten av hypotyreose 46,2 % (alle grader) med 0,8 % grad 3 eller 4. Hos pasienter med melanom, NSCLC og RCC og som ble behandlet med pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting (n=2 060), var forekomsten av hypotyreose 18,5 %, hvorav de fleste var grad 1 eller 2.

Immunmedierte hudbivirkninger

Immunmedierte alvorlige hudreaksjoner forekom hos 130 (1,7 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) og 1 (< 0,1 %) pasienter. Median latenstid for alvorlige hudreaksjoner var 2,8 måneder (variasjon: 2 dager til 25,5 måneder). Median varighet var 1,9 måneder (variasjon: 1 dag til 47,1+ måneder). Alvorlige hudreaksjoner medførte permanent seponering av pembrolizumab for 18 (0,2 %) pasienter. Alvorlige hudreaksjoner reverserte hos 95 pasienter, 2 med sekvele.

Det er observert sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.2 og 4.4).

Komplikasjoner etter alloge HSCT ved cHL

Av 14 pasienter i KEYNOTE-013 som begynte på alloge HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 6 pasienter utviklet akutt GVHD og at 1 pasient utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. To pasienter utviklet hepatisk VOD, hvorav 1 var fatal. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 32 pasienter i KEYNOTE-087 som begynte på alloge HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 16 pasienter utviklet akutt GVHD og at 7 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav to var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. Ingen pasienter utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 14 pasienter i KEYNOTE-204 som begynte på alloge HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 8 pasienter utviklet akutt GVHD og at 3 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Økte leverenzymer når pembrolizumab kombineres med aksitinib ved RCC

I en klinisk studie med tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, ble det observert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 økt ALAT (20 %) og økt ASAT (13 %). Median latenstid for økt ALAT var 2,3 måneder (variasjon: 7 dager til 19,8 måneder). Hos pasienter med ALAT $\geq$ 3 ganger ULN (grad 2-4, n=116), reverserte ALAT til grad 0-1 hos 94 %. Totalt 59 % av pasientene med økt ALAT fikk systemiske kortikosteroider. Av de pasientene som ble bedre, gjenopptok 92 (84 %) behandling med enten pembrolizumab (3 %) eller aksitinib (31 %) som monoterapi, eller med begge (50 %). Av disse

pasientene hadde 55 % ingen tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN, og alle pasientene med tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN ble bedre. Det var ingen hepatiske tilfeller av grad 5.

Unormale laboratorieverdier

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 9,9 % for redusert antall lymfocytter, 7,3 % for redusert natrium, 5,7 % for redusert hemoglobin, 4,6 % for økt glukose, 4,5 % for redusert fosfat, 3,1 % for økt ALAT, 2,9 % for økt ASAT, 2,6 % for økt alkalisk fosfatase, 2,2 % for redusert kalium, 2,1 % for redusert antall nøytrofiler, 1,7 % for økt bilirubin, 1,7 % for redusert antall blodplater, 1,7 % for økt kalium, 1,6 % for økt kalsium, 1,4 % for redusert albumin, 1,3 % for redusert kalsium, 1,2 % for økt kreatinin, 0,8 % for redusert antall leukocytter, 0,8 % for økt magnesium, 0,6 % for redusert glukose, 0,2 % for redusert magnesium og 0,2 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, strålebehandling eller CRT, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 36,2 % for redusert antall nøytrofiler, 31,9 % for redusert antall lymfocytter, 23,7 % for redusert antall leukocytter, 20,3 % for redusert hemoglobin, 11,8 % for redusert antall blodplater, 9,6 % for redusert natrium, 7,8 % for redusert kalium, 7,2 % for redusert fosfat, 5,5 % for økt glukose, 5,2 % for økt ALAT, 4,6 % for økt ASAT, 3,4 % for redusert kalsium, 3,0 % for økt bilirubin, 3,0 % for økt kalium, 2,9 % for økt kreatinin, 2,4 % for økt alkalisk fosfatase, 2,2 % for redusert albumin, 1,6 % for økt kalsium, 0,8 % for redusert glukose og 0,4 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib, var andelen pasienter som erfarte en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 23,0 % for økt lipase (ikke målt hos pasienter behandlet med pembrolizumab og aksitinib), 12,3 % for redusert antall lymfocytter, 11,4 % for redusert natrium, 11,2 % for økt amylase, 11,2 % for økte triglyserider, 10,4 % for økt ALAT, 8,9 % for økt ASAT, 7,8 % for økt glukose, 6,8 % for redusert fosfat, 6,1 % for redusert kalium, 5,1 % for økt kalium, 4,5 % for økt kolesterol, 4,4 % for økt kreatinin, 4,2 % for redusert hemoglobin, 4,0 % for redusert antall nøytrofiler, 3,1 % for økt alkalisk fosfatase, 3,0 % for redusert antall blodplater, 2,8 % for økt bilirubin, 2,2 % for redusert kalsium, 2,2 % for økt magnesium, 1,7 % for redusert antall leukocytter, 1,5 % for redusert magnesium, 1,5 % for økt protrombin-INR, 1,4 % for redusert glukose, 1,2 % for redusert albumin, 1,0 % for økt kalsium, 0,4 % for økt natrium og 0,1 % for økt hemoglobin.

Immunogenitet

I en klinisk studie med pasienter behandlet med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning 790 mg subkutan hver 6. uke eller pembrolizumab 400 mg intravenøst hver 6. uke, med en median behandlingsvarighet for subkutan pembrolizumab som oversteg 6 måneder (variasjon: 1 dag til 12,5 måneder), utviklet 1,4 % (3/211) av pasientene behandlingsrelaterte anti-pembrolizumab antistoffer og 0,5 % (1/211) utviklet nøytraliserende antistoffer. I den intravenøse pembrolizumab-armen utviklet 0,9 % (1/114) av pasientene behandlingsrelaterte anti-pembrolizumab antistoffer og 0 % (0/114) utviklet nøytraliserende antistoffer. Det ble ikke påvist endringer i farmakokinetikken eller sikkerhetsprofilen ved utvikling av bindingshemmende eller nøytraliserende antistoffer mot pembrolizumab. Immunogenisitsprofilen for subkutan pembrolizumab var i samsvar med den kjente immunogenisitsprofilen for intravenøs pembrolizumab.

Forekomsten av behandlingsrelaterte anti-rekombinant berahyaluronidase alfa-antistoffer var 1,5 % (3/194), med lave titerverdier rapportert for alle tre pasientene og ingen påvisbar systemisk konsentrasjon av rekombinant berahyaluronidase alfa. Den kliniske betydningen av utviklingen av anti-rekombinant berahyaluronidase alfa-antistoffer etter behandling med subkutan pembrolizumab er ukjent.

Pediatrik populasjon

Subkutan formulering

Sikkerheten til pembrolizumab injeksjonsvæske, oppløsning hos pediatriske pasienter er ikke fastslått i kliniske studier.

Intravenøs formulering

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert hos 161 pediatriske pasienter i alderen 9 måneder til 17 år med avansert melanom, lymfom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære solide tumorer ved 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke i fase 1/2-studien KEYNOTE-051. cHL-populasjonen (n=22) inkluderte pasienter i alderen 11 til 17 år. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var generelt tilsvarende det som er sett hos voksne behandlet med pembrolizumab. De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av de pediatriske pasientene) var pyreksi (33 %), oppkast (30 %), hodepine (26 %), abdominalsmerte (22 %), anemi (21 %), hoste (21 %) og forstoppelse (20 %). De fleste bivirkningene rapportert for monoterapi, var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. 76 (47,2 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger av grad 3-5, hvorav 5 (3,1 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger som resulterte i død. Frekvensene er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng. Langtids sikkerhetsdata for pembrolizumab som adjuvant behandling av ungdom med stadium IIB-, IIC- og III-melanom er foreløpig ikke tilgjengelig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering med pembrolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger, og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01FF02

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning inneholder virkestoffet pembrolizumab, som gir den terapeutiske effekten av dette legemidlet, og rekombinant berahyaluronidase alfa (variant av humant hyaluronidase PH20), et enzym som midlertidig og lokalt bryter ned hyaluronan. Hyaluronan er et polysakkarid som finnes i den ekstracellulære matriksen i det subkutane vevet. Aktiviteten til rekombinant berahyaluronidase alfa resulterer i økt fordeling og permeabilitet, noe som letter tilgangen av legemidler som administreres subkutan samtidig.

Virkningsmekanisme

KEYTRUDA er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. KEYTRUDA forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Den anti-angiogenetiske effekten av lenvatinib (multi-TKI) i kombinasjon med den immunstimulerende effekten av pembrolizumab (anti-PD-1) resulterer i et tumor mikromiljø med økt T-celle-aktivering som bidrar til å overvinne primær og ervervet resistens mot immunterapi og kan forbedre tumorrespons sammenlignet med behandlingene brukt alene. I prekliniske murine modeller,

har PD-1 pluss TKI-hemmere vist forbedret anti-tumor aktivitet sammenlignet med begge midlene brukt alene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Intravenøs pembrolizumab ved dosene 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke ble vurdert i kliniske studier med melanom eller NSCLC som tidligere var behandlet. Basert på modellering og simulering av dose/eksponerings-forholdet for effekt og sikkerhet av pembrolizumab, er det ingen klinisk signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet blant dosene 200 mg hver 3. uke, 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 400 mg hver 6. uke for intravenøs pembrolizumab på tvers av de godkjente doseringsregimene.

Eksponeringen fra subkutane doser av pembrolizumab på 790 mg hver 6. uke eller 395 mg hver 3. uke er innenfor eksponeringsområdet fra intravenøse doser av pembrolizumab.

Subkutan formulering

Studie MK-3475A-D77

Studie MK-3475A-D77 var en randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie utført for å sammenligne subkutan pembrolizumab med intravenøs pembrolizumab, begge i kombinasjon med kjemoterapi, hos pasienter med metastatisk, plateepitel- eller ikke-plateepitel NSCLC som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling for metastatisk NSCLC og hvor det ikke var EGFR-, ALK- eller ROS1-genomiske tumoravvik. Studie MK-3475A-D77 ble designet for å vurdere ikke-underlegenheten (non-inferiority) til pembrolizumab modellbasert syklus 1 AUC_{0-6 uker} og steady-state (syklus 3) C_{trough} for subkutan pembrolizumab sammenlignet med intravenøs pembrolizumab (primært endepunkt). Sekundære endepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ([RECIST], versjon 1.1), og total overlevelse (OS).

Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år før behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Randomiseringen ble stratifisert etter ECOG funksjonstilstand (0 vs. 1), histologi (plateepitel vs. ikke-plateepitel), PD-L1 TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %), og geografisk region (Øst-Asia vs. Nord-Amerika/Vest-Europa/Australia/New Zealand vs. resten av verden).

Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten pembrolizumab 790 mg subkutan hver 6. uke sammen med dobbel platinabasert kjemoterapi eller pembrolizumab 400 mg intravenøst hver 6. uke sammen med dobbel platinabasert kjemoterapi. Kjemoterapiregimene basert på histologi er som følger:

- Ikke-plateepitel NSCLC: pemetreksed 500 mg/m² og en platinabasert kjemoterapi (cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min) intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke.
- Plateepitel NSCLC: karboplatin AUC 6 mg/ml/min og et taksan (paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dagers syklus eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dagers syklus) intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser.

Behandling med subkutan eller intravenøs pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som vurdert av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 18 sykluser (ca. 24 måneder). Behandling med subkutan eller intravenøs pembrolizumab kunne gjenopptas ved senere sykdomsprogresjon og administreres i opptil ytterligere 9 sykluser (ca. 1 år). Tumorstatus ble vurdert hver 6. uke til og med uke 18, hver 9. uke til og med uke 45 og deretter hver 12. uke.

Blant de 377 pasientene i studien MK-3475A-D77 (251 pasienter i den subkutane pembrolizumab-armen og 126 pasienter i den intravenøse pembrolizumab-armen) var baselinekarakteristikkene: median alder 65 år (variasjon: 37 til 87), 53 % var 65 år eller eldre og 14 % var 75 år eller eldre, 71 % menn, 63 % hvite, 29 % asiatiske, 3 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 4 % av blandet etnisitet, 31 % spansk- eller latinoættede, 35 % og 65 % hadde ECOG funksjonsstatus på henholdsvis 0 eller 1.

Nitten prosent hadde PD-L1 TPS ≥ 50 %, 34 % hadde svulster med plateepitel histologi og 66 % hadde svulster med ikke-plateepitel histologi, 9 % hadde tidligere hjernemetastaser.

Median tid brukt på å administrere pembrolizumab 790 mg subkutan var 2 minutter (variasjon: 1 til 12 minutter).

Median oppfølgingstid var 8,6 måneder (variasjon: 0,2 - 16,4 måneder). Tabell 3 oppsummerer effektresultater for ORR.

Tabell 3: Effektresultater i studie MK-3475A-D77

Endepunkt	Subkutan pembrolizumab + dobbel platinabasert kjemoterapi n=251	Intravenøs pembrolizumab + dobbel platinabasert kjemoterapi n=126
Objektiv responsrate*		
ORR [†] % (95 % KI)	45,4 % (39,1; 51,8)	42,1 % (33,3; 51,2)
Forskjell i ORR [‡] (95 % KI)	3,5 % (-7,0; 13,7)	

* Deskriptiv analyse

[†] Basert på pasienter med best totalrespons bekreftet som enten komplett eller delvis respons

[‡] S.c. minus i.v.-arm; basert på stratifisert Miettinen og Nurminen metode

Intravenøs formulering

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrollert studie med melanompasienter behandlingsnaive til ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-006, en åpen, kontrollert multisenterstudie (fase 3) med pasienter naive til ipilimumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. (n=279) eller 3. uke (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=278). Det var ikke et krav at pasienter med BRAF V600E-mutert melanom tidligere var behandlet med en BRAF-hemmer.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Av 834 pasienter var 60 % menn, 44 % ≥ 65 år (median alder var 62 år [variasjon: 18-89]) og 98 % var hvite. Sekstifem prosent (65 %) av pasientene hadde grad M1c, 9 % hadde tidligere hatt hjernemetastaser, 66 % hadde ingen tidligere behandling og 34 % hadde én tidligere behandling. Trettien prosent (31 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 69 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 32 % hadde forhøyet LDH. BRAF-mutasjoner var rapportert hos 302 (36 %) pasienter. Blant pasientene med BRAF-mutert tumor var 139 (46 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved gjennomgang av Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] ved bruk av RECIST 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 4 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen utført etter minimum 21 måneder med oppfølging hos pasienter behandlingsnaive til ipilimumab. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS, basert på den avsluttende analysen, er vist i figur 1 og 2.

Tabell 4: Effektresultater i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. uke n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=278
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (24; NA)	Ikke nådd (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Komplett respons	13 %	12 %	5 %
Delvis respons	23 %	25 %	8 %
Responsvarighet‡			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,0; 22,8+)	Ikke nådd (1,8; 22,8+)	Ikke nådd (1,1+; 23,8+)
% pågående ved 18 måneder	68 %§	71 %§	70 %§

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

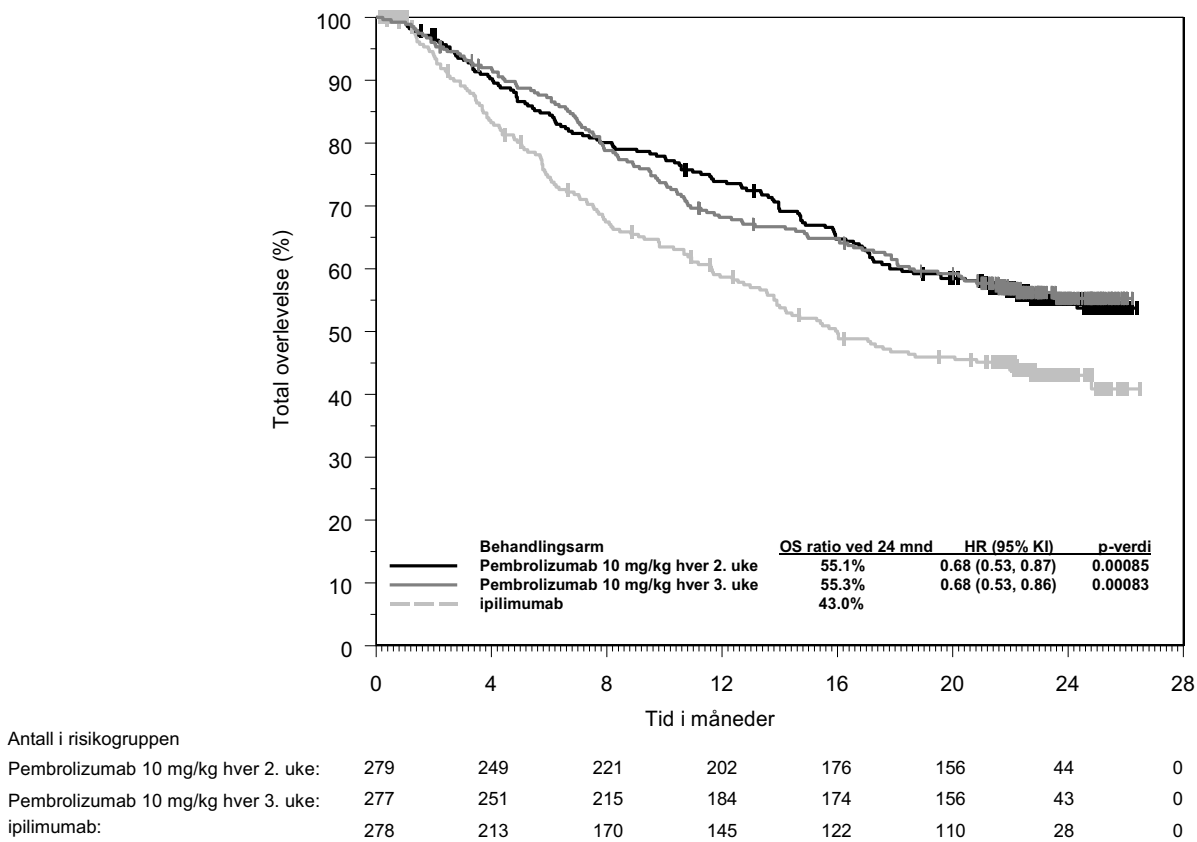
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons.

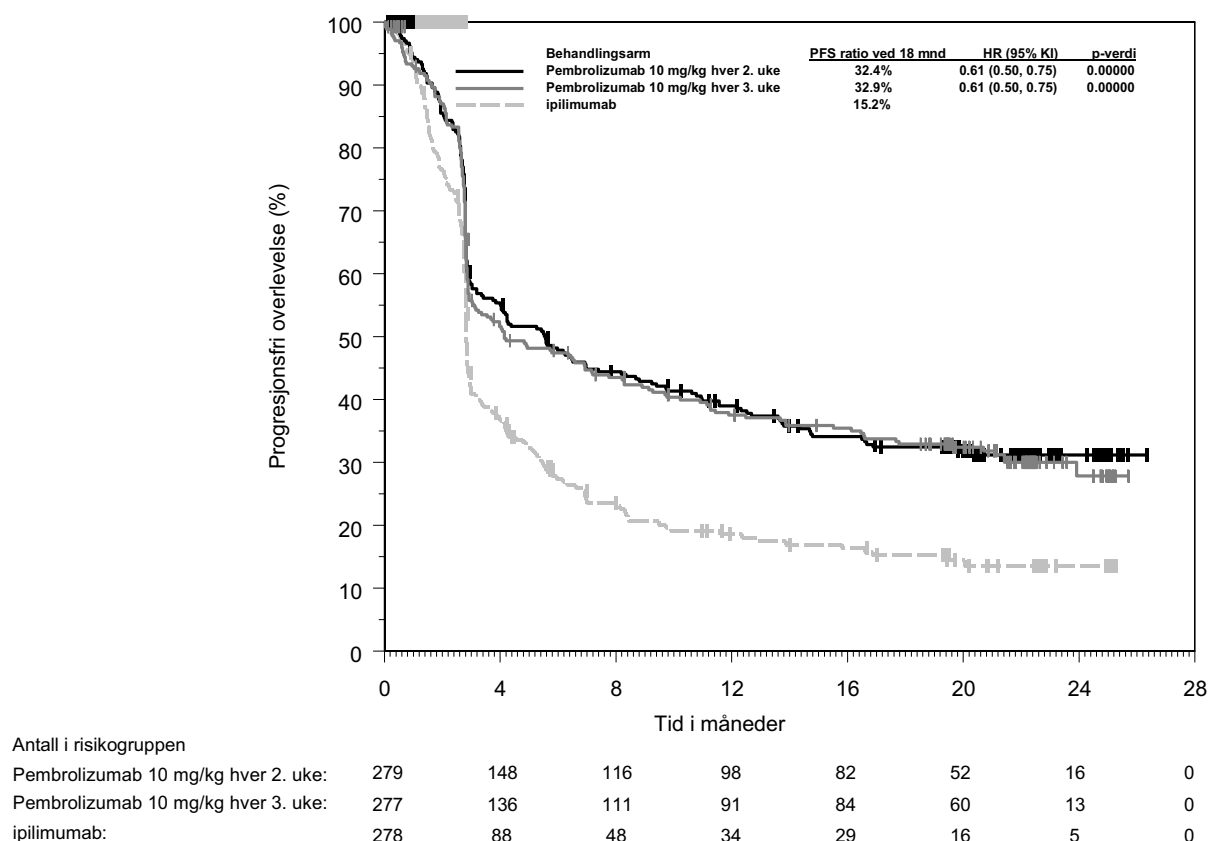
§ Basert på Kaplan-Meier-estimering

NA = ikke tilgjengelig

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006
(«intent to treat»-populasjon)**



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-002: Kontrollert studie med melanompasienter tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-002, en kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie, hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=180) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=181) hver 3. uke, eller kjemoterapi (n=179 inkludert dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel eller karboplatin+paklitaksel). Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller de som ble behandlet med immunsuppressiva. Ytterligere eksklusjonskriterier var tidligere alvorlige eller livstruende immunmedierte bivirkninger etter behandling med ipilimumab (definert som toksisitet av grad 4, eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende dose) i mer enn 12 uker), pågående bivirkninger $\geq$ grad 2 fra tidligere behandling med ipilimumab, tidligere alvorlig hypersensitivitet for andre monoklonale antistoffer, tidligere pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon og ECOG PS (funksjonstilstand) $\geq$ 2.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke. Pasienter som fikk kjemoterapi og som opplevde en uavhengig verifisert sykdomsprogresjon etter første planlagte sykdomsvurdering, fikk mulighet til å bytte behandling («cross-over») og motta 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke i en dobbeltblindet utførelse.

Av 540 pasienter var 61 % menn, 43 % $\geq$ 65 år (median alder var 62 år [variasjon: 15-89]) og 98 % var hvite. Åttito prosent hadde grad M1c, 73 % hadde minst to og 32 % pasienter hadde hatt tre eller flere tidligere systemiske behandlinger for avansert melanom. Førtifem prosent (45 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 40 % hadde forhøyet LDH og 23 % hadde BRAF-mutert tumor.

Det primære effektmålet var PFS vurdert ved gjennomgang av IRO ved bruk av RECIST versjon 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 5 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 3. Begge pembrolizumab-armene var bedre enn kjemoterapi ved PFS, og det var ingen forskjell mellom pembrolizumabdosene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i den avsluttende OS-analysen hvor det ikke ble justert for den potensielt kompliserende effekten av «cross-over». Av de randomiserte pasientene i kjemoterapi-armen, var det 55 % som byttet behandling («cross-over») og deretter mottok behandling med pembrolizumab.

Tabell 5: Effektnesultater i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke n=181	Kjemoterapi n=179
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-verdi†	0,1173	0,0106‡	---
Median i måneder (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Komplett respons	3 %	7 %	0 %
Delvis respons	19 %	20 %	5 %
Responsvarighet§			
Median i måneder (variasjon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ikke nådd (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pågående ved 12 måneder	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

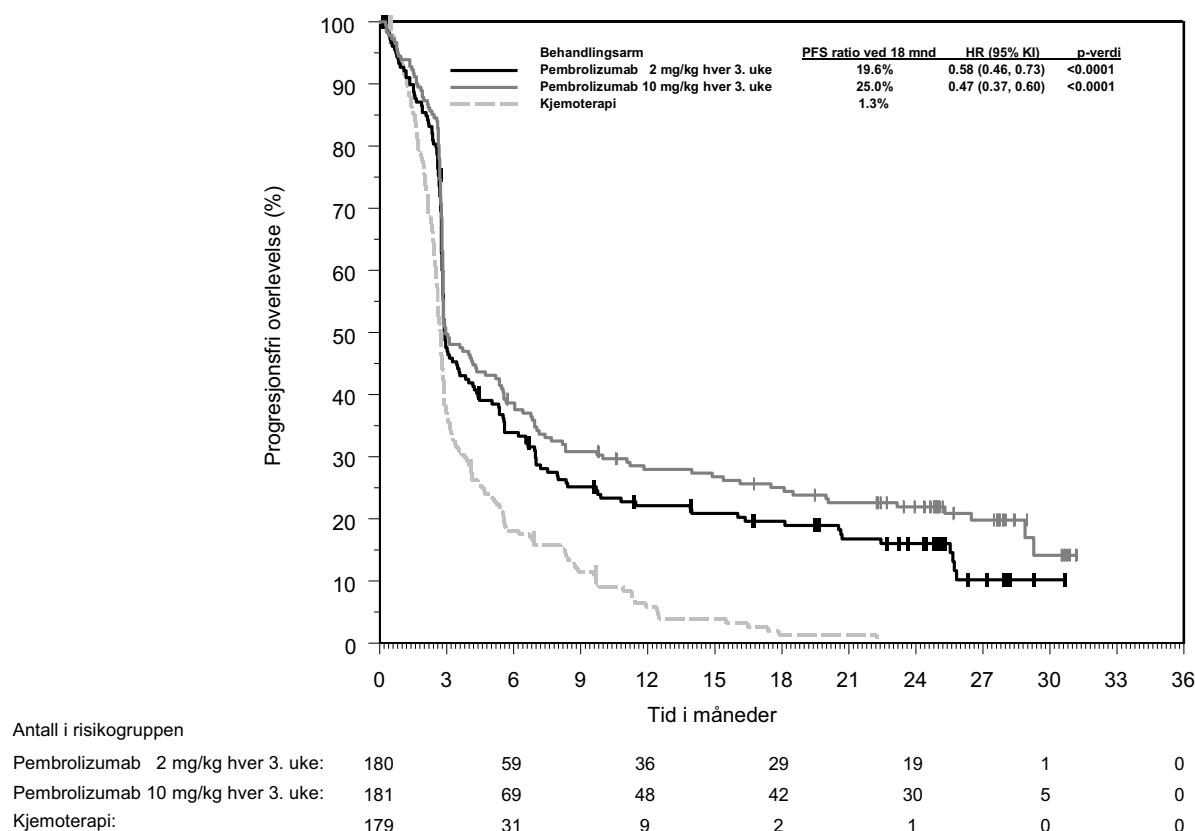
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

§ Basert på pasienter med beste objektive respons som bekreftet komplett eller delvis respons fra den avsluttende analysen

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-002 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-001: Åpen studie med melanompasienter, naive til og tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i en åpen, ukontrollert studie hos pasienter med avansert melanom, KEYNOTE-001. Fra to definerte kohorter, én som inkluderte pasienter tidligere behandlet med ipilimumab (og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv), og én som inkluderte pasienter behandlingsnaive til ipilimumab, ble effekt vurdert for 276 pasienter. Pasientene ble randomisert til å få pembrolizumab ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjonen ble bekreftet. Eksklusjonskriteriene var tilsvarende som for KEYNOTE-002.

Av de 89 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som tidligere var behandlet med ipilimumab, var 53 % menn, 33 % var ≥ 65 år og median alder var 59 år (variasjon: 18-88). Alle pasientene, med unntak av to, var hvite. Åttifire prosent (84 %) hadde grad M1c og 8 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Sytti prosent (70 %) hadde minst to og 35 % av pasientene hadde tidligere fått tre eller flere systemiske behandlinger for avansert melanom. Det var 13 % med BRAF-mutasjon i studiepopulasjonen. Alle pasienter med BRAF-muterte tumorer hadde tidligere blitt behandlet med en BRAF-hemmer.

Av de 51 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som var behandlingsnaive til ipilimumab, var 63 % menn, 35 % var ≥ 65 år og median alder var 60 år (variasjon: 35-80). Alle pasientene, med unntak av én, var hvite. Sekstire prosent (63 %) hadde grad M1c og 2 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Førtifem prosent hadde ikke tidligere blitt behandlet for avansert melanom. Det var 20 (39 %) pasienter med BRAF-mutasjon. Blant pasientene med BRAF-muterte tumorer var 10 (50 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved en uavhengig gjennomgang ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var sykdomskontrollrate (DCR (disease control rate); inkludert komplett

respons, delvis respons og stabil sykdom), responsvarighet, PFS og OS. Tumorrespons ble vurdert i 12 ukers intervaller. Tabell 6 oppsummerer de viktigste effektmålene hos pasienter tidligere behandlet med, eller behandlingsnaive til ipilimumab ved dosen 2 mg/kg kroppsvekt av pembrolizumab, basert på minst 30 måneders oppfølgingstid for alle pasienter.

Tabell 6: Effekresultater i KEYNOTE-001

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter tidligere behandlet med ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter naïve til behandling med ipilimumab n=51
Beste objektive respons* ved IRO†		
ORR % (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Komplett respons	7 %	12 %
Delvis respons	19 %	24 %
Sykdomskontrollrate (DCR) %‡	48 %	49 %
Responsvarighet§		
Median i måneder (variasjon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% pågående ved 24 måneder¶	75 %	71 %
PFS		
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS verdi ved 12 måneder	34 %	38 %
OS		
Median i måneder (95 % KI)	18,9 (11; ikke tilgjengelig)	28,0 (14; ikke tilgjengelig)
OS verdi ved 24 måneder	44 %	56 %

* Inkluderer pasienter uten målbar sykdom med uavhengig radiologi ved baseline

† IRO = Integrated radiology and oncology assessment ved bruk av RECIST 1.1

‡ Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

§ Basert på pasienter med bekreftet respons ved uavhengig gjennomgang, med start fra dagen responsen ble notert første gang; n=23 for pasienter tidligere behandlet med ipilimumab; n=18 for pasienter behandlingsnaive til ipilimumab

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Resultatene for pasienter som ble behandlet med 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke, tidligere behandlet med ipilimumab (n=84) og behandlingsnaive til ipilimumab (n=52), var tilsvarende det som ble sett for pasienter som ble behandlet med 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke.

Analyse av subpopulasjoner

BRAF-mutasjonsstatus ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som hadde BRAF villtype (n=414, 77 %) eller BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=126, 23 %), se oppsummering i tabell 7.

Tabell 7: Effektnesultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-002

	BRAF villtype		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=136)	Kjemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=44)	Kjemoterapi (n=42)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som hadde BRAF villtype (n=525, 63 %), BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling (n=163, 20 %) og BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=139, 17 %), se oppsummering i tabell 8.

Tabell 8: Effektnesultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-006

	BRAF villtype		BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	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 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

PD-L1-status ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som var PD-L1-positive (PD-L1-uttrykk ≥ 1 % av tumor og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller – MEL-skår) vs. PD-L1-negative. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved immunhistokjemisk (IHC) analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff. Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (79 %), var 69 % (n=294) PD-L1-positive og 31 % (n=134) var PD-L1-negative. Tabell 9 oppsummerer effektnesultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 9: Effekteresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke	Kjemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke	Kjemoterapi
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som var PD-L1-positive (n=671, 80 %) vs. PD-L1-negative (n=150, 18 %). Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (98 %), var 82 % PD-L1-positive og 18 % var PD-L1-negative pasienter. Tabell 10 oppsummerer effekteresultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 10: Effekteresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Okulært melanom

Av 20 tilfeller med okulært melanom inkludert i KEYNOTE-001 ble det ikke rapportert objektive responser. Stabil sykdom ble rapportert hos 6 pasienter.

KEYNOTE-716: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektert stadium IIB- eller IIC-melanom

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-716, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos pasienter med resektert stadium IIB- eller IIC-melanom. Totalt 976 pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (eller pediatrik [12 til 17 år] dose på 2 mg/kg intravenøst [opptil maksimum 200 mg] hver 3. uke) (n=487) eller placebo (n=489), i opptil 1 år eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter T-stadium i henhold til 8. utgave av American Joint Committee on Cancer (AJCC). Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller mukosalt eller okulært melanom var ikke aktuelle. Pasienter som tidligere hadde fått annen behandling for melanom enn kirurgi var ikke aktuelle. Etter randomisering fikk pasientene bildediagnostikk hver 6. måned de 4 første årene, deretter en gang i år 5 etter randomisering, eller inntil tilbakefall, avhengig av hva som kom først.

Blant de 976 pasientene var baselinekarakteristikkene: median alder 61 år (variasjon: 16-87, 39 % 65 år eller eldre, 2 ungdom [én pr. behandlingsarm]), 60 % menn, og ECOG PS 0 (93 %) og 1 (7 %). Sekstifire prosent (64 %) hadde stadium IIB og 35 % hadde stadium IIC.

Det primære effektmålet var overlevelse uten tilbakefall (RFS) vurdert av utprøver i hele populasjonen. RFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og

dato for første tilbakefall (lokal, regional eller fjerne metastase) eller død. De sekundære effektmålene var overlevelse uten fjerne metastase (DMFS) og OS i hele populasjonen. OS ble formelt ikke vurdert på tidspunktet for denne analysen. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen viste studien initielt en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,65; 95 % KI 0,46; 0,92; p-verdi = 0,00658) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. RFS-resultatene rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 20,5 måneder er oppsummert i tabell 11. Oppdaterte RFS-resultater med en median oppfølgingstid på 38,5 måneder var konsistente med den avsluttende analysen for RFS for pasientene randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo (HR 0,62; 95 % KI 0,49; 0,79) (se figur 4). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DMFS (HR 0,64; 95 % KI 0,47; 0,88; p-verdi = 0,00292) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 26,9 måneder. Resultater rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende analysen for DMFS med en median oppfølgingstid på 38,5 måneder er oppsummert i tabell 11 og figur 5.

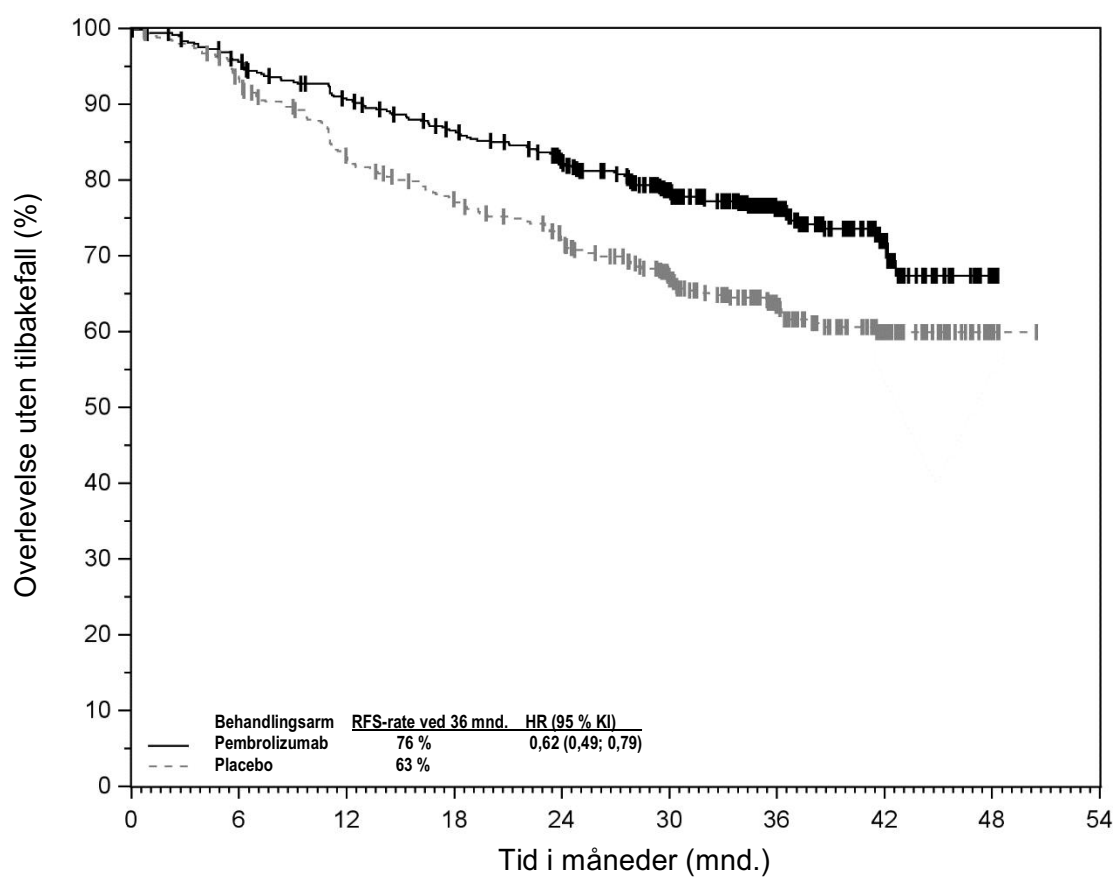
Tabell 11: Effektrésultatér i KEYNOTE-716

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=487	Placebo n=489
RFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	72 (15 %)	115 (24 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (29,9; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-verdi (stratifisert log-rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0.59 (0.44; 0.79)	

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[†] Nominell p-verdi basert på log-rank test stratifisert etter T-stadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. utgave

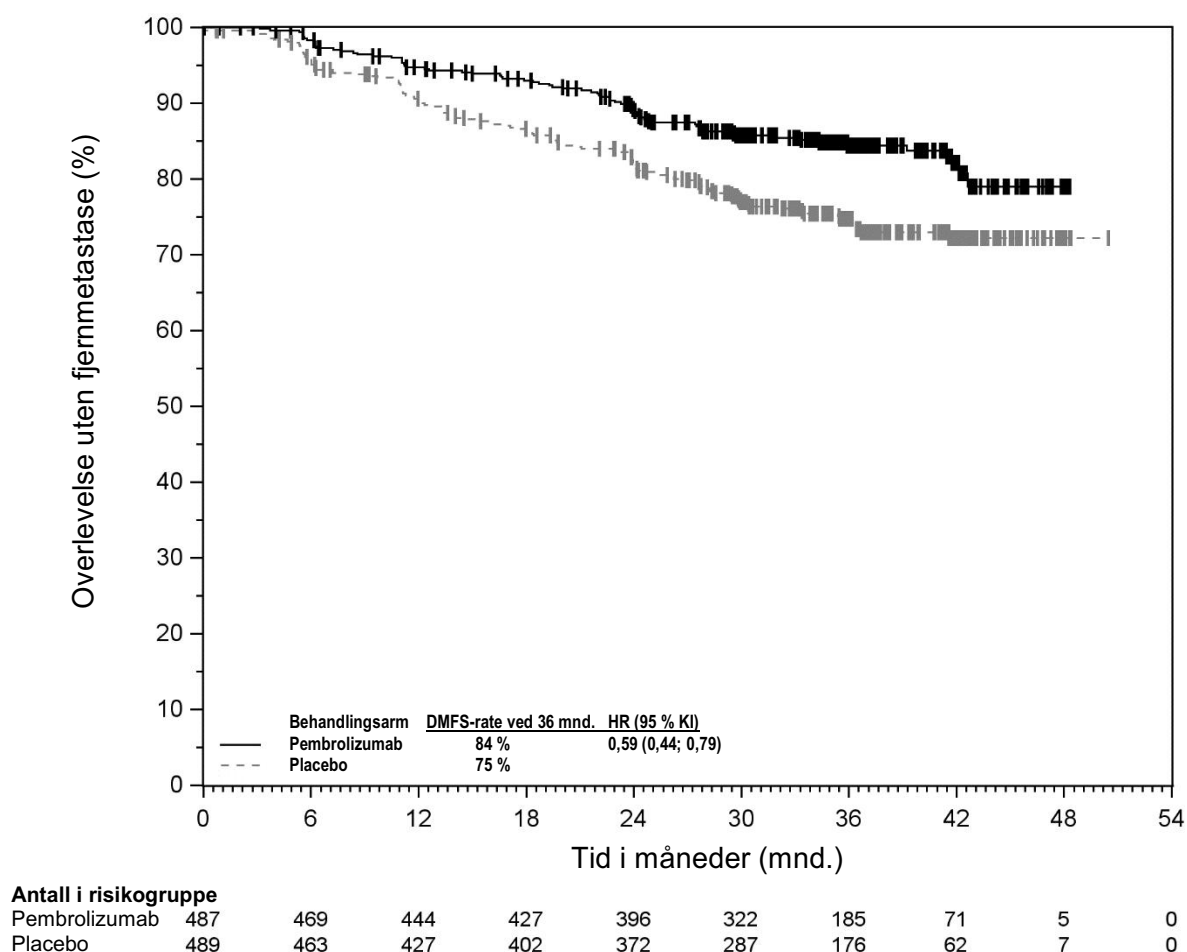
Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten tilbakefall pr. behandlingsarm i KEYNOTE-716 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten fjernmetastase pr. behandlingsarm i KEYNOTE-716 («intent to treat»-populasjon)



KEYNOTE-054: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med fullstendig reseksjon av stadium III-melanom

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-054, en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie hos pasienter med fullstendig resektet stadium IIIA (> 1 mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC melanom. Totalt 1 019 voksne pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=514) eller placebo (n=505), i opptil 1 år inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter stadium (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive lymfeknuder vs. IIIC ≥ 4 positive lymfeknuder) i henhold til 7. utgave av AJCC og geografisk region (Nord-Amerika, europeiske land, Australia og andre spesifiserte land). Pasientene måtte ha utført lymfeknudedisseksjon, og hvis indisert, strålebehandling innen 13 uker før behandlingsstart. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller mukosalt eller okulært melanom ble ekskludert. Pasienter som tidligere hadde fått annen behandling for melanom enn kirurgi eller interferon for tykke primærmelanomer uten påvist lymfeknuteinvolvering ble ekskludert. De 2 første årene fikk pasientene bildediagnostikk hver 12. uke etter første dose med pembrolizumab, deretter hver 6. måned fra år 3 til 5, og deretter årlig.

Blant de 1 019 pasientene var baselinekarakteristikkene: median alder 54 år (25 % var 65 år eller eldre), 62 % menn og ECOG PS 0 (94 %) og 1 (6 %). Seksten prosent (16 %) hadde stadium IIIA, 46 % stadium IIIB, 18 % stadium IIIC (1-3 positive lymfeknuder) og 20 % stadium IIIC (≥ 4 positive lymfeknuder), 50 % var BRAF V600-mutasjonspositive og 44 % var BRAF villtype. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved IHC-analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff og 84 % av pasientene hadde

PD-L1-positivt melanom (PD-L1-uttrykk i ≥ 1 % av tumor- og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller). Samme skåringssystem ble brukt for metastatisk melanom (MEL-skår).

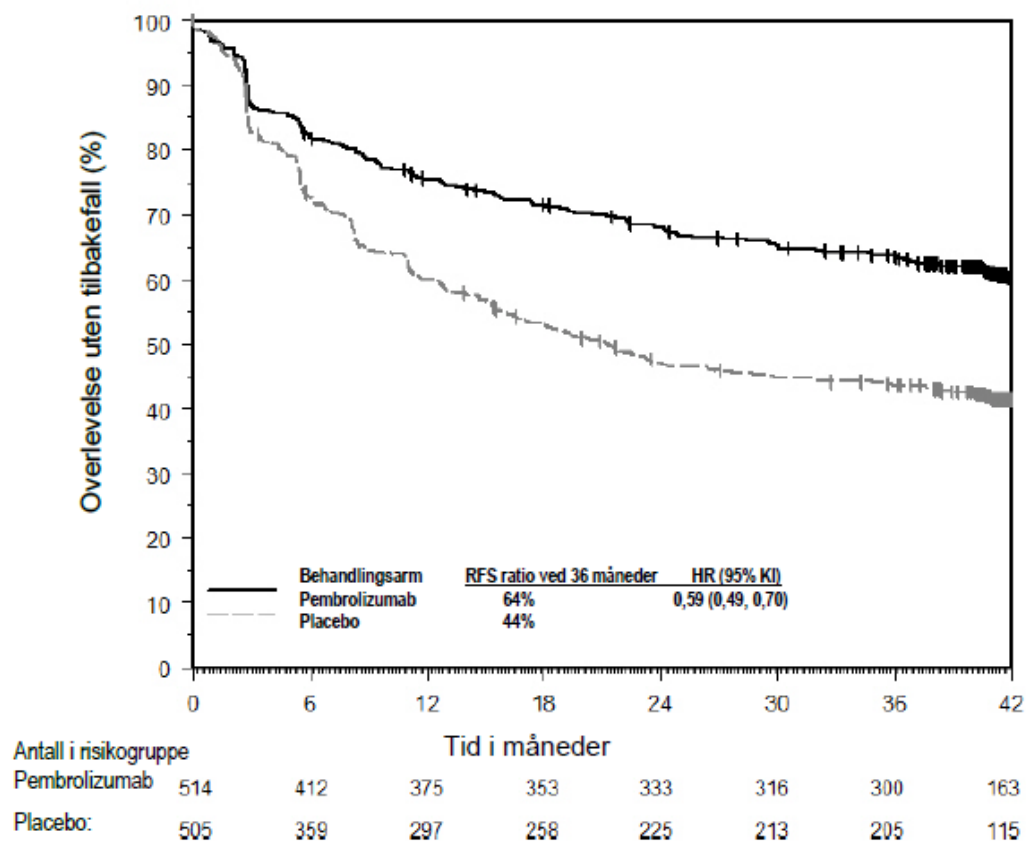
De primære effektmålene var RFS vurdert av utprøver i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. RFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og dato for første tilbakefall (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død. De sekundære effektmålene var DMFS og OS i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. OS ble formelt ikke vurdert på tidspunktet for analysene. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen viste studien initielt en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,57; 98,4 % KI 0,43; 0,74; p-verdi $< 0,0001$) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. Oppdaterte effektmål med en median oppfølgingstid på 45,5 måneder er oppsummert i tabell 12 og i figurene 6 og 7.

Tabell 12: Effektrésultatér i KEYNOTE-054

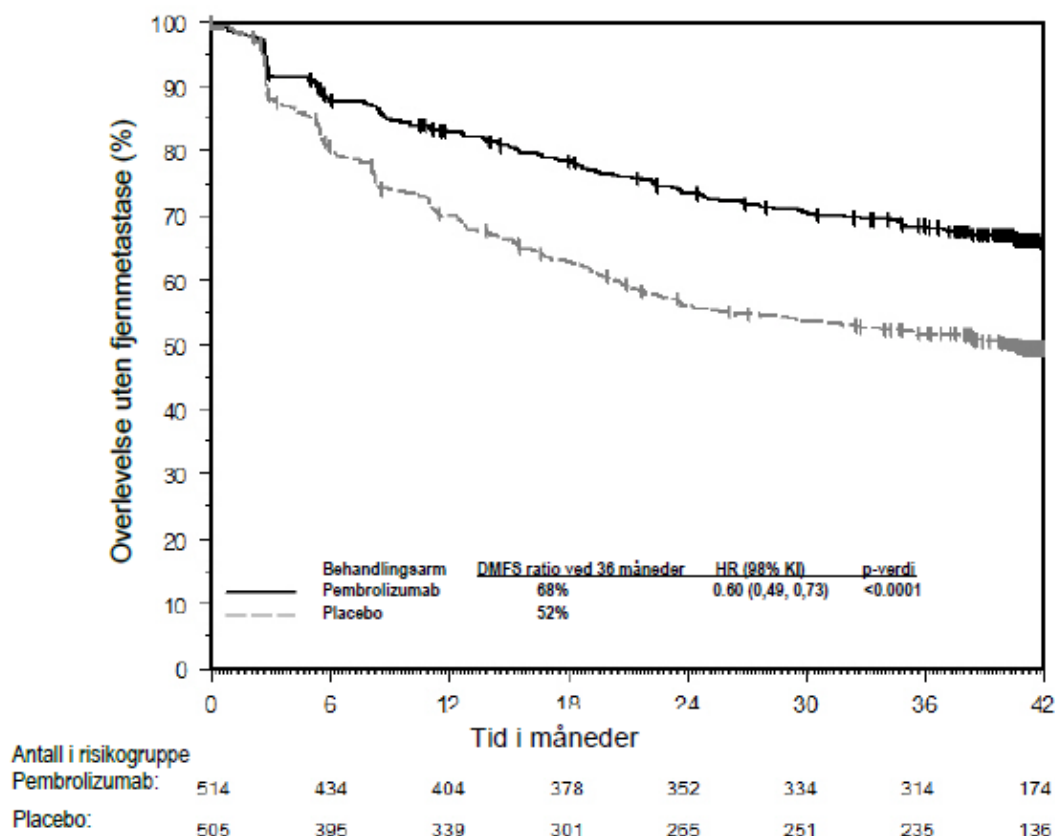
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=514	Placebo n=505
RFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	203 (40 %)	288 (57 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	21,4 (16,3; 27,0)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	173 (34 %)	245 (49 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	40,0 (27,7; Ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-verdi (stratifisert log-rank)	$< 0,0001$	

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten tilbakefall pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten fjernmetastase pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Fordelene med RFS og DMFS ble vist konsekvent på tvers av subgruppene, inkludert tumor PD-L1-uttrykk, BRAF-mutasjonsstatus og sykdomsstadium (ved bruk av AJCC 7. utgave). Disse resultatene var konsistente ved reklassifisering i en post-hoc analyse i henhold til gjeldende AJCC 8. utgave og stadiumsystem.

Ikke-småcellet lungekreft

KEYNOTE-671: Kontrollert studie for neoadjuvant og adjuvant behandling av pasienter med operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi gitt som neoadjuvant behandling etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling ble undersøkt i KEYNOTE-671, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Hovedinklusionskriterier var tidligere ubehandlede og operable NSCLC-pasienter med høy risiko (stadium II, IIIA eller IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av AJCC) for tilbakefall uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Testing for genomiske tumoravvik eller onkogene drivere var ikke påkrevd for inkludering.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og som reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIB (N2) i henhold til 8. utgave av stadielinndelingssystemet: tumorstørrelse > 4 cm, tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, tumorer som invaderer torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), tumorer som involverer en hovedstammebronkie med tumor > 4 cm, tumorer > 4 cm som forårsaker obstruktiv atelektase som strekker seg til hilus eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære lungekreften.

Hvis indisert, fikk pasientene adjuvant strålebehandling før adjuvant pembrolizumab eller placebo. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom som har krevd systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som har krevd immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter stadium (II vs. III), PD-L1-uttrykk i tumor (TPS $\geq$ 50 % eller $<$ 50 %), histologi (plateepitel vs. ikke-plateepitel) og geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Behandlingsarm A: neoadjuvant pembrolizumab 200 mg på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 av hver 21-dagers-syklus i inntil 4 sykluser. Etter kirurgi ble pembrolizumab 200 mg administrert hver 3. uke i inntil 13 sykluser.
- Behandlingsarm B: neoadjuvant placebo på dag 1 i kombinasjon med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 av hver 21-dagers-syklus i inntil 4 sykluser. Etter kirurgi ble placebo administrert hver 3. uke i inntil 13 sykluser.

Alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon. Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil fullført behandling (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall av sykdom i adjuvant fase, sykdomsprogresjon hos dem som ikke hadde gjennomgått kirurgi eller hadde ufullstendig reseksjon og gikk inn i adjuvant fase, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, uke 7 og uke 13 i neoadjuvant fase og innen 4 uker før oppstart av adjuvant fase. Etter start av adjuvant fase ble vurdering av tumorstatus utført hver 16. uke inntil slutten av år 3 og deretter hver 6. måned.

De primære effektmålene var OS og hendelsesfri overlevelse (EFS) vurdert av utprøver. Sekundære effektmål var patologisk komplett responsrate (pCR) og betydelig patologisk responsrate (mPR) vurdert ved blindet uavhengig patologisk gjennomgang (BIPR).

Totalt 797 pasienter i KEYNOTE-671 ble randomisert: 397 pasienter til pembrolizumab-armen og 400 til placebo-armen. Baselinekarakteristikkene var: median alder 64 år (variasjon: 26 til 83), 45 % var 65 år eller eldre, 71 % menn, 61 % hvite, 31 % asiatiske og 2 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse. Henholdsvis 63 % og 37 % hadde ECOG funksjonstilstand på 0 eller 1, 30 % hadde sykdomsstadium II og 70 % hadde sykdomsstadium III, 33 % hadde TPS $\geq$ 50 % og 67 % hadde TPS $<$ 50 %, 43 % hadde tumorer med plateepitel histologi og 57 % hadde tumorer med ikke-plateepitel histologi, 31 % var fra Øst-Asia. Fire prosent av pasientene hadde EGFR-mutasjoner og hos 66 % var EGFR-mutasjonsstatus ukjent. Tre prosent av pasientene hadde ALK-translokasjoner og hos 68 % var ALK-translokasjonsstatus ukjent.

Åttien prosent av pasientene i armen med pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hadde gjennomgått fullstendig kirurgi sammenlignet med 76 % av pasientene i armen med platinabasert kjemoterapi.

Studien viste statistisk signifikante forbedringer i OS, EFS, pCR og mPR hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pasienter randomisert til placebo i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av kun placebo. Ved en pre-spesifisert interimanalyse (median oppfølgingstid på 21,4 måneder (variasjon: 0,4 til 50,6 måneder)) var EFS HR 0,58 (95 % KI: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pasienter randomisert til placebo i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av kun placebo. Ved tidspunktet for denne analysen var OS-resultatene ennå ikke modne.

Tabell 13 oppsummerer de viktigste effektmålene ved en pre-spesifisert interimanalyse med en median oppfølgingstid på 29,8 måneder (variasjon: 0,4 til 62,0 måneder). Kaplan-Meier-kurvene for OS og EFS er vist i figur 8 og 9.

Tabell 13: Effekteresultater i KEYNOTE-671

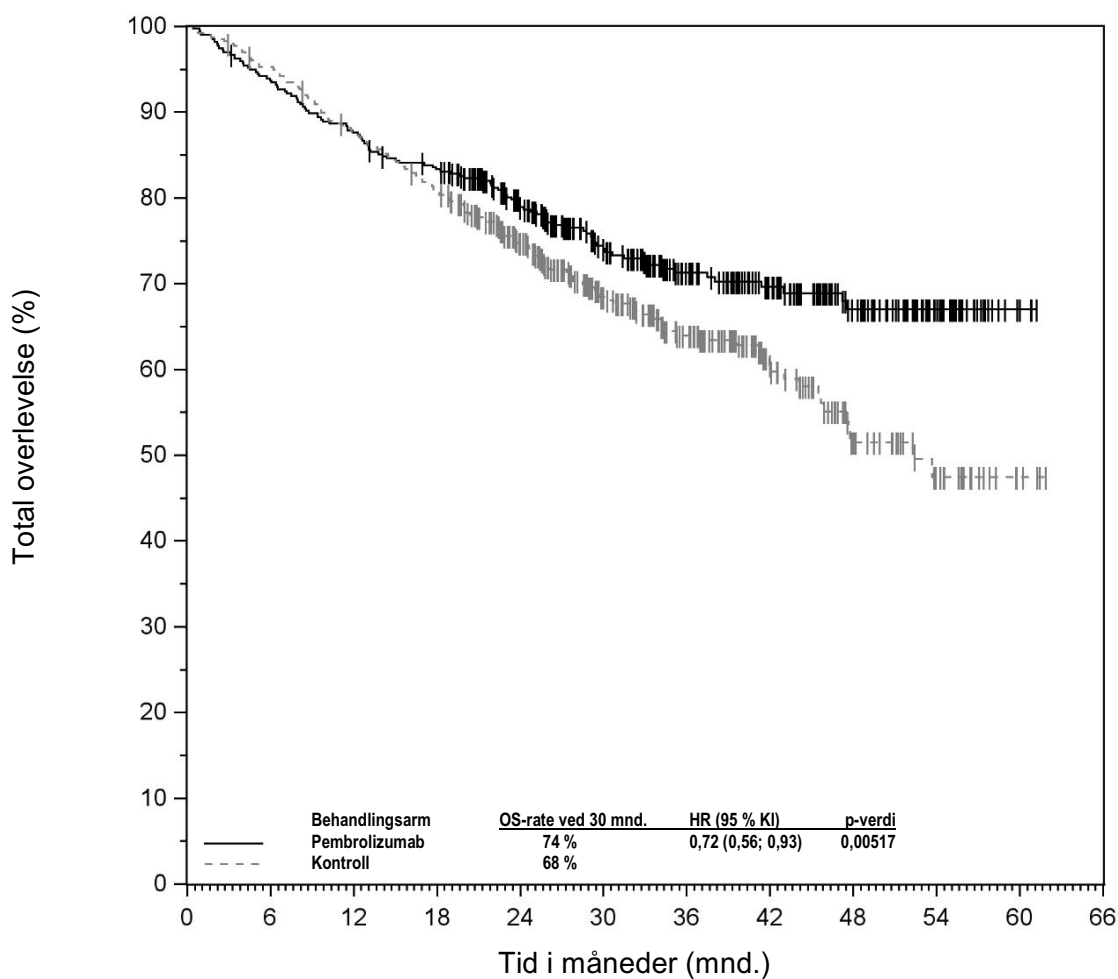
Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi/ pembrolizumab n = 397	Placebo med kjemoterapi/ placebo n = 400
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	110 (28 %)	144 (36 %)
Median i måneder* (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	52,4 (45,7; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-verdi [‡]	0,00517	
EFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	174 (44 %)	248 (62 %)
Median i måneder* (95 % KI)	47,2 (32,9; ikke nådd)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,59 (0,48; 0,72)	

* Basert på Kaplan-Meier-estimer

† Basert på Cox-regresjonsmodel med behandling som en kovariant stratifisert etter stadium, PD-L1-uttrykk i tumor, histologi og geografisk region

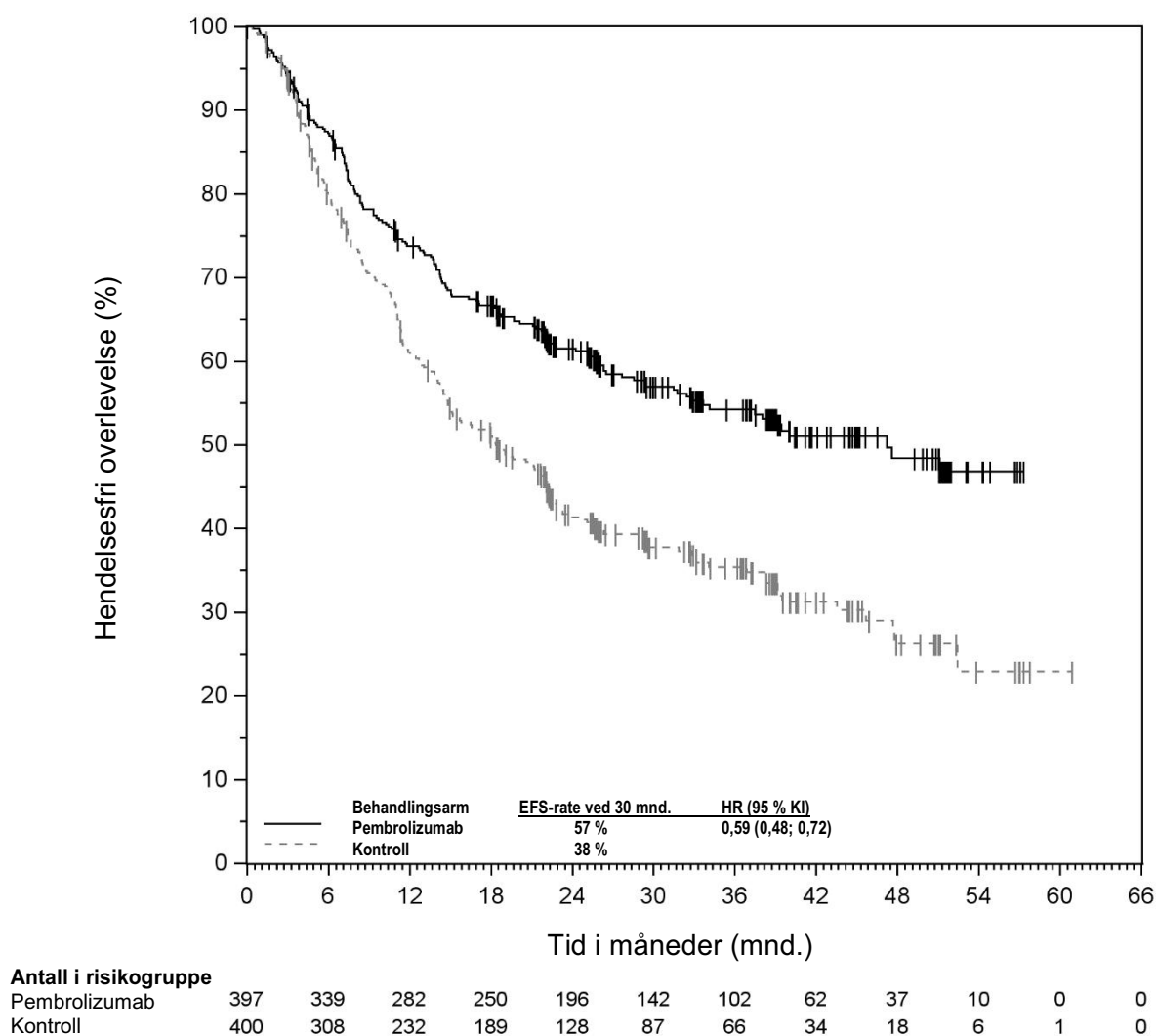
‡ Basert på stratifisert log rank test

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-671 («intent to treat» populasjon)



Antall i risikogruppe	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Pembrolizumab												
Kontroll	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-671 («intent to treat» populasjon)



En post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse ble utført i KEYNOTE-671 med pasienter som hadde PD-L1 TPS ≥ 50 % (pembrolizumab-armen [n=132; 33 %] vs. placebo-armen [n=134; 34 %]), TPS = 1 - 49 % (pembrolizumab-armen [n=127; 32 %] vs. placebo-armen [n=115; 29 %]) og TPS < 1 % (pembrolizumab-armen [n=138; 35 %] vs. placebo-armen [n=151; 38 %]). EFS HR var 0,48 (95 % KI: 0,33; 0,71) hos pasienter med TPS ≥ 50 %, 0,52 (95 % KI: 0,36; 0,73) hos pasienter med TPS = 1 - 49 % og 0,75 (95 % KI: 0,56; 1,01) hos pasienter med TPS < 1 %. OS HR var 0,55 (95 % KI: 0,33; 0,92) hos pasienter med TPS ≥ 50 %, 0,69 (95 % KI: 0,44; 1,07) hos pasienter med TPS = 1 - 49 % og 0,91 (95 % KI: 0,63; 1,32) hos pasienter med TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektert NSCLC

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-091, en randomisert, trippelblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos pasienter med NSCLC med høy risiko (stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til 7. utgave av AJCC) for tilbakefall etter fullstendig reseksjon, uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor, ingen tidligere neoadjuvant strålebehandling og/eller neoadjuvant kjemoterapi og ingen tidligere eller planlagt adjuvant strålebehandling for nåværende kreftsykdom. Testing for genomiske tumoravvik/onkogene drivere var ikke påkrevd for inkludering.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og som reflekterer pasientpopulasjonen med stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til 7. utgave av stadieinndelingssystemet: tumorstørrelse ≥ 4 cm, eller tumorer uavhengig av størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status, eller tumorer som invaderer

torakale strukturer (direkte invaderer parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina), eller tumorer som involverer hovedbronkien < 2 cm distalt for carina men uten involvering av carina, eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt av hele lungene, eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller andre ipsilaterale lapper som primærtumoren. Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som også invaderte mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, virvellegeme, carina eller med separat(e) tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Pasienter kan ha fått eller ikke fått adjuvant kjemoterapi etter anbefaling fra lege. Pasienter med autoimmun sykdom som har krevd systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått mer enn 4 sykluser med adjuvant kjemoterapi kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter stadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvant kjemoterapi (ingen adjuvant kjemoterapi vs. adjuvant kjemoterapi), PD-L1-status (TPS < 1 % [negativ] vs. TPS 1-49 % vs. TPS ≥ 50 %) og geografisk region (Vest-Europa vs. Øst-Europa vs. Asia vs. «resten av verden»). Pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg (n=590) eller placebo (n=587) intravenøst hver 3. uke.

Behandling fortsatte inntil RECIST 1.1-definert tilbakefall etter utprøvers vurdering, uakseptabel toksisitet eller i ca. 1 år (18 doser). Pasientene fikk bildediagnostikk hver 12. uke etter første dose med pembrolizumab det første året, deretter hver 6. måned i år 2 og 3, og deretter årlig inntil slutten av år 5. Etter år 5 ble bildediagnostikk utført i henhold til lokal praksis.

Av 1 177 randomiserte pasienter fikk 1 010 (86 %) adjuvant platinabasert kjemoterapi etter fullstendig reseksjon. Blant de 1 010 pasientene i KEYNOTE-091 var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (variasjon: 35 til 84), 49 % var 65 år eller eldre, 68 % menn, 77 % hvite, 18 % asiatiske og 86 % nåværende eller tidligere røykere. Henholdsvis 61 % og 39 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 eller 1. Tolv prosent hadde sykdomsstadium IB (T2a ≥ 4 cm), 57 % hadde stadium II og 31 % hadde stadium IIIA. Trettini prosent hadde tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) < 1 % [negativ], 33 % hadde TPS 1-49 %, 28 % hadde TPS ≥ 50 %. Syv prosent hadde kjente EGFR-mutasjoner, 38 % var uten EGFR-mutasjoner og hos 56 % var EGFR-mutasjonsstatus ukjent. Femtito prosent var fra Vest-Europa, 20 % fra Øst-Europa, 17 % fra Asia og 11 % fra «resten av verden».

De primære effektmålene var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøver i den totale populasjonen, og i populasjonen med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 50 % hvor DFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og dato for første tilbakefall (lokalt, regionalt, fjernmetastase), en sekundær kreftsykdom eller død. De sekundære effektmålene var DFS vurdert av utprøver i populasjonen med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 1 %, og OS i den totale populasjonen og i populasjoner med tumor med PD-L1-uttrykk (TPS) ≥ 50 % og TPS ≥ 1 %.

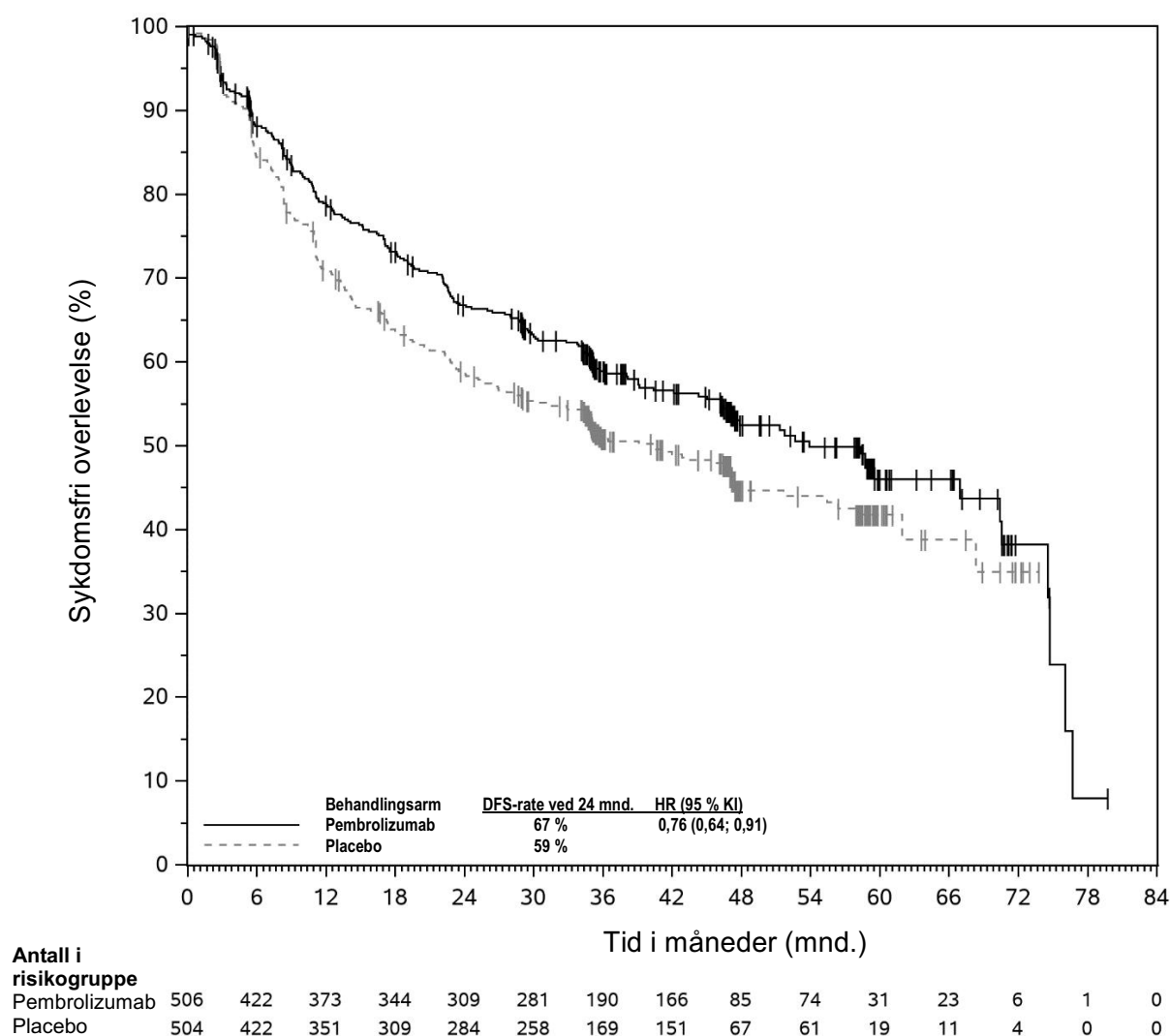
Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DFS i den totale populasjonen (HR = 0,76 [95 % KI: 0,63, 0,91; p = 0,0014]) ved en pre-spesifisert interimanalyse med en median oppfølgingstid på 32,4 måneder (variasjon: 0,6 til 68 måneder) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med pasienter randomisert til placebo-armen. Tabell 14 og figur 10 oppsummerer effektresultatene hos pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi ved den avsluttende DFS-analysen utført med en median oppfølgingstid på 46,7 måneder (variasjon: 0,6 til 84,2). Ved tidspunktet for denne analysen var OS resultatene ennå ikke modne med kun 58 % av pre-spesifiserte OS-hendelser i den totale populasjonen. En eksplorativ OS-analyse antydte en tendens i favør av pembrolizumab sammenlignet med placebo med en HR på 0,79 (95 % KI: 0,62, 1,01) hos pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi.

Tabell 14: Effekteresultater i KEYNOTE-091 for pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3.uke n=506	Placebo n=504
DFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	225 (44 %)	262 (52 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Median i måneder (95 % KI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Basert på den multivariate Cox-regresjonsmodellen

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-091 (for pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi)



KEYNOTE-024: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-024, en åpen, kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk med ≥ 50 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=154) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=151, inkludert pemetreksed + karboplatin, pemetreksed + cisplatin, gemcitabin + cisplatin, gemcitabin + karboplatin eller paklitaksel + karboplatin. Pasienter med

ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette utover sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og utprøver anså at pasienten fortsatt hadde klinisk effekt. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik, autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller pasienter som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter på kjemoterapi med uavhengig verifisert sykdomsprogresjon fikk muligheten til å bytte behandling («cross-over») og motta behandling med pembrolizumab.

Blant de 305 pasientene i KEYNOTE-024 var baselinekarakteristikkene: median alder 65 år (54 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 82 % hvite, 15 % asiatiske, og henholdsvis 35 % og 65 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (18 %) og ikke-plateepitel (82 %), M1 (99 %) og hjernemetastaser (9 %).

Det primære effektmålet var PFS, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var OS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Tabell 15 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele «intent to treat» (ITT)-populasjonen. PFS- og ORR-resultatene er rapportert fra en interim-analyse med en median oppfølgingstid på 11 måneder. OS-resultatene er rapportert fra den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 25 måneder.

Tabell 15: Effekteresultater i KEYNOTE-024

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=154	Kjemoterapi n=151
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-verdi†	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-verdi†	0,002	
Median i måneder (95 % KI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Komplett respons	4 %	1 %
Delvis respons	41 %	27 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med varighet ≥ 6 måneder	88 %§	59 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

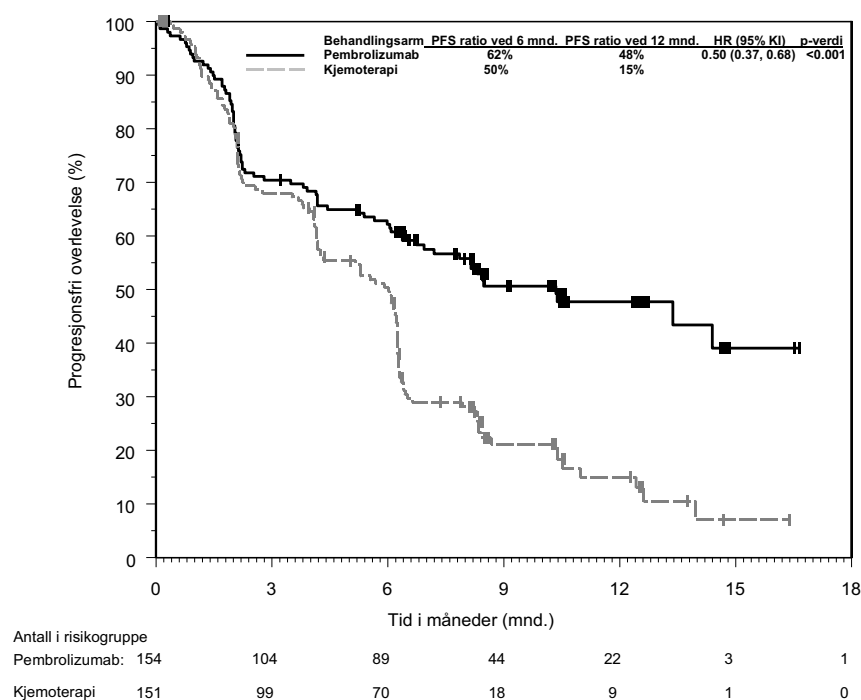
‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett- eller delvis respons

§ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 43 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

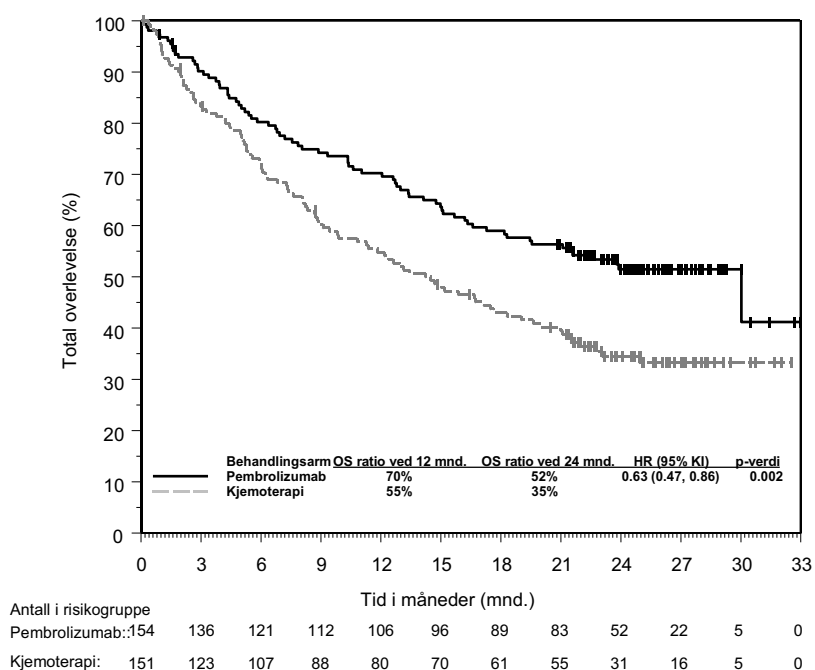
¶ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 16 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

NA = ikke tilgjengelig

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi for et lite antall pasienter som aldri har røkt, men på grunn av så få pasienter kan det ikke trekkes en endelig konklusjon ut ifra disse dataene.

KEYNOTE-042: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble også undersøkt i KEYNOTE-042, en kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Studieoppsettet tilsvarte det for KEYNOTE-024, med unntak av at pasientene hadde PD-L1-uttrykk med ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=637) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=637, inkludert pemetreksed + karboplatin eller paklitaksel + karboplatin. Pasienter med ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke de første 45 ukene, og deretter hver 12. uke.

Blant de 1 274 pasientene i KEYNOTE-042 hadde 599 (47 %) tumorer med PD-L1-uttrykk med ≥ 50 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 599 pasientene omfattet: median alder 63 år (45 % var 65 år eller eldre), 69 % menn, 63 % hvite, 32 % asiatiske, 17 % spansk- eller latinoættede, og henholdsvis 31 % og 69 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristikkene var plateepitel (37 %) og ikke-plateepitel (63 %), stadium IIIA (0,8 %), stadium IIIB (9 %), stadium IV (90 %) og behandlede hjernemetastaser (6 %).

Det primære effektmålet var OS. De sekundære effektmålene var PFS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk TPS ≥ 1 % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (HR 0,82; 95 % KI 0,71; 0,93 ved siste analyse) og hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk TPS ≥ 50 % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi. Tabell 16 oppsummerer effektmålene for populasjonen med TPS ≥ 50 % ved siste analyse, gjennomført ved median oppfølging på 15,4 måneder. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med TPS ≥ 50 % basert på siste analyse er vist i figur 13.

Tabell 16: Effektnesultater (PD-L1 TPS ≥ 50 %) i KEYNOTE-042

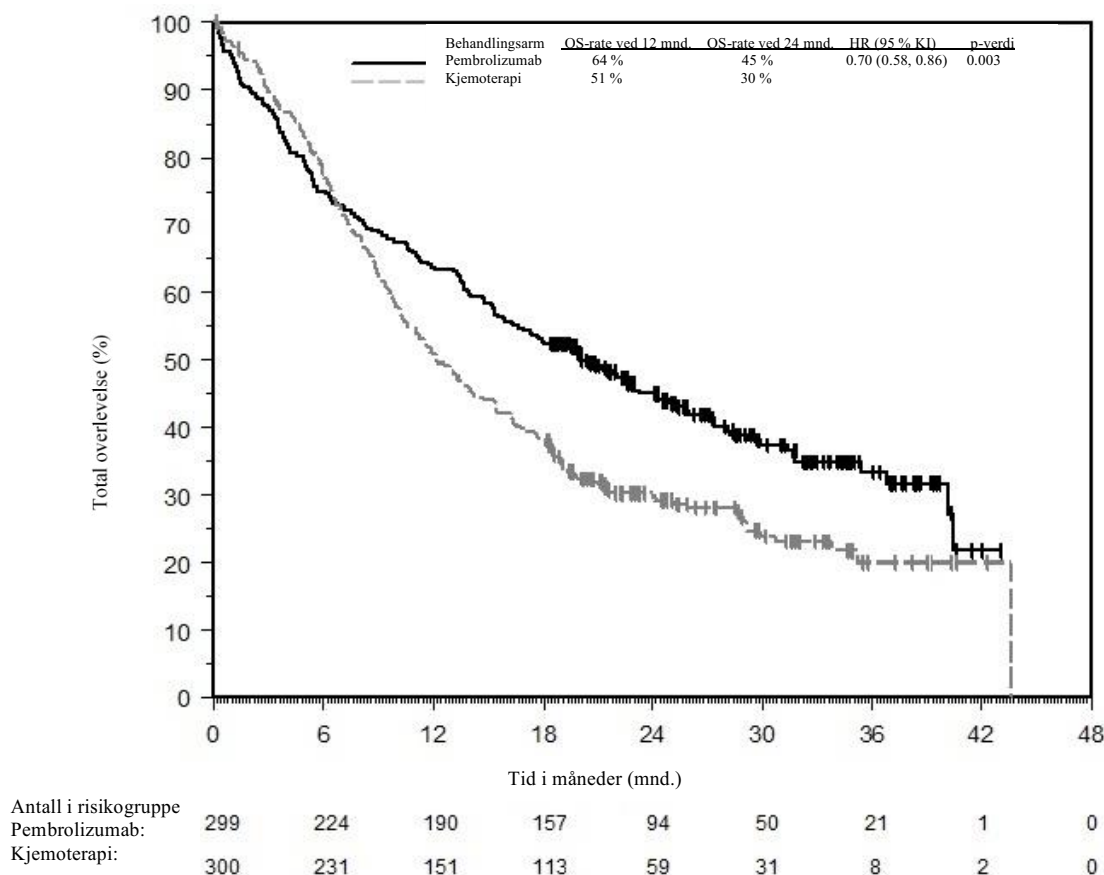
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=299	Kjemoterapi n=300
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-verdi†	0,0003	
Median i måneder (95 % KI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i måneder (95 % KI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Komplett respons	1 %	0,3 %
Delvis respons	38 %	32 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med varighet ≥ 18 måneder	57 %	34 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-042 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS $\geq 50\%$, «intent to treat»-populasjon)



Resultatene fra en post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse indikerte en trend i retning redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Dette gjaldt både i løpet av de 4 første månedene og gjennom hele behandlingstiden hos pasienter som aldri har røkt. Som følge av den eksplorative tilnærmingen i denne subgruppeanalysen, kan man imidlertid ikke trekke noen definitive konklusjoner.

KEYNOTE-189: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive ikke-plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-189, en randomisert, aktivt kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie. Hovedinklusionskriterier var metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk NSCLC og ingen EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få ett av følgende regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=410)
- Placebo med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av placebo og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=206)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab

var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon ved BICR eller utover seponering av pemetreksed, dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering. For pasienter som fullførte 24 måneders behandling eller som hadde komplett respons, kunne behandling med pembrolizumab gjenopptas ved sykdomsprogresjon og administreres i opptil ytterligere 1 år. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 6 og uke 12, og deretter hver 9. uke. Pasienter som fikk placebo pluss kjemoterapi, som opplevde uavhengig bekreftet sykdomsprogresjon, ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi.

Blant de 616 pasientene i KEYNOTE-189 var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (49 % 65 år eller eldre), 59 % menn, 94 % hvite og 3 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 56 % med ECOG funksjonstilstand på 0 eller 1, 31 % PD-L1-negative (TPS < 1 %) og 18 % med behandlede eller ubehandlede hjernemetastaser ved baseline.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 17 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 14 og 15 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 18,8 måneder.

Tabell 17: Effektrésultatér i KEYNOTE-189

Endepunkt	Pembrolizumab + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=410	Placebo + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=206
OS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Komplett respons	1,2 %	0,5 %
Delvis respons	47 %	19 %
p-verdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	53 %	27 %

* Totalt 113 pasienter (57 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen krysset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

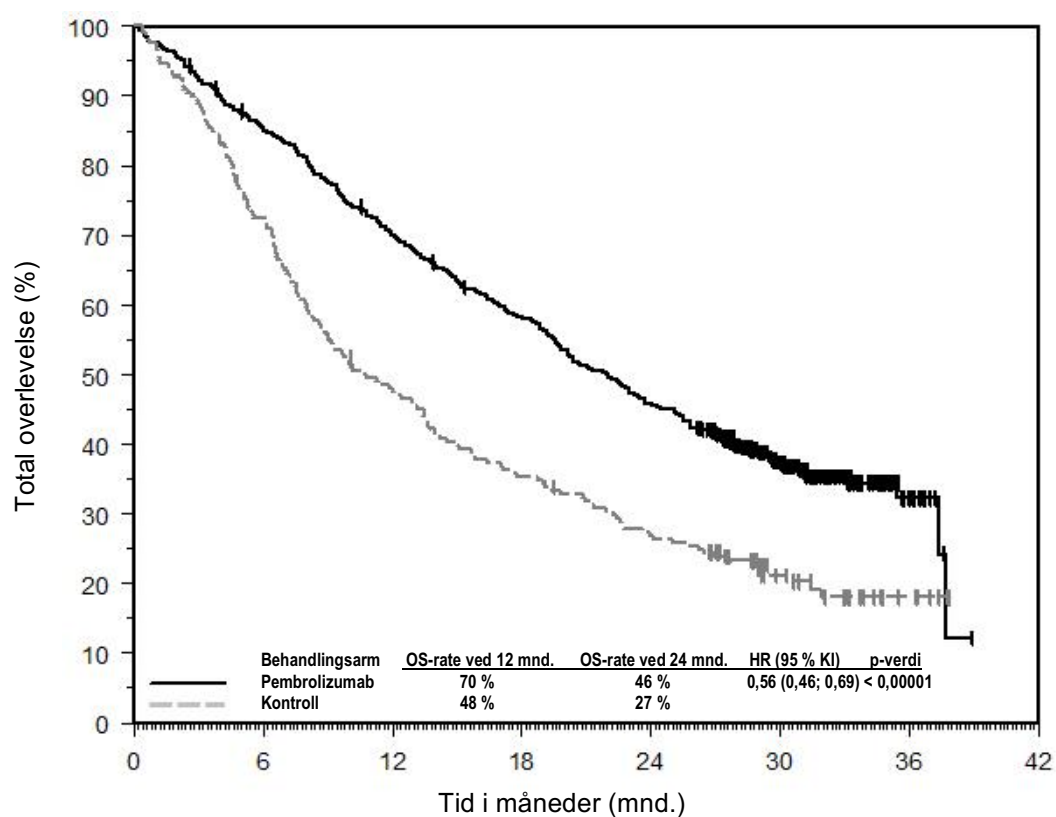
[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter PD-L1-status, platinabasert kjemoterapi og røykestatus

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

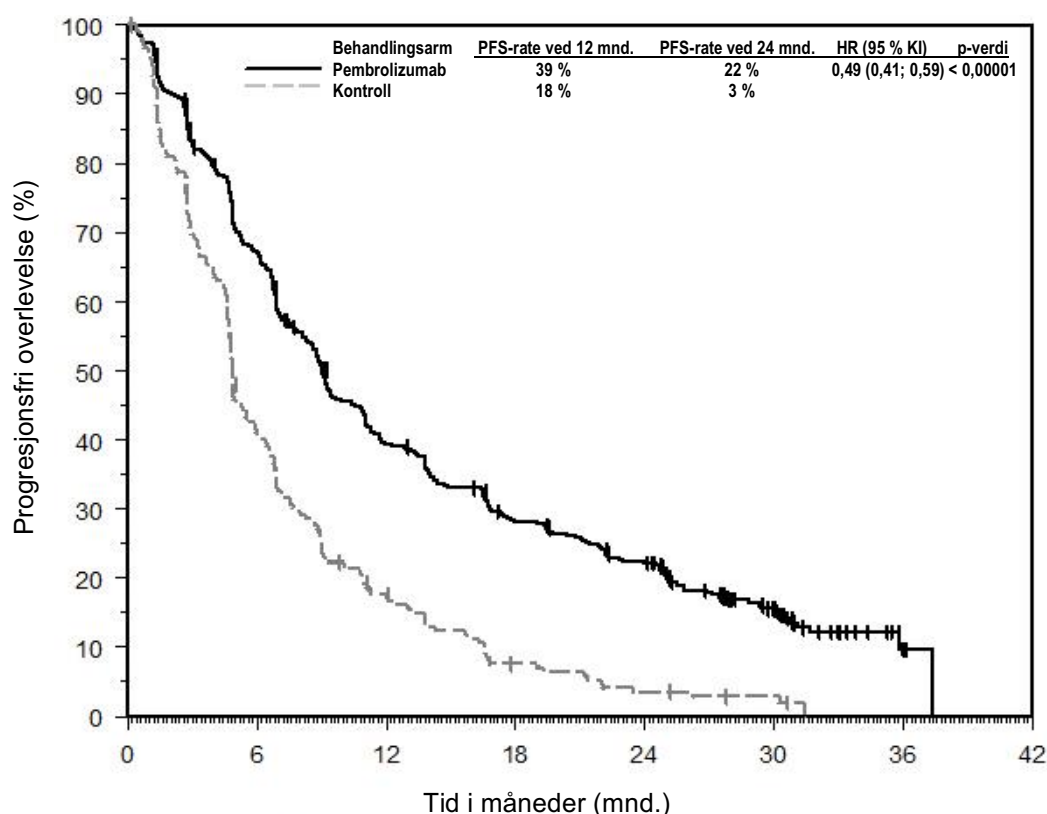
Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



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

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-189 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab kombinasjon: n=127 (31 %) vs. kjemoterapi: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab kombinasjon: n=128 (31 %) vs. kjemoterapi: n=58 (28 %)] eller ≥ 50 % [pembrolizumab kombinasjon: n=132 (32 %) vs. kjemoterapi: n=70 (34 %)] (se tabell 18).

Tabell 18: Effekteresultater etter PD-L1-ekspresjon i KEYNOTE-189*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 til 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio† (95 % KI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard-ratio† (95 % KI)	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 %

* Basert på endelig analyse

† Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 57 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-189-studien (35 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 22 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=1,54 [95 % KI 0,76; 3,14] for OS og HR=1,12 [95 % KI 0,56; 2,22] for PFS for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-407: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ble undersøkt i KEYNOTE-407, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Hovedinklusjonskriteriene var metastatisk plateepitel NSCLC, uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor, og ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk sykdom. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS < 1 % [negative] vs. TPS ≥ 1 %), utprøvers valg av paklitaksel eller nab-paklitaksel, og geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, og paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke. Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1.
- Placebo og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser og paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av placebo 200 mg hver 3. uke.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering.

Pasienter i placebo-armen ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi ved sykdomsprogresjon.

Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke ut uke 18, og hver 9. uke ut uke 45 og deretter hver 12. uke.

Totalt 559 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 65 år (variasjon: 29 til 88), 55 % 65 år eller eldre, 81 % menn, 77 % hvite, ECOG funksjonstilstand på 0 (29 %) og 1 (71 %) og 8 % med behandlede hjernemetastaser ved baseline. Trettifem prosent (35 %) hadde tumor med PD-L1-uttrykk TPS < 1 % [negative], 19 % var øst-asiatiske og 60 % fikk paklitaksel.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 19 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 16 og 17 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 14,3 måneder.

Tabell 19: Effekresultater i KEYNOTE-407

Endepunkt	Pembrolizumab karboplatin paklitaksel/nab- palitaksel n=278	Placebo karboplatin paklitaksel/nab- paklitaksel n=281
OS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	168 (60 %)	197 (70 %)
Median i måneder (95 % KI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-verdi [‡]	0,0006	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	217 (78 %)	252 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Komplett respons	2,2 %	3,2 %
Delvis respons	60 %	35 %
p-verdi [§]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med varighet ≥ 12 måneder [¶]	38 %	25 %

* Totalt 138 pasienter (51 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen krysset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

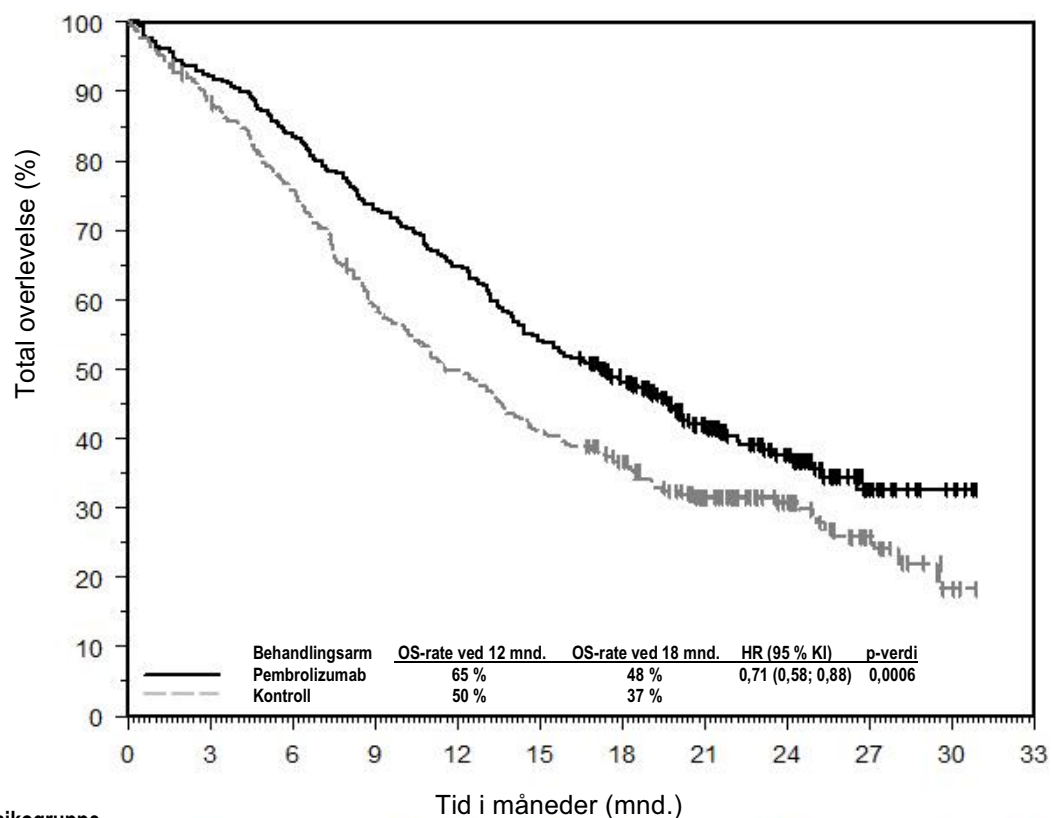
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på Miettinen og Nurminens metode

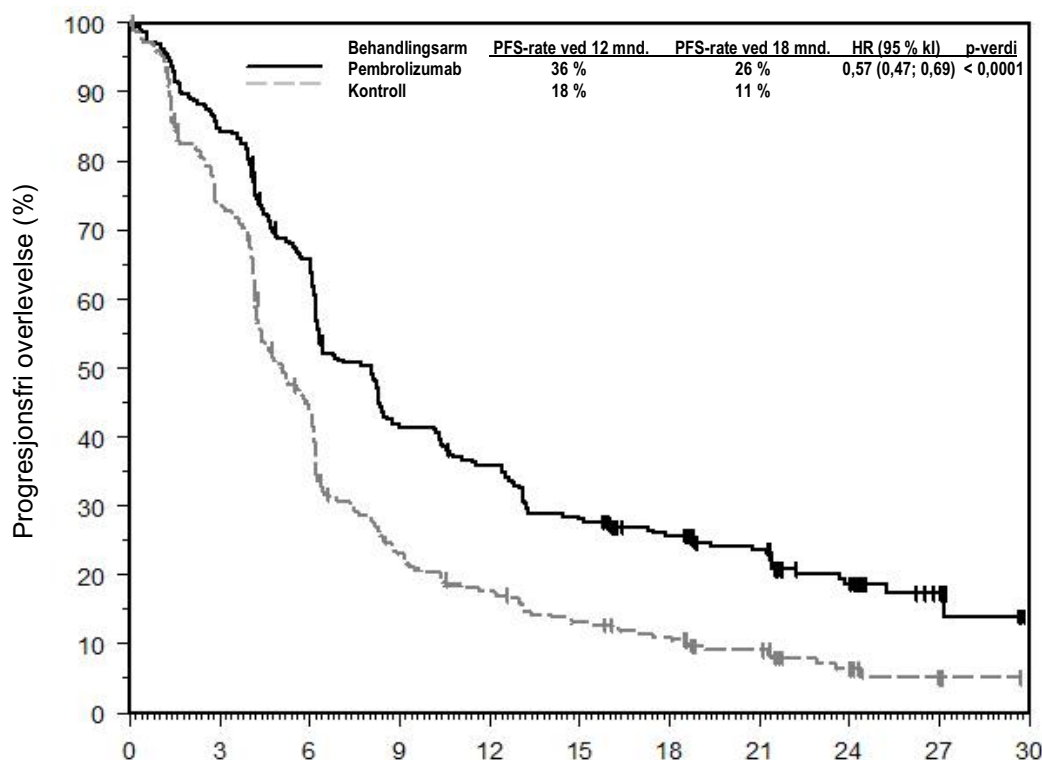
[¶] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 16: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe		Tid i måneder (mnd.)										
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe		Tid i måneder (mnd.)										
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0	
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0	

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-407 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=95 (34 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=99 (35 %)], TPS 1 % til 49 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=103 (37 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=104 (37 %)] eller TPS ≥ 50 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=73 (26 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=73 (26 %)] (se tabell 20).

Tabell 20: Effekteresultater etter PD-L1-ekspresjon i KEYNOTE-407*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 to 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio† (95 % KI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard-ratio† (95 % KI)	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 %

* Basert på endelig analyse

† Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 65 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-407-studien (34 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 31 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=0,81 [95 % KI 0,43; 1,55] for OS, en HR=0,61 [95 % KI 0,34; 1,09] for PFS og en ORR på 62 % og 45 % for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-010: Kontrollert studie med NSCLC-pasienter tidligere behandlet med kjemoterapi

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert NSCLC ble undersøkt i KEYNOTE-010, en åpen, kontrollert multisenterstudie hos pasienter tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk på ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasienter med EGFR-aktivert mutasjon eller ALK-translokasjon hadde også sykdomsprogresjon ved godkjent behandling for disse mutasjonene før de ble behandlet med pembrolizumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=344) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=346) hver 3. uke eller docetaxel ved dosen 75 mg/m² hver 3. uke (n=343) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Baselinekarakteristikken for denne populasjonen inkluderte: median alder 63 år (42 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 72 % hvite, 21 % asiatiske, og henholdsvis 34 % og 66 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (21 %) og ikke-plateepitel (70 %), stadium IIIA (2 %), stadium IIIB (7 %), stadium IV (91 %), stabile hjernemetastaser (15 %) og tilfeller av mutasjon var EGFR (8 %) eller ALK (1 %). Tidligere behandling inkluderte platinabasert dublett kjemoterapiregime (100 %), der pasienter fikk en (69 %), eller to eller flere (29 %) tidligere behandlinger.

De primære effektmålene var OS og PFS, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 21 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele populasjonen (TPS ≥ 1 %) og for pasientene med TPS ≥ 50 %, og figur 18 viser Kaplan-Meier-kurven for OS (TPS ≥ 1 %), basert på en avsluttende analyse med median oppfølgingstid på 42,6 måneder.

Tabell 21: Respons på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke hos tidligere behandlede pasienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke
TPS ≥ 1 %			
Antall pasienter	344	346	343
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-verdi†	0,00128	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS‡			
Antall (%) pasienter med hendelser	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-verdi†	0,065	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiv responsrate‡			
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Komplett respons	2 %	3 %	0 %
Delvis respons	18 %	18 %	9 %
Responsvarighet‡,§			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pågående¶	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Antall pasienter	139	151	152
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS‡			
Antall (%) pasienter med hendelser	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiv responsrate‡			
ORR % (95 % KI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Komplett respons	4 %	4 %	0 %
Delvis respons	27 %	28 %	9 %
Responsvarighet‡,§			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pågående¶	55 %	47 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med docetaxel) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

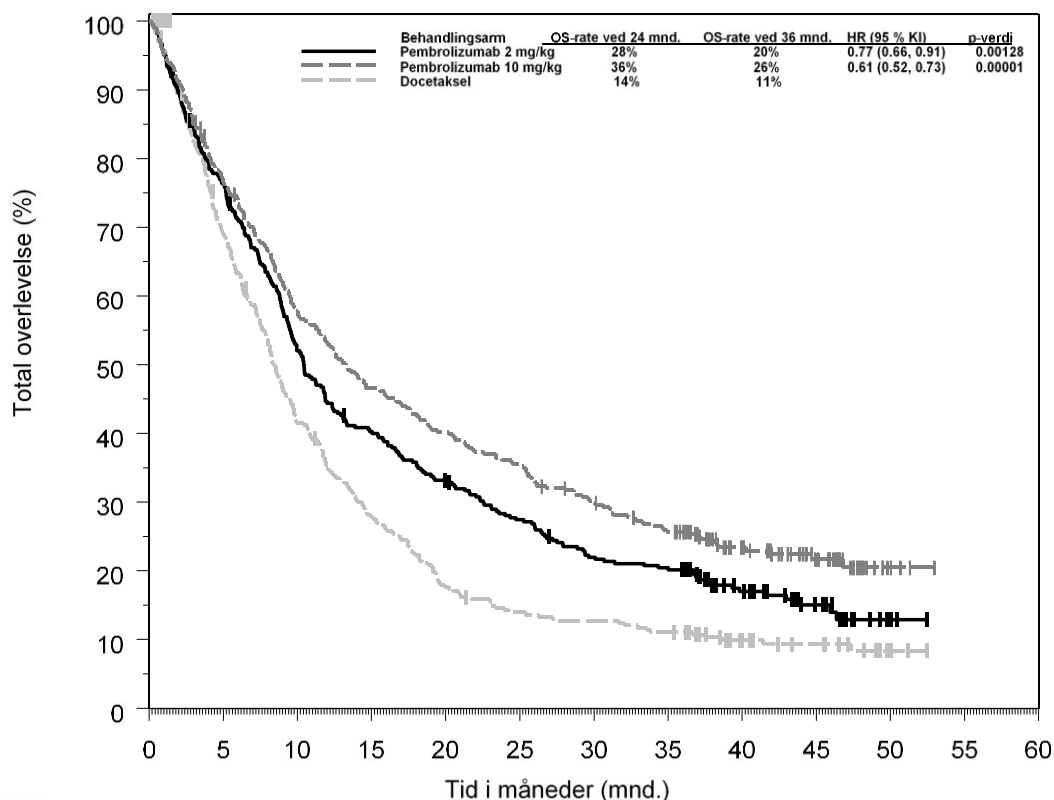
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

§ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

¶ Pågående respons inkluderer alle respondere som ved analysetidspunktet var i live, progresjonsfrie, ikke initiert behandling med nye kreftlegemidler og ikke blitt definert som utilgjengelige for oppfølging.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-010 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS $\geq 1\%$, «intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Effektresultatene var tilsvarende for behandlingsarmene pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt og 10 mg/kg kroppsvekt. Effektresultatene for OS var konsistente uavhengig av alder på tumorprøven (ny vs. arkivert) basert på sammenligning mellom gruppene.

I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med docetaxel for pasienter som aldri har røkt eller pasienter med tumor med EGFR-aktiverende mutasjoner som har fått minst en platinabasert kjemoterapi og en tyrosinkinasehemmer. På grunn av det lave antall pasienter kan det imidlertid ikke trekkes en definitiv konklusjon fra disse dataene.

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab hos pasienter med tumorer som ikke uttrykker PD-L1 har ikke blitt fastslått.

Malignt pleuralt mesoteliom

KEYNOTE-483: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling hos pasienter med ubehandlet, inoperabelt avansert eller metastatisk malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-483, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie.

Hovedinklusionskriterier var inoperabelt avansert eller metastatisk MPM med ingen tidligere systemisk behandling for avansert/metastatisk sykdom. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 3 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter histologisk subgruppe (epiteloid vs. ikke-epiteloid). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer, alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 6 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=222). Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1.
- Pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 6 sykluser (n=218).

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver i henhold til modifisert RECIST 1.1 for mesoteliom (mRECIST), uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke i 18 uker, deretter hver 12. uke.

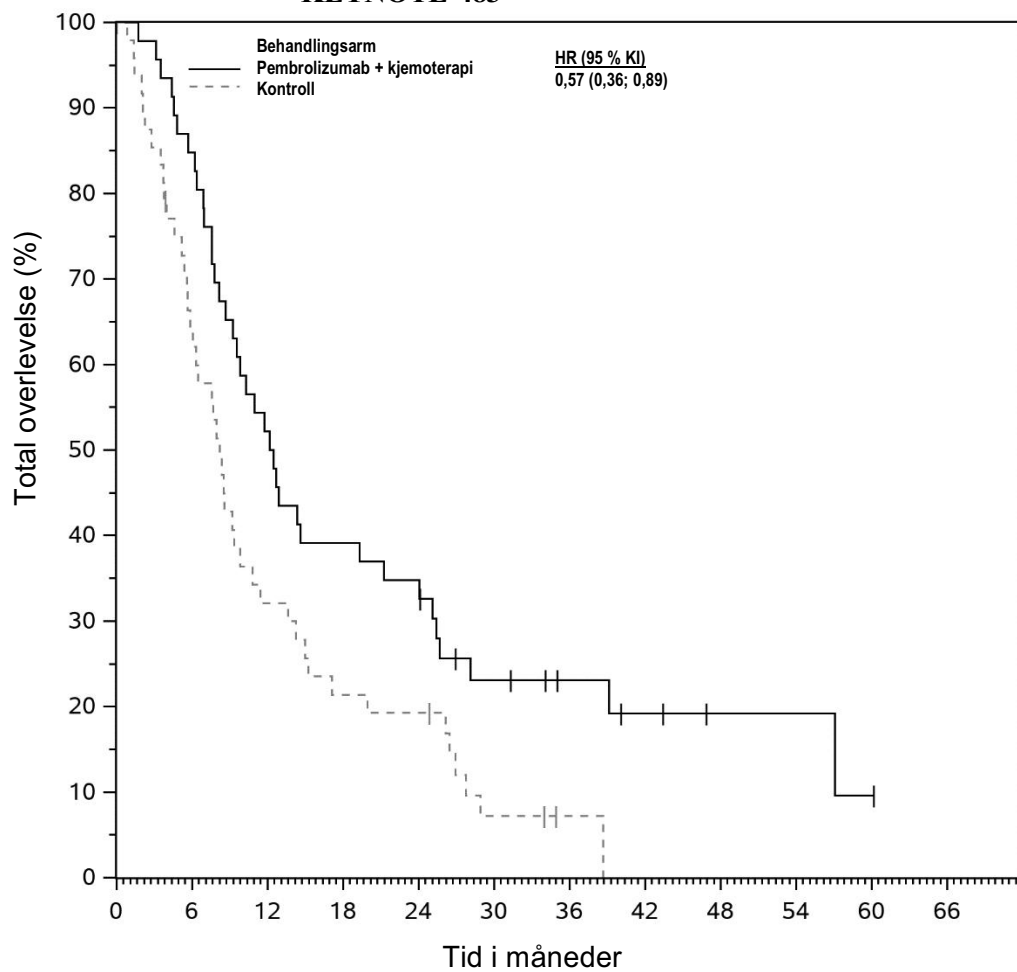
Blant de 95 pasientene med ikke-epiteloid histologi i KEYNOTE-483 var baselinekarakteristikkene: median alder 71 år (variasjon: 48-85 år), 76 % var 65 år eller eldre, 83 % menn, 85 % hvite, 15 % ikke rapportert eller ukjent, 1 % spansk- eller latinoættede og henholdsvis 44 % og 56 % hadde ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1.

Det primære effektmålet var OS. Ytterligere effektmål var PFS, ORR og DoR vurdert ved BICR ved bruk av mRECIST. I den totale populasjonen viste studien statistisk signifikant forbedring i OS [HR 0,79; 95 % KI 0,64, 0,98; p-verdi 0,0162] og PFS [HR 0,80; 95 % KI 0,65, 0,99; p-verdi 0,0194] ved den avsluttende analysen og i ORR [52 % (95 % KI 45, 59) vs. 29 % (95 % KI 23, 35); p-verdi < 0,00001] ved interimanalysen hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med pasienter randomisert til kun kjemoterapi. Tabell 22 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 19 og 20 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den avsluttende analysen med median oppfølgingstid på 9,8 måneder (variasjon: 0,9 til 60,3 måneder) hos pasienter med ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom.

Tabell 22: Effekterresultater i KEYNOTE-483 hos pasienter med ikke-epiteloid malignt pleuralt mesoteliom

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi (n=46)	Pemetreksed + platinabasert kjemoterapi (n=49)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	37 (80 %)	44 (90 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Median i måneder [†] (95 % KI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	36 (78 %)	38 (78 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Median i måneder [†] (95 % KI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI) [‡]	41 % (27; 57)	6 % (1; 17)
Responsvirighet[†]		
Median i måneder (variasjon)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Basert på Cox regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant		
† Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data		
‡ Basert på eksakt metode for binomiale data		

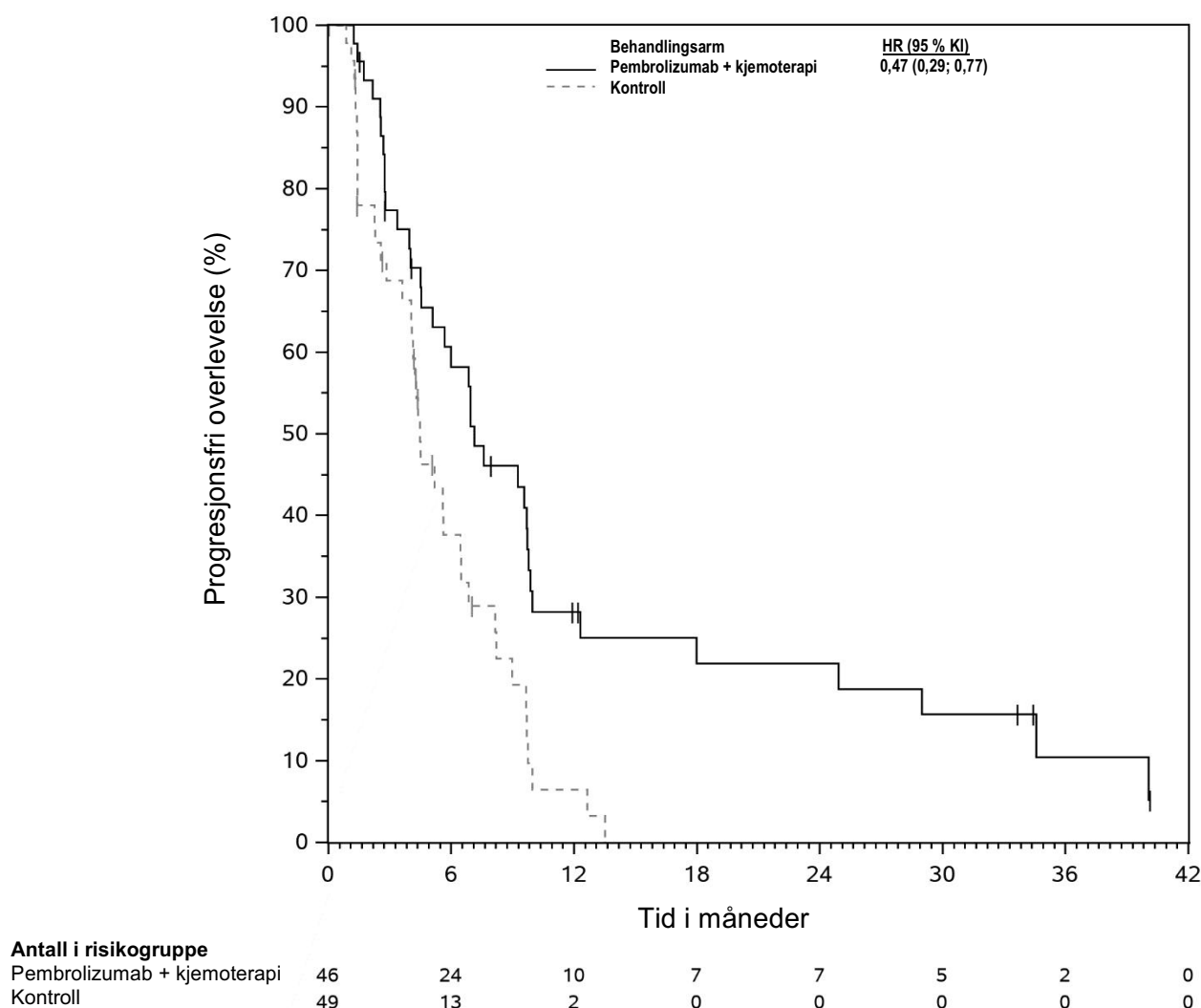
Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med ikke-epiteloid MPM i KEYNOTE-483



Antall i risikogruppe

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

Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med ikke-epiteloid MPM i KEYNOTE-483



Klassisk Hodgkins lymfom

KEYNOTE-204: Kontrollert studie hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-204, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie utført hos 304 pasienter med residiverende eller refraktær cHL. Pasienter med aktiv, ikke-infeksiøs pneumonitt, en allogen HSCT innenfor de siste 5 år (eller > 5 år, men med symptomer på GVHD), aktiv autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller en aktiv infeksjon som krevde systemisk behandling, var ikke aktuelle for studien. Randomisering ble stratifisert ut ifra tidligere ASCT (ja vs. nei.) og sykdomsstatus etter førstelinjebehandling (primær refraktær vs. residiverende mindre enn 12 måneder etter fullført behandling vs. residiverende 12 måneder eller mer etter fullført behandling). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke
- Brentuximabvedotin (BV) 1,8 mg/kg kroppsvikt intravenøst hver 3. uke.

Pasientene fikk pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Begrensede data er for tiden tilgjengelig på responsvarighet etter seponering av pembrolizumab ved syklus 35. Respons ble vurdert hver 12. uke med første planlagte vurdering etter baseline ved uke 12.

Blant de 304 pasientene i KEYNOTE-204, er det en undergruppe bestående av 112 pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert og en undergruppe med 137 pasienter som mislyktes med 2 eller flere tidligere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT på tidspunktet for inkludering. Baselinekarakteristikkene for disse 249 pasientene var: median alder 34 år (11 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 80 % hvite, 7 % asiatiske og henholdsvis 58 % og 41 % med EOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Omtrent 30 % var refraktære til førstelinjekjemoterapi og ~45 % hadde tidligere mottatt ASCT. Nodulær sklerose var den mest representerte histologiske cHL-undergruppen (~81 %) og «bulky disease», B-symptomer og benmargsinvolvering ble uttrykt hos henholdsvis ca. 21 %, 28 % og 4 % av pasientene.

Det primære effektmålet var PFS og det sekundære effektmålet var ORR. Begge ble vurdert ved BICR i henhold til 2007 reviderte International Working Group (IWG)-kriterier. Det andre primære effektmålet, OS, ble ikke formelt vurdert på tidspunktet for analysen. Median oppfølgingstid for 151 pasienter behandlet med pembrolizumab var 24,9 måneder (variasjon: 1,8 til 42,0 måneder) i ITT-populasjonen. Den initiale analysen resulterte i en HR for PFS på 0,65 (95 % KI: 0,48; 0,88) med en ensidig p-verdi på 0,0027. ORR var 66 % for pembrolizumab sammenlignet med 54 % for standardbehandling med en p-verdi på 0,0225. Tabell 23 oppsummerer effektresultatene i undergruppen. Effektresultatene i denne undergruppen var konsistente med ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for denne undergruppen er vist i figur 21.

Tabell 23: Effektresultater hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204

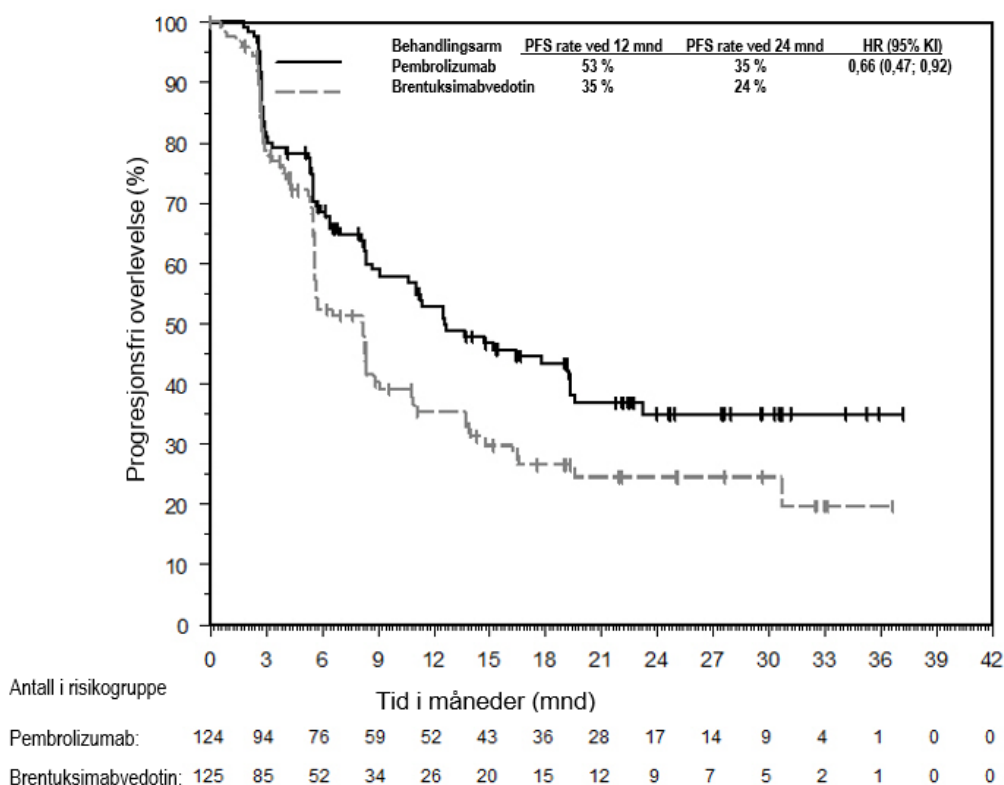
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=124	Brentuximab- vedotin 1,8 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=125
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR‡ % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett respons	27 %	22 %
Delvis respons	39 %	33 %
Stabil sykdom	12 %	23 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

‡ Basert på pasienter med best totalrespons som enten komplett eller delvis respons

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før inkludering eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Åpne studier med pasienter med residiverende eller refraktært cHL

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, to åpne multisenterstudier med behandling av 241 pasienter med cHL. Disse studiene inkluderte pasienter som opplevde behandlingssvikt med ASCT og BV, ikke var aktuelle for ASCT fordi de ikke oppnådde komplett eller delvis remisjon med lindrende kjemoterapi og fikk behandlingssvikt med BV, eller fikk behandlingssvikt med ASCT og mottok ikke BV. Fem studiedeltagere var ikke aktuelle for ASCT på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt med lindrende kjemoterapi. Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk. Pasienter med aktiv ikke-infeksiøs pneumonitt, allogen transplantasjon i løpet av de siste 5 årene (eller > 5 år, men med GVHD), aktiv autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, var ikke aktuelle for noen av studiene. Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke (n=210, KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke (n=31, KEYNOTE-013) inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon.

Blant pasientene i KEYNOTE-087 var baselinekarakteristikkene: median alder 35 år (9 % var 65 år eller eldre), 54 % menn, 88 % hvite, og henholdsvis 49 % og 51 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 4 (variasjon: 1 til 12). 81 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 34 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 61 % av pasientene hadde fått ASCT, 38 % var ikke aktuelle for transplantasjon, 17 % hadde ikke brukt brentuksimab vedotin tidligere og 37 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 81 % nodulær sklerose, 11 % blandet cellularitet, 4 % lymfocyt-rik og 2 % lymfocyt-fattig.

Blant pasientene i KEYNOTE-013 var baselinekarakteristikkene: median alder 32 år (7 % var 65 år eller eldre), 58 % menn, 94 % hvite, og henholdsvis 45 % og 55 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 5 (variasjon: 2 til 15). 84 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 35 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 74 % av pasientene hadde fått ASCT, 26 % var ikke aktuelle for transplantasjon

og 45 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 97 % nodulær sklerose og 3 % blandet cellularitet.

De primære effektmålene (ORR og CRR) ble vurdert ved BICR ved bruk av IWG 2007-kriteriene. De sekundære effektmålene var responsvarighet, PFS og OS. Vurdering av respons i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013 ble utført henholdsvis hver 12. og 8. uke, med første planlagte post-baselinevurdering ved uke 12. De viktigste effektresultatene er oppsummert i tabell 24.

Tabell 24: Effekresultater i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

Endepunkt	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke n=31
Objektiv responsrate‡		
ORR % (95 % KI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Komplett remisjon	28 %	19 %
Delvis remisjon	44 %	39 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ikke nådd (0,0+; 45,6+)¶
% med varighet ≥ 12 måneder	59 % [#]	70 % ^b
% med varighet ≥ 24 måneder	45 % ^β	---
% med varighet ≥ 60 måneder	25 % ^à	---
Tid til respons		
Median i måneder (variasjon)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	59 (28 %)	6 (19 %)
12-måneders OS-ratio	96 %	87 %
24-måneders OS-ratio	91 %	87 %
60-måneders OS-ratio	71 %	---

* Median oppfølgingstid på 62,9 måneder

† Median oppfølgingstid på 52,8 måneder

‡ Vurdert ved bruk av BICR av IWG 2007-kriteriene ved PET CT-skan

§ Basert på pasienter (n=150) med respons ved uavhengig vurdering

¶ Basert på pasienter (n=18) med respons ved uavhengig vurdering

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 62 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

^b Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 7 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

^β Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 37 pasienter med respons på 24 måneder eller lengre

^à Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 4 pasienter med respons på 60 måneder eller lengre

Effekt hos eldre pasienter

Totalt ble 46 pasienter med cHL ≥ 65 år behandlet med pembrolizumab i studiene KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Data fra disse pasientene er for begrenset til å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende effekt for denne populasjonen.

Urotelialt karsinom

KEYNOTE-A39: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling med enfortumabvedotin som førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin ble undersøkt i KEYNOTE-A39, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie, som inkluderte 886 pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, aktive CNS-metastaser, pågående sensorisk- eller motorisk nevropati ≥ grad 2 eller ukontrollert diabetes definert som hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % eller HbA1c ≥ 7 % sammen med symptomer på diabetes, pneumonitt eller andre former for interstitiell lungesykdom. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi eller pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi etter cystektomi ble inkludert i studien dersom tilbakefall var > 12 måneder

fra fullført behandling. Pasienter ble vurdert som ikke kvalifisert for cisplatin dersom de oppfylte minst ett av følgende kriterier: glomerulær filtrasjonsrate 30-59 ml/min, ECOG PS (funksjonstilstand) ≥ 2 , grad ≥ 2 hørselstap eller NYHA klasse III hjertesvikt. Pasienter randomisert til armen med gemcitabin og platinabasert kjemoterapi kunne få immunterapi som vedlikeholdsbehandling. Randomiseringen var stratifisert etter om pasientene var kvalifisert til behandling med cisplatin (kvalifisert eller ikke-kvalifisert), PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10 eller CPS < 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit) og levermetastaser (til stede eller fraværende). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; alle studielegemidlene ble administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumabvedotin 1,25 mg/kg på dag 1 and 8 i hver 21-dagers syklus.
- Gemcitabin 1 000 mg/m² på dag 1 og 8 og utprøvers valg av cisplatin 70 mg/m² eller karboplatin (AUC 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) på dag 1 i hver 21-dagers syklus.

Behandling med pembrolizumab og enfortumabvedotin fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller, for pembrolizumab i maksimalt 35 sykluser (opptil ca. 2 år). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke i 18 måneder og deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant de 886 pasientene med urotelialt karsinom var: median alder 69 år, 77 % menn og 67 % hvite. Nittifem prosent hadde M1-sykdom og 5 % hadde M0-sykdom. Syttitre prosent hadde en primærtumor i nedre del av urinveiene og 27 % i øvre del av urinveiene. Femtifire prosent var kvalifisert for cisplatin, 58 % hadde PD-L1 CPS ≥ 10 og 72 % hadde viscerale metastaser, inkludert 22 % med levermetastaser. Tjue prosent hadde normal nyrefunksjon og henholdsvis 37 %, 41 % og 2 % var karakterisert med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nittisyv prosent hadde ECOG PS 0-1 og 3 % hadde ECOG PS 2. Åttifem prosent hadde urotelialt karsinom histologi, 2 % hadde urotelialt karsinom med annen histologi og 6 % hadde urotelialt karsinom med plateepiteldifferensiering. Trettito prosent av pasientene i armen med gemcitabin og platinabasert kjemoterapi fikk immunterapi som vedlikeholdsbehandling.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1 og OS. Sekundære effektmål var ORR og DoR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v.1.1 og tid til smerteprogresjon (TTPP).

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med enfortumabvedotin sammenlignet med pasienter randomisert til gemcitabin og platinabasert kjemoterapi.

Median oppfølgingstid for 442 pasienter behandlet med pembrolizumab og enfortumabvedotin var 17,3 måneder (variasjon: 0,3 til 37,2 måneder). De viktigste effektresultatene er oppsummert i tabell 25 og figur 22 og 23.

Tabell 25: Effekteresultater i KEYNOTE-A39

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i kombinasjon med enfortumabvedotin n=442	Gemcitabin + platinabasert kjemoterapi med eller uten immunterapi som vedlikeholdsbehandling n=444
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	133 (30 %)	226 (51 %)
Median i måneder (95 % KI)	31,5 (25,4; ikke nådd)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazardratio* (95 % KI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-verdi†	< 0,00001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	223 (50 %)	307 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-verdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate‡		
ORR§ % (95 % KI)	68 % (63,1; 72,1)	44 % (39,7; 49,2)
p-verdi¶	< 0,00001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Basert på stratifisert Cox proportional hazard-regresjonsmodell

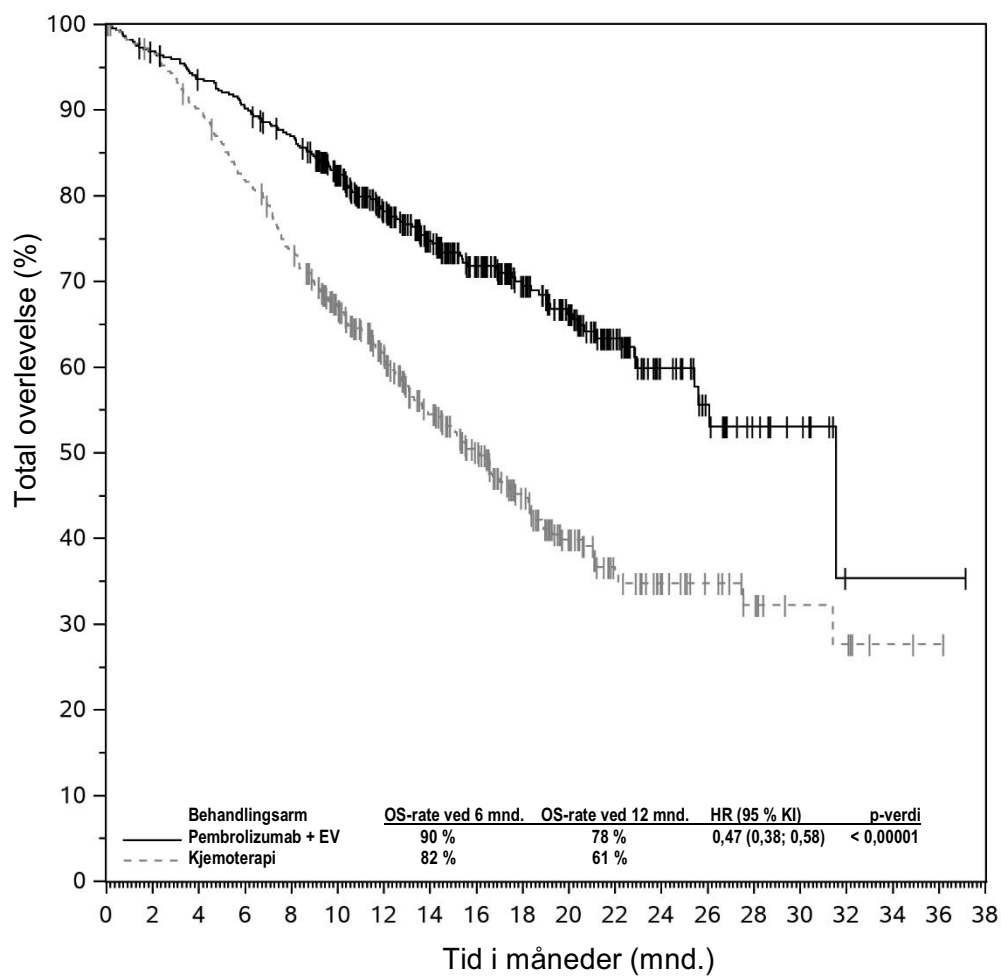
† Tosidig p-verdi basert på stratifisert log-ranktest

‡ Inkluderer kun pasienter med målbar sykdom ved baseline

§ Basert på pasienter med best totalrespons bekreftet som enten komplett eller delvis respons

¶ Tosidig p-verdi basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter PD-L1-uttrykk, cisplatin kvalifisering og levermetastaser

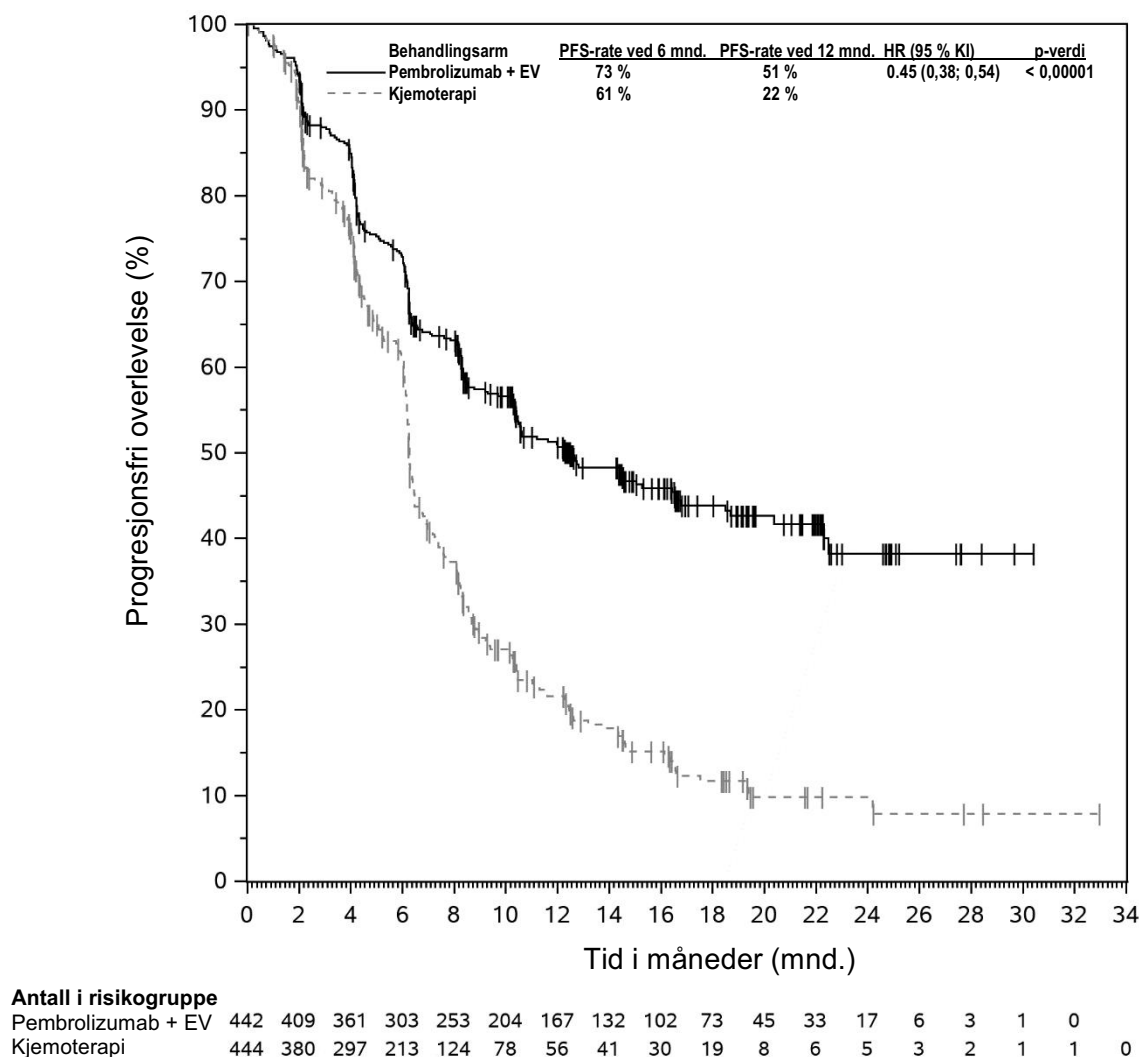
Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i KEYNOTE-A39



Antall i risikogruppe

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

Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Kontrollert studie hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-045, en åpen, randomisert (1:1), kontrollert multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter med progredierende sykdom under eller etter platinabasert kjemoterapi. Pasienter måtte ha fått platinabasert regime i første linje mot lokalavansert/metastatisk sykdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling, med tilbakefall/progresjon ≤ 12 måneder etter fullført behandling. Pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=270) eller utprøvers valg av en av følgende kjemoterapiregimer gitt intravenøst hver 3. uke (n=272): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), docetaksel 75 mg/m² (n=84) eller vinflunin 320 mg/m² (n=87). Pasienter ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon, og pasienter med flere enn 2 tidligere behandlinger med systemisk kjemoterapi mot metastatisk urotelialt karsinom. Pasienter med ECOG PS (funksjonstilstand) 2 måtte ha en hemoglobinverdi ≥ 10 g/dl, kunne ikke ha levermetastaser og måtte ha fått den siste dosen av siste forutgående kjemoterapiregime ≥ 3 måneder før inkludering. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant de 542 randomiserte pasientene i KEYNOTE-045 var: median alder 66 år (variasjon: 26 til 88), 58 % 65 år eller eldre, 74 % menn, 72 % hvite og 23 % asiatiske, 56 %

ECOG PS 1 og 1 % ECOG PS 2, 96 % M1-sykdom og 4 % M0-sykdom. Åttisyv prosent (87 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 34 % med levermetastaser. Åttiseks prosent (86 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 14 % hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene. Femten prosent (15 %) av pasientene hadde sykdomsprogresjon etter tidligere platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Tjueen prosent (21 %) hadde fått 2 tidligere systemiske regimer mot metastaser. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene var tidligere behandlet med cisplatin, 23 % med karboplatin og 1 % var behandlet med andre platinabaserte regimer.

De primære effektmålene var OS og PFS, som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1) og varighet av respons. Tabell 26 oppsummerer hovedeffektmålene for ITT-populasjonen ved den avsluttende analysen. Kaplan-Meier-kurven for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figur 24. Studien viste statistisk signifikante forbedringer i OS og ORR hos pasienter randomisert til pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom pembrolizumab og kjemoterapi med hensyn til PFS.

Tabell 26: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med kjemoterapi i KEYNOTE-045

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=270	Kjemoterapi n=272
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-verdi [†]	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antall (%) pasienter med hendelser	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-verdi [†]	0,313	
Median i måneder (95 % KI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiv responsrate[‡]		
ORR % (95 % KI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-verdi [§]	< 0,001	
Komplett respons	9 %	3 %
Delvis respons	12 %	8 %
Stabil sykdom	17 %	34 %
Responsvarighet^{‡,¶}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antall (% [#]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	46 (84 %)	8 (47 %)
Antall (% [#]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	35 (68 %)	5 (35 %)

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[†] Basert på stratifisert log-ranktest

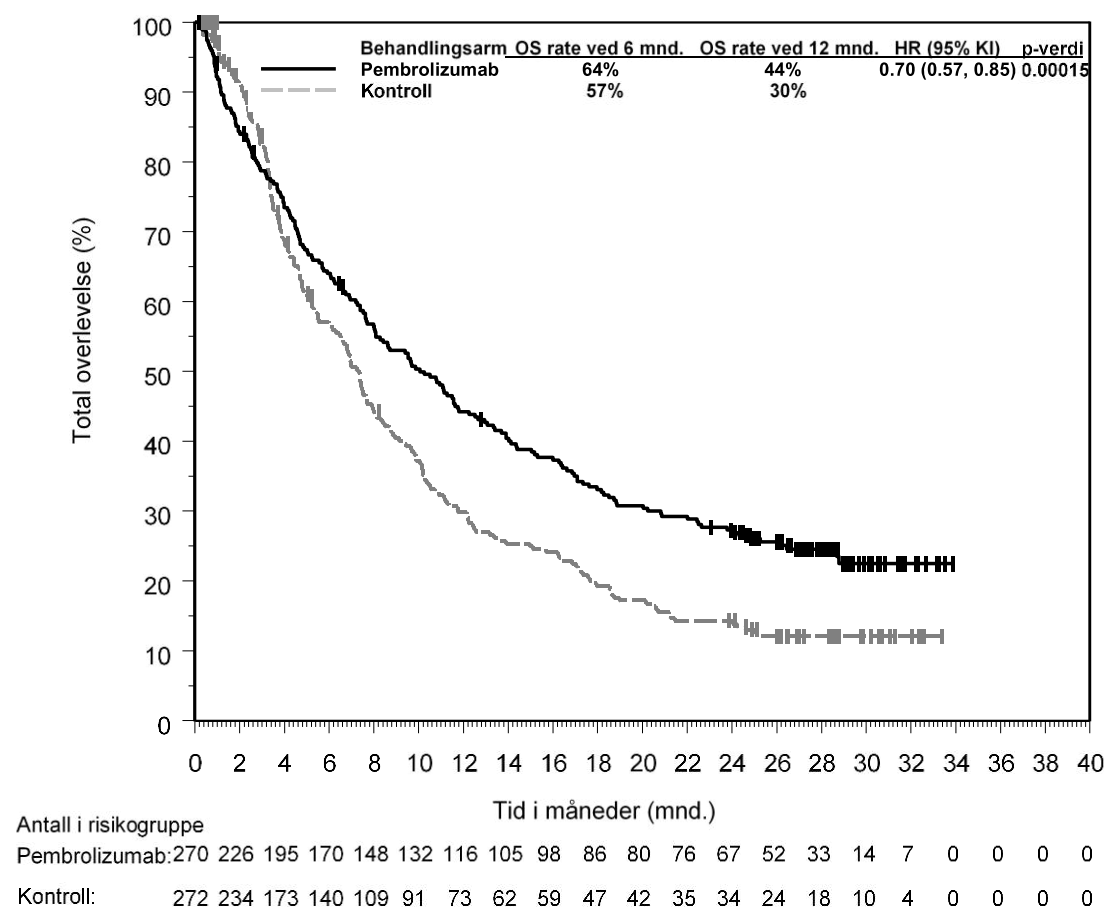
[‡] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[§] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[¶] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 24: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-045 («intent to treat»-populasjon)



En analyse ble utført i KEYNOTE-045 hos pasienter som hadde PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. kjemoterapi: n=176 (65 %)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. kjemoterapi: n=90 (33 %)] i både pembrolizumab- og kjemoterapibehandlingsarmene (se tabell 27).

Tabell 27: OS ved PD-L1-uttrykk

PD-L1-uttrykk	Pembrolizumab	Kjemoterapi	
	OS ved PD-L1-uttrykk		
	Antall (%) pasienter med hendelser*		Hazardratio [†] (95 % KI)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Basert på avsluttende analyse

† Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Pasientrapporterte utfall (PROs) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30. En forlenget tid til forverring i EORTC QLQ-C30 global helse-status/livskvalitet ble observert hos pasienter behandlet med pembrolizumab sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi (HR 0,70; 95 % KI 0,55-0,90). Over 15 uker med oppfølging hadde pasienter behandlet med pembrolizumab stabil global helse-status/livskvalitet, mens de som ble behandlet med utprøvers valg av kjemoterapi hadde en nedgang i global helse-status/livskvalitet. Disse resultatene bør tolkes i lys av det åpne studiedesignet og derfor tas med forbehold.

KEYNOTE-052: Åpen studie hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-052, en åpen multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke kunne få cisplatinbasert kjemoterapi. Pasienter fikk pembrolizumab ved en dose på 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant 370 pasienter med urotelialt karsinom som ikke kunne behandles med cisplatinbasert kjemoterapi var: median alder 74 år (82 % 65 år eller eldre), 77 % menn, 89 % hvite og 7 % asiatiske. Åttiåtte prosent (88 %) hadde M1-sykdom og 12 % hadde M0-sykdom. Åttifem prosent (85 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 21 % med levermetastaser. Årsaker til ikke å kunne inkluderes til behandling med cisplatin inkluderte: kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (50 %), ECOG PS (funksjonstilstand) 2 (32 %), ECOG PS 2 og kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (9 %) og andre (hjertesvikt klasse III, perifer nevropati grad 2 eller høyere og nedsatt hørsel grad 2 eller høyere, 9 %). Nitti prosent (90 %) av pasientene var behandlingsnaive, og 10 % hadde tidligere fått adjuvant eller neoadjuvant platinabasert kjemoterapi. Åttien prosent (81 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 19 % av pasientene hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene.

Det primære effektmålet var ORR som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var responsvarighet, PFS og OS. Tabell 28 oppsummerer hovedeffektmålene for studiepopulasjonen ved den avsluttende analysen, basert på median oppfølging av alle pasienter i 11,4 måneder (variasjon: 0,1; 41,2 måneder).

Tabell 28: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi i KEYNOTE-052

Endepunkt	n=370
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	29 % (24; 34)
Sykdomskontrollrate (DCR) [†]	47 %
Komplett respons	9 %
Delvis respons	20 %
Stabil sykdom	18 %
Responsvarighet	
Median i måneder (variasjon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med varighet ≥ 6 måneder	81 % [‡]
Tid til respons	
Median i måneder (variasjon)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i måneder (95 % KI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 måneders PFS-rate	33 %
12 måneders PFS-rate	22 %
OS	
Median i måneder (95 % KI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 måneders OS-rate	67 %
12 måneders OS-rate	47 %

* Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[†] Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

[‡] Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 84 pasienter med respons på 6 måneder eller mer

En analyse ble utført i KEYNOTE-052 hos pasienter som hadde tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS < 10 (n=251, 68 %) eller ≥ 10 (n=110, 30 %) basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (se tabell 29).

Tabell 29: ORR og OS ved PD-L1-uttrykk

Endepunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektiv responsrate*		
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Median i måneder (95 % KI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 måneders OS-rate	41 %	61 %

* BICR ved bruk av RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er en åpen, randomisert, kontrollert klinisk fase 3-studie med pembrolizumab gitt sammen med- eller uten platinabasert kombinert kjemoterapi (f.eks. enten cisplatin eller karboplatin med gemcitabin) vs. kjemoterapi som førstelinjehandling hos pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Resultater fra KEYNOTE-361 for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi viste ingen statistisk signifikant forbedring i PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 % KI: 0,65; 0,93; p=0,0033), og OS (HR 0,86; 95 % KI: 0,72; 1,02; p=0,0407) vs. kjemoterapi gitt alene. Per predefinert hierarkisk testrekkefølge kunne ingen formelle tester av statistisk signifikans for pembrolizumab versus kjemoterapi utføres. De viktigste effektresultatene ved monoterapi av pembrolizumab hos pasienter hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av

kjemoterapi fremfor cisplatin, samsvarte med KEYNOTE-052-resultatene. Effekresultatene hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 var like som for den totale populasjonen hvor karboplatin ble valgt som kjemoterapi. Se tabell 30 og figur 25 og 26.

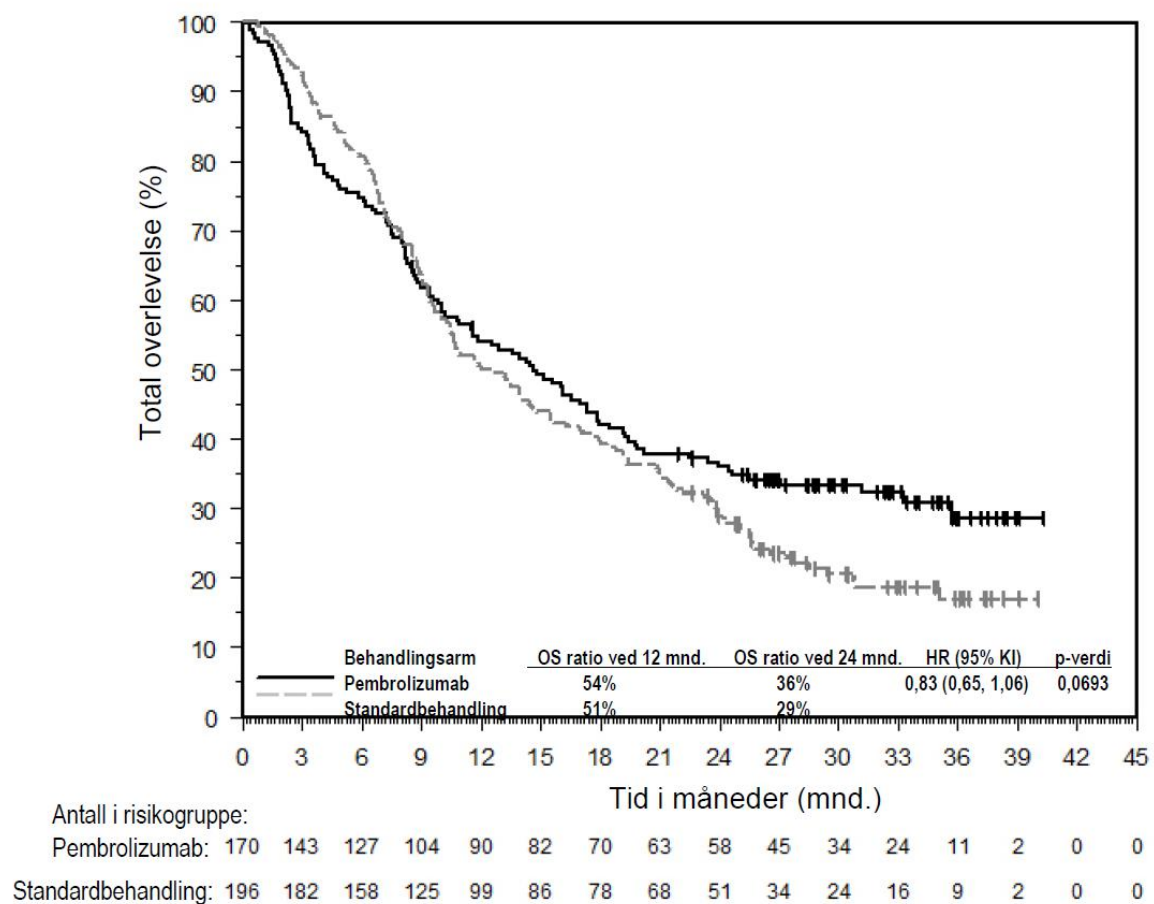
Tabell 30: Respons av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller kjemoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av kjemoterapi fremfor cisplatin i KEYNOTE-361

Endepunkt	Pembrolizumab n=170	Kjemoterapi n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kjemoterapi CPS ≥ 10 n=89
Objektiv responsrate*				
ORR % (95 % KI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Komplett respons	10 %	11 %	12 %	18 %
Delvis respons	18 %	31 %	18 %	28 %
Responsvarighet*				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	Ikke nådd (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% med variasjon ≥ 12 måneder [†]	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 måneders PFS- rate	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Median i måneder (95 % KI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 måneders OS-rate	54 %	51 %	57 %	54 %

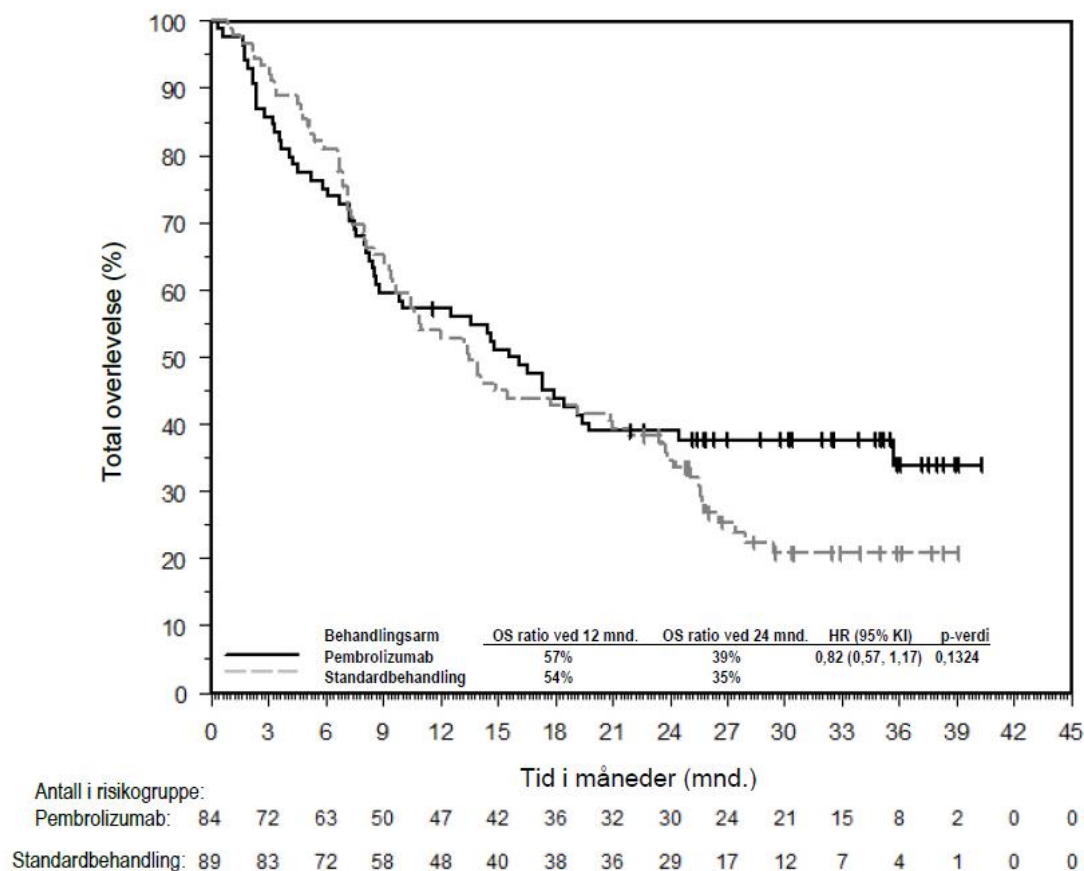
* Vurdert av BICR ved bruk av RECIST 1.1

[†] Basert på Kaplan-Meier-estimer

Figur 25: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 («intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Figur 26: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 (pasienter med PD-L1-uttrykk CPS ≥ 10 «intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Plateepitelkarsinom i hode og hals

KEYNOTE-689: Kontrollert studie med neoadjuvant og adjuvant behandling av pasienter med resektabelt lokalavansert HNSCC

Effekten av pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-689, en åpen, randomisert, aktivt-kontrollert multisenterstudie hos 714 pasienter med resektabelt lokalavansert (stadium III-IVA) HNSCC. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år før behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon, kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter lokasjon av primærtumor (orofarynks/munnhulen vs. larynks vs. hypofarynks), tumorstadium i henhold til 8. utgave av AJCC (III vs. IVA) og PD-L1-status (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Behandlingsarm A: Neoadjuvant pembrolizumab 200 mg i 2 sykluser før kirurgisk reseksjon. Innen 6 uker etter kirurgi, pembrolizumab 200 mg i 3 sykluser i kombinasjon med enten stråling + 3 sykluser med konkomitant cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke til pasienter med patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi eller kun stråling til pasienter uten patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi. Dette ble etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke i opptil 12 sykluser.
- Behandlingsarm B: Ingen neoadjuvant behandling før kirurgi. Innen 6 uker etter kirurgi, enten stråling + 3 sykluser med konkomitant cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke til pasienter med patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi eller kun stråling til pasienter uten patologiske høyrisikofaktorer etter kirurgi.

Patologiske høyrisikofaktorer er definert ved tegn på positive marginer eller ekstranodal tumorvekst etter kirurgisk reseksjon.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon vurdert ved BICR, inntil fullført behandling (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall av sykdom i adjuvant fase, sykdomsprogresjon hos dem som ikke hadde gjennomgått kirurgi eller hadde ufullstendig reseksjon og gikk inn i adjuvant fase, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført før kirurgi ved uke 6 i den neoadjuvante fasen. Etter oppstart av den adjuvante fasen ble vurdering av tumorstatus utført 12 uker etter at behandling med stråling ± cisplatin ble avsluttet og videre hver 3. måned inntil slutten av år 3, deretter hver 6. måned inntil slutten av år 5. I arm A hadde 89 % av pasientene gjennomgått kirurgi sammenlignet med 88 % i arm B. I arm A fikk 29 % av pasientene cisplatin pluss stråling og 46 % kun stråling. I arm B fikk 40 % av pasientene cisplatin pluss stråling og 39 % fikk kun stråling.

Blant de 714 pasientene i KEYNOTE-689, hadde 682 (96 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikkene til disse 682 pasientene ved baseline var: median alder 60 år (variasjon: 22 til 87), 33 % var 65 år eller eldre, 79 % menn, 78 % hvite, 13 % asiatiske og 2,5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 43 % hadde ECOG PS 1 og 79 % var tidligere/nåværende røykere. Fire prosent av pasientenes tumorer var HPV-positive og 26 % hadde stadium III-sykdom, 74 % hadde stadium IVA-sykdom.

Det primære effektmålet var EFS, vurdert ved BICR, definert som tiden fra randomisering til den første av en av følgende hendelser: sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi, lokal eller distal sykdomsprogresjon eller tilbakefall, eller død uavhengig av årsak. Sekundær primær malignitet ble ikke ansett som en hendelse. Ytterligere effektmål var mPR som vurdert ved BICR, OS og pCR som vurdert ved BICR.

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i EFS (HR 0,73; 95 % KI 0,58, 0,92; p-verdi 0,00411) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med stråling med eller uten konkomitant cisplatin sammenlignet med pasienter randomisert til stråling med eller uten konkomitant cisplatin ved den første pre-spesifiserte interimanalysen i den totale populasjonen. OS ved interimanalysen ble ikke formelt testet. Tabell 31 oppsummerer de viktigste effektresultatene for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 med en median oppfølgingstid på 27,0 måneder (variasjon: 0,5 til 66,5 måneder). Figur 27 og 28 viser Kaplan-Meier-kurvene for EFS og OS.

Tabell 31: Effekteresultater i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

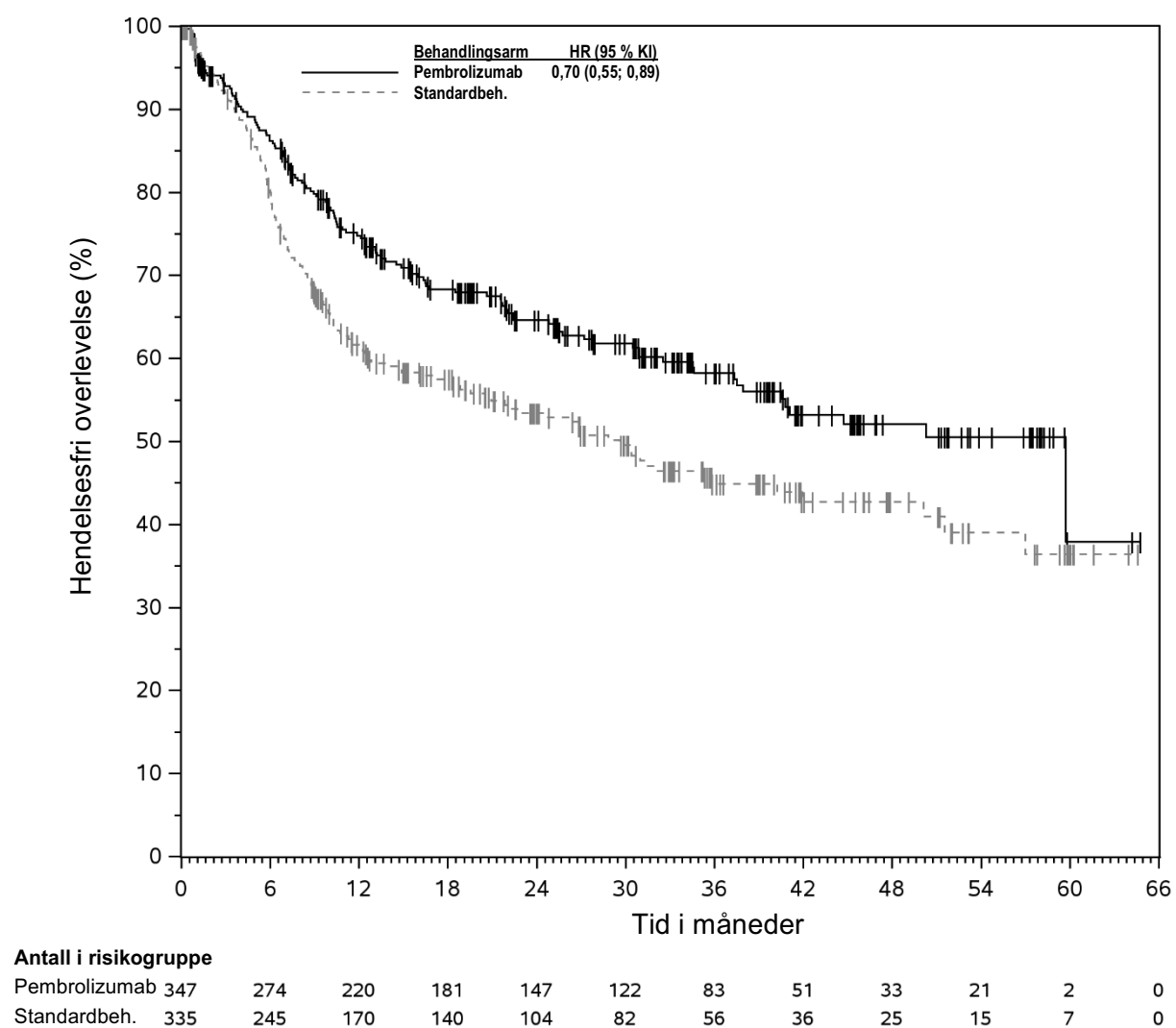
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke sammen med strålebehandling med eller uten cisplatin n=347	Strålebehandling med eller uten cisplatin n=335
EFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	128 (37 %)	156 (47 %)
Median i måneder* (95 % KI)	59,7 (37,9; ikke nådd)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-verdi [‡]	0,00140	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	106 (31 %)	128 (38 %)
Median i måneder* (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	61,8 (49,2; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data

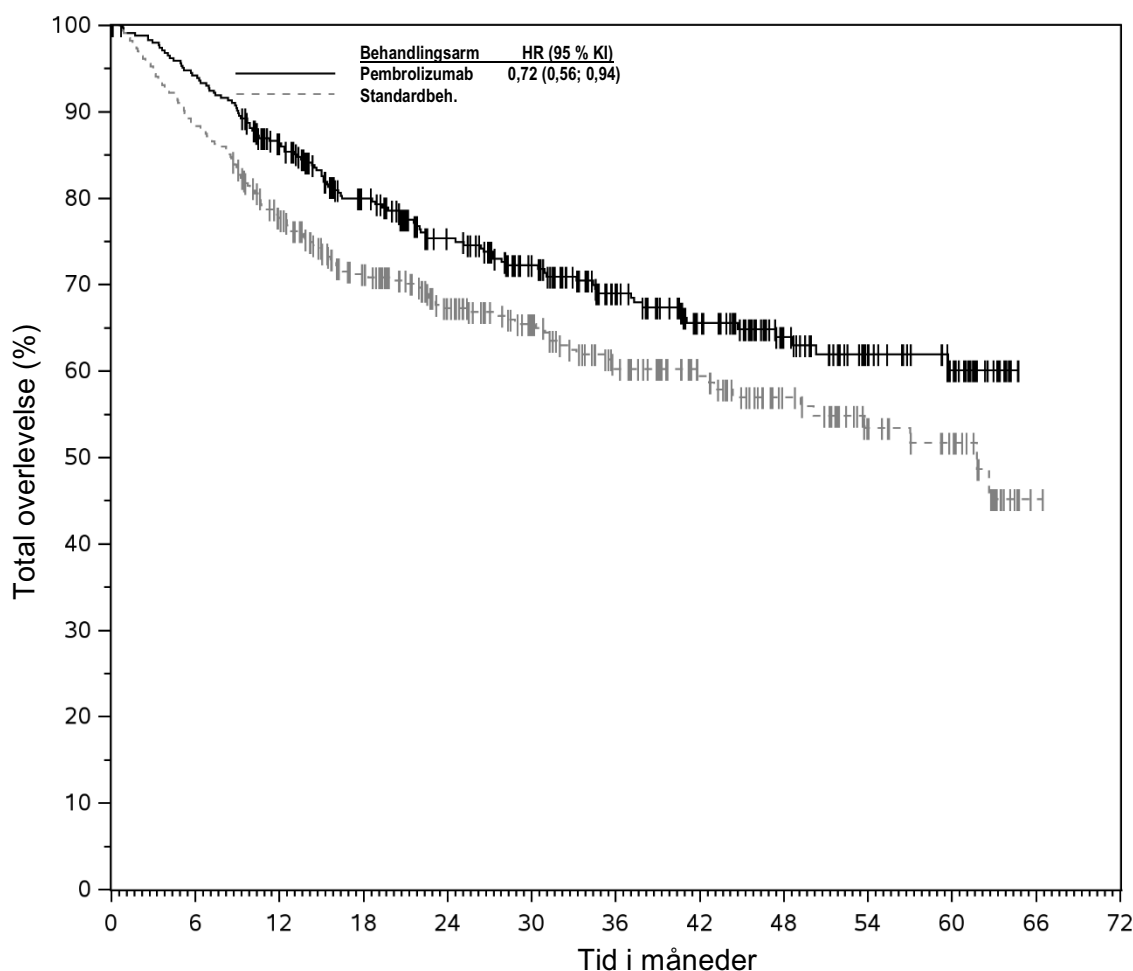
[†] Basert på Cox regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant stratifisert etter lokasjon av primærtumor og tumorstadium

[‡] Ensidig p-verdi basert på log rank test stratifisert etter lokasjon av primærtumor og tumorstadium: Sammenlignet med en ensidig p-verdi grense på 0,0124

Figur 27: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse etter behandlingsarm i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Figur 28: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse etter behandlingsarm i KEYNOTE-689 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe

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

KEYNOTE-048: Kontrollert studie med monoterapi og kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC

Effekten av pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-048, en åpen randomisert, aktivt-kontrollert multisenterstudie hos pasienter med histologisk bekreftet metastatisk eller tilbakevendende HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet. Pasientene hadde ikke tidligere fått systemisk behandling for tilbakevendende eller metastatisk sykdom og de ble vurdert å ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS ≥ 50 % eller < 50 %), HPV-status (positiv eller negativ) og ECOG PS (0 vs. 1).

Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke
- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1 000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)
- En bolusdose med cetuximab 400 mg/m² og deretter 250 mg/m² en gang i uken, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1 000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 9 og deretter hver 6. uke det første året, etterfulgt av hver 9. uke inntil måned 24.

Blant de 882 pasientene i KEYNOTE-048, hadde 754 (85 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikkene til disse 754 pasientene ved baseline var: median alder 61 år (variasjon: 20 til 94), 36 % 65 år eller eldre, 82 % menn, 74 % hvite og 19 % asiatiske, 61 % med ECOG funksjonstilstand på 1 og 77 % tidligere/nåværende røykere. Sykdomskarakteristikk var: 21 % HPV-positive og 95 % hadde stadium IV-sykdom (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % og stadium IVc 69 %),

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos alle pasientene randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med standardbehandling (HR 0,72; 95 % KI 0,60-0,87), og hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 1 randomisert til pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med standardbehandling. Tabell 32 og 33 oppsummerer hovedeffektresultatene for pembrolizumab hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-048 ved den avsluttende analysen basert på en median oppfølging i 13 måneder for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og ved en median oppfølging i 11,5 måneder for pembrolizumab monoterapi. Kaplan-Meier-kurvene for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figurene 29 og 30.

Tabell 32: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	177 (73 %)	213 (91 %)
Median i måneder (95 % KI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-verdi [‡]	0,00002	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	212 (88 %)	221 (94 %)
Median i måneder (95 % KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-verdi [‡]	0,03697	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Komplett respons	7 %	3 %
Delvis respons	30 %	33 %
p-verdi [¶]	0,4586	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med varighet ≥ 6 måneder	54 %	34 %

* Cetuksimab, platina og 5-FU

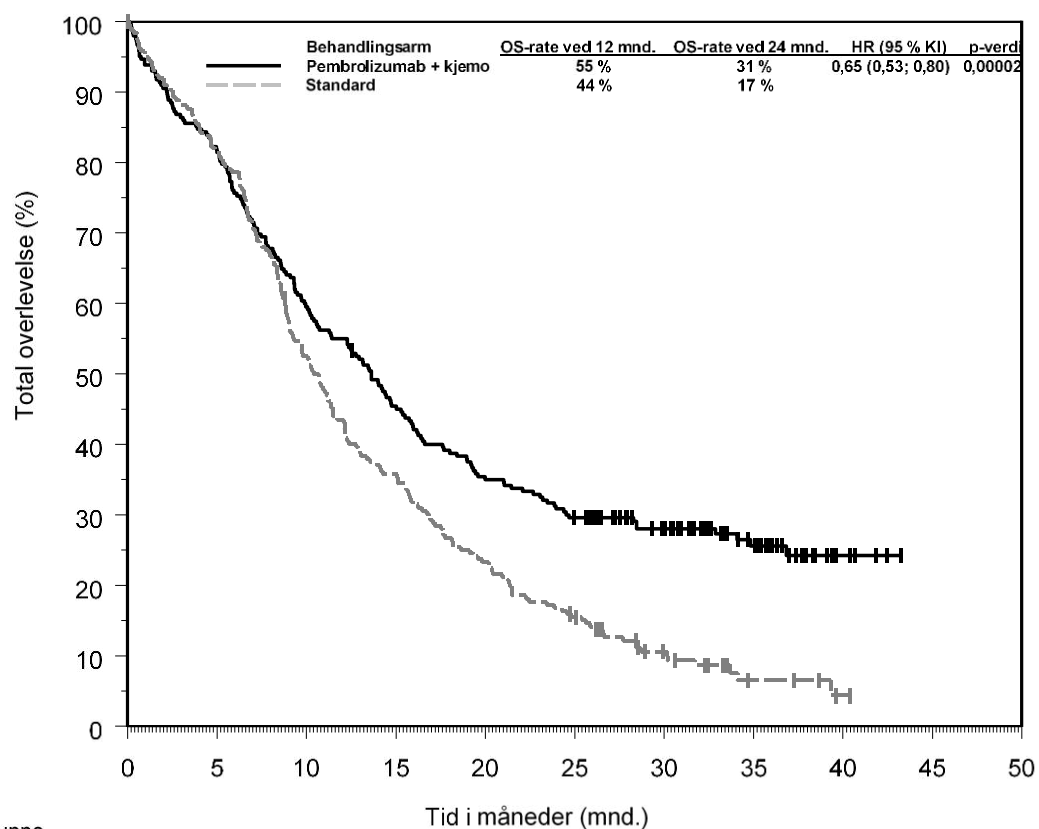
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 29: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



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

Tabell 33: Effekteresultater for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	197 (77 %)	229 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-verdi [‡]	0,00133	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	228 (89 %)	237 (93 %)
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-verdi [‡]	0,89580	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Komplett respons	5 %	3 %
Delvis respons	14 %	32 %
p-verdi [¶]	1,0000	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med varighet ≥ 6 måneder	81 %	36 %

* Cetuksimab, platina og 5-FU

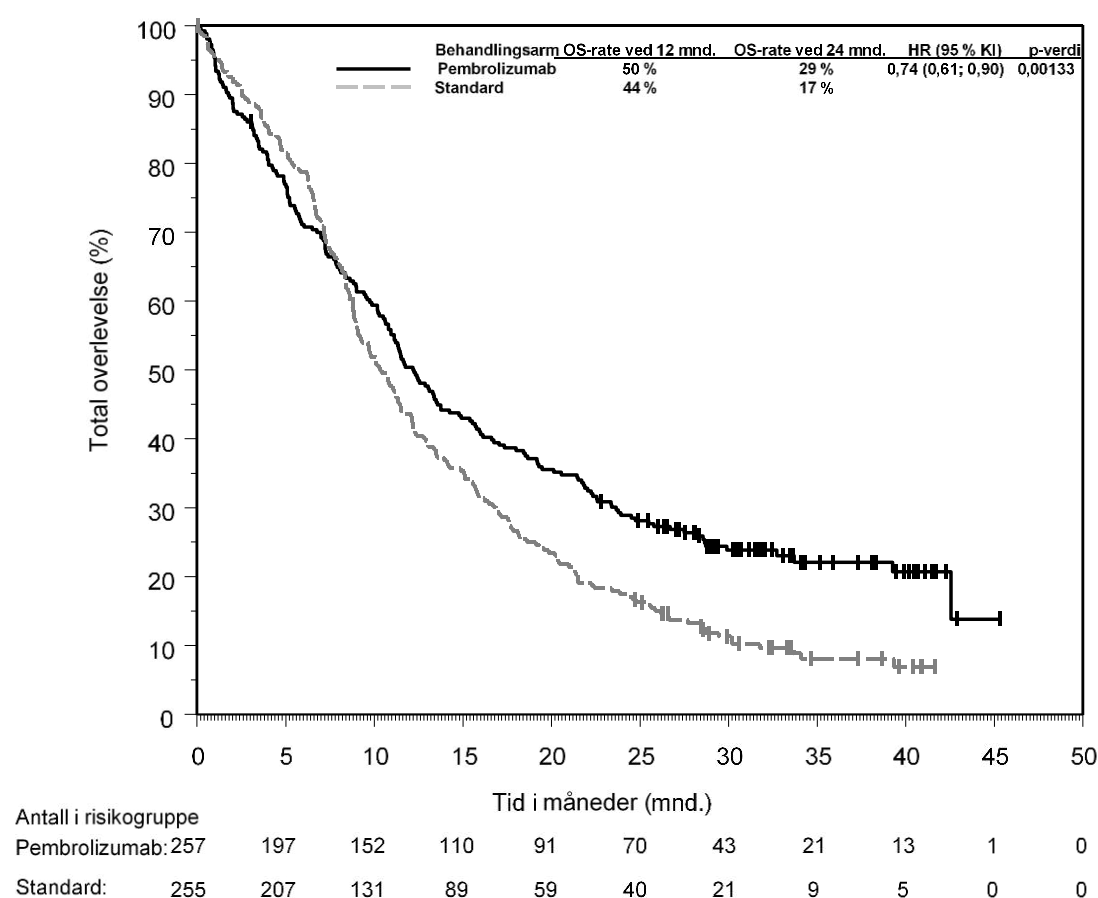
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 30: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



En analyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=126 (49 %) vs. standardbehandling: n=110 (43 %) og pembrolizumab monoterapi: n=133 (52 %) vs. standardbehandling: n=122 (48 %)] (se tabell 34).

Tabell 34: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
OS				
Antall (%) pasienter med hendelser	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Median i måneder (95 % KI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-verdi [‡]	0,00044		0,00010	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelser	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Median i måneder (95 % KI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-verdi [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektiv responsrate				
ORR [§] % (95 % KI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsvarighet				
Antall respondere	54	42	31	44
Median i måneder (variasjon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksimab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

En undersøkende subgruppeanalyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=116 (45 %) vs. standardbehandling: n=125 (49 %) og pembrolizumab monoterapi: n=124 (48 %) vs. standardbehandling: n=133 (52 %)] (se tabell 35).

Tabell 35: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=116	Standard- behandling* n=125	Pembrolizumab monoterapi n=124	Standard- behandling* n=133
OS				
Antall (%) pasienter med hendelser	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS-rate ved 24 måneder (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelser	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektiv responsrate				
ORR [‡] % (95 % KI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsvarighet				
Antall respondere	34	42	18	45
Median i måneder (variasjon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	Ikke nådd (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksimab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

KEYNOTE-040: Kontrollert studie hos pasienter med HNSCC tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-040, en åpen, randomisert, kontrollert multisenterstudie for behandling av histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet hos pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi gitt for tilbakevendende eller metastatisk HNSCC; eller etter platinabasert kjemoterapi gitt som del av induksjons-, samtidig- eller adjuvant behandling, og som ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (TPS ≥ 50 %), HPV-status og ECOG funksjonstilstand, og deretter randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=247) eller én av tre standardbehandlinger (n=248): metotreksat 40 mg/m² én gang i uken (n=64), docetaxel 75 mg/m² én gang hver 3. uke (n=99) eller cetuksimab 400 mg/m² bolusdose og deretter 250 mg/m² én gang i uken (n=71). Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å ha klinisk nytte. Studien ekskluderte pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom som krevde systemisk terapi innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som tidligere var behandlet med 3 eller flere systemiske regimer mot tilbakevendende og/eller metastatisk HNSCC.

Vurdering av tumorstatus ble utført etter 9 uker, deretter hver 6. uke til uke 52, etterfulgt av hver 9. uke til måned 24.

Blant de 495 pasientene i KEYNOTE-040 hadde 129 (26 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en $TPS \geq 50\%$ basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikker ved baseline for disse 129 pasientene inkluderte: median alder 62 år (40 % 65 år eller eldre), 81 % menn, 78 % hvite, 11 % asiatiske og 2 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 23 % og 77 % med ECOG funksjonstilstand på henholdsvis 0 eller 1, og 19 % med HPV-positive tumorer. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene hadde M1-sykdom og de fleste hadde sykdom i stadium IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % og stadium IVc 44 %). Seksten prosent (16 %) hadde sykdomsprogresjon etter platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi, og 84 % hadde fått 1-2 tidligere systemiske regimer mot metastatisk sykdom.

Det primære effektmålet var OS i ITT-populasjonen. Den innledende analysen ga en HR for OS på 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01), med en ensidig p-verdi på 0,0316. Median OS var 8,4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med 7,1 måneder for standardbehandling. Tabell 36 oppsummerer hovedeffektmålene for populasjonen med $TPS \geq 50\%$. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med $TPS \geq 50\%$ er vist i figur 31.

Tabell 36: Effekt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos HNSCC-pasienter med $TPS \geq 50\%$ som tidligere var behandlet med platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-040

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	41 (64 %)	56 (86 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-verdi [‡]	0,001	
Median i måneder (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antall (%) pasienter med hendelser	52 (81 %)	58 (89 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-verdi [‡]	0,003	
Median i måneder (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Rate (%) ved 6 måneder (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiv responsrate[§]		
ORR % (95 % KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-verdi [¶]	0,0009	
Komplett respons	5 %	2 %
Delvis respons	22 %	8 %
Stabil sykdom	23 %	23 %
Responsvarighet^{§,#}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antall (% ^b) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	9 (66 %)	2 (50 %)

* Metotreksat, docetaxel eller cetuximab

[†] Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Ensidig p-verdi basert på log-ranktest

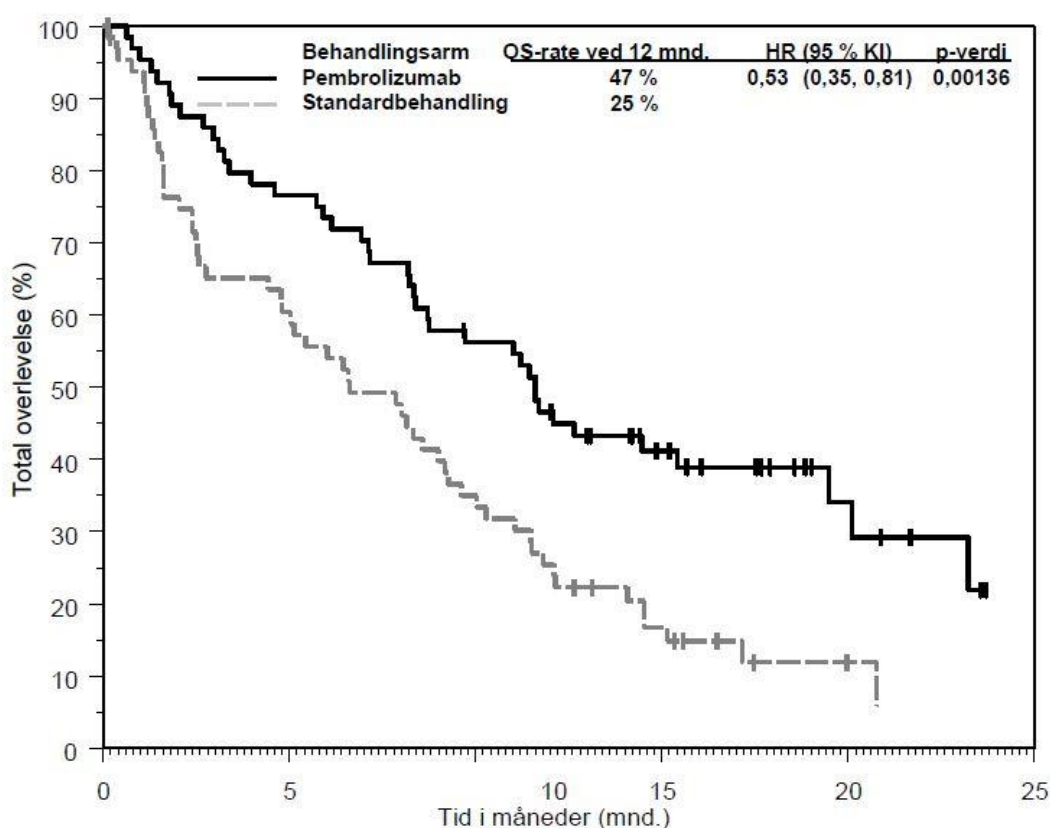
[§] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[¶] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[#] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

^b Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 31: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm hos KEYNOTE-040-pasienter med PD-L1-uttrykk (TPS ≥ 50 %)



Antall i risikogruppe					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7
Standardbehandling:	65	38	22	9	2

Nyrecellekarsinom

KEYNOTE-426: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling med aksitinib hos behandlingsnaive RCC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib ble undersøkt i KEYNOTE-426, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie. Studien ble utført hos pasienter med avansert klarcellet RCC uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor og International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risikogruppering. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter risikogruppering (god vs. intermediær vs. dårlig) og geografisk region (Nord-Amerika vs. Vest-Europa vs. «resten av verden»). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig. Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg to ganger daglig ved 2 etterfølgende behandlingssykluser (dvs. 6 uker) uten behandlingsrelaterte bivirkninger $>$ grad 2 for aksitinib og med blodtrykk godt kontrollert til $\leq 150/90$ mm Hg, ble tillatt doseøkning av aksitinib til 7 mg to ganger daglig. Doseøkning av aksitinib til 10 mg to ganger daglig ble tillatt ved bruk av de samme kriteriene. Aksitinib kunne tilbakeholdes eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og videre til 2 mg to ganger daglig for håndtering av toksisitet.
- sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

Behandling med pembrolizumab og aksitinib fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som verifisert ved BICR eller bekreftet av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder for pembrolizumab. Administrering av pembrolizumab og aksitinib var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, etter randomisering ved uke 12, deretter hver 6. uke inntil uke 54, og deretter hver 12. uke.

Totalt 861 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 62 år (variasjon: 26 til 90), 38 % 65 år eller eldre, 73 % menn, 79 % hvite og 16 % asiatiske, 80 % hadde Karnofsky funksjonsstatus (KPS) 90-100 og 20 % hadde KPS 70-80, pasientfordeling etter IMDC risikogruppering var 31 % god, 56 % intermediær og 13 % dårlig.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den prespesifiserte interimanalysen viste studien statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,53; 95 % KI 0,38; 0,74; p-verdi = 0,00005) og PFS (HR 0,69; 95 % KI 0,56; 0,84; p-verdi = 0,00012) hos pasienter randomisert til pembrolizumab kombinasjonsarmen sammenlignet med sunitinib. Tabell 37 oppsummerer de viktigste effektmålene, og figurene 32 og 33 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 37,7 måneder.

Tabell 37: Effektnesultater i KEYNOTE-426

Endepunkt	Pembrolizumab + aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	193 (45 %)	225 (52 %)
Median i måneder (95 % KI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazardratio* (95 % KI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-verdi†	0,00062	
PFS‡		
Antall (%) pasienter med hendelser	286 (66 %)	301 (70 %)
Median i måneder (95 % KI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-verdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Komplett respons	10 %	3 %
Delvis respons	50 %	36 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Antall (%) pasienter med varighet ≥ 30 måneder	87 (45 %)	29 (32 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Nominell p-verdi basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

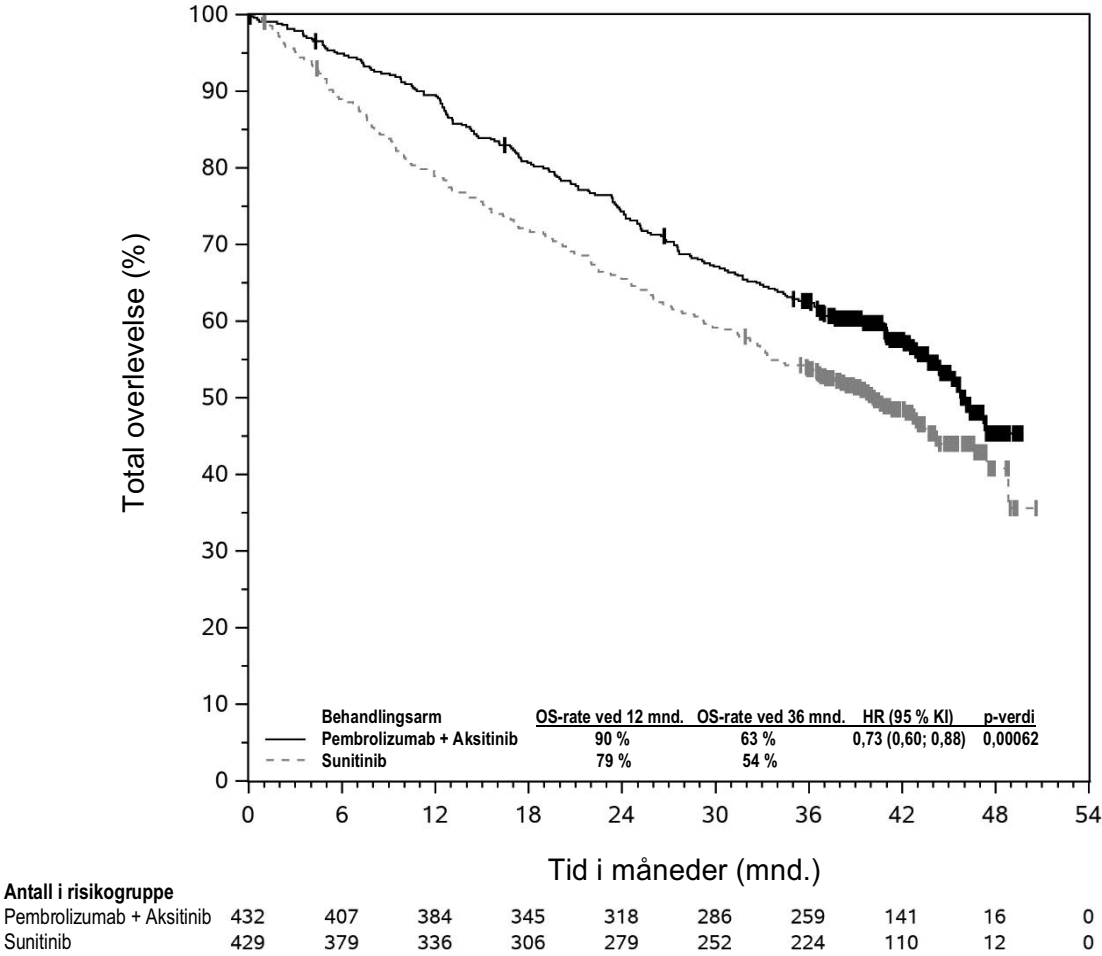
§ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons

¶ Nominell p-verdi basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert ved IMDC risikogruppering og geografisk region. Ved den prespesifiserte interimanalysen av ORR (median oppfølgingstid på 12,8 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for ORR som sammenlignet pembrolizumab + aksitinib med sunitinib p-verdi < 0,0001

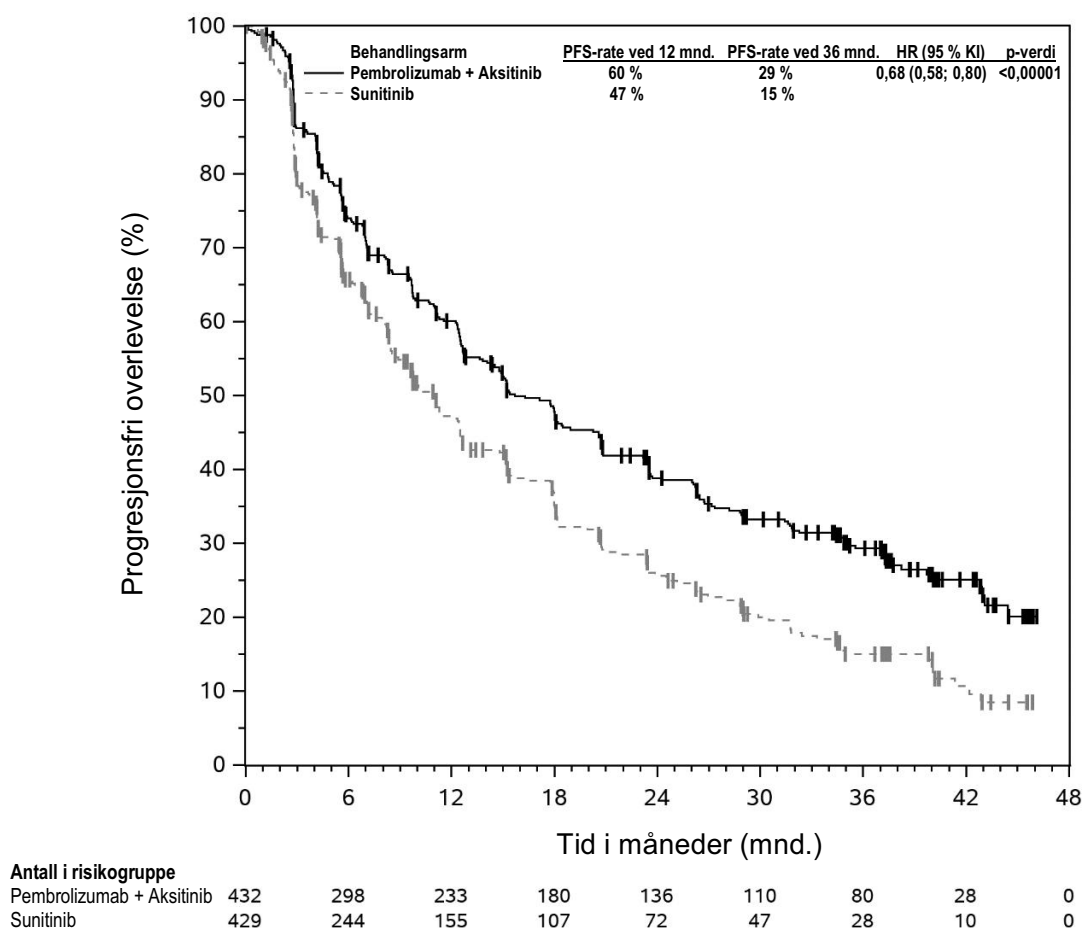
Basert på Kaplan-Meier-estimat

NA = ikke tilgjengelig

Figur 32: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)



Figur 33: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)



I KEYNOTE-426 ble det utført subgruppeanalyser for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=243 (56 %) vs. sunitinib: n=254 (59 %)] og CPS < 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=167 (39 %) vs. sunitinib: n=158 (37 %)]. OS- og PFS-fordeler ble observert uavhengig av nivå av PD-L1-uttrykk.

KEYNOTE-426-studien hadde ikke statistisk styrke til å evaluere effekten for individuelle subgrupper.

Tabell 38 oppsummerer effektresultatene etter IMDC risikogruppering basert på den avsluttende OS-analysen med en median oppfølgingstid på 37,7 måneder.

Tabell 38: Effekteresultater i KEYNOTE-426 etter IMDC risikogruppering

Endepunkt*	Pembrolizumab + aksitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + aksitinib vs. sunitinib
OS	12-måneders OS-rate, % (95 % KI)		OS HR (95 % KI)
God	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediær	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Dårlig	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Median (95 % KI), måneder		PFS HR (95 % KI)
God	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediær	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Dårlig	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Bekreftet ORR	% (95 % KI)		ORR-forskjell, % (95 % KI)
God	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediær	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Dårlig	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) for risikogruppen god, intermediær og dårlig for pembrolizumab/aksitinib vs. sunitinib var henholdsvis: 138 (32 %) vs. 131 (31 %); 238 (55 %) vs. 246 (57 %); 56 (13 %) vs 52 (12 %).

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling med lenvatinib hos behandlingsnaive RCC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib ble undersøkt i KEYNOTE-581 (CLEAR), en multisenter, åpen, randomisert studie utført hos 1 069 pasienter med avansert RCC med klarcellet komponent, inkludert andre histologiske kjennetegn som sarkomatoid og papillær i førstelinje. Pasienter var inkludert uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk region (Nord-Amerika vs. Vest-Europa vs. «resten av verden») og “Memorial Sloan Kettering Cancer Center” (MSKCC) prognosegrupper (god vs. intermediær vs. dårlig).

Pasientene ble randomisert (1:1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i opptil 24 måneder i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig.
- lenvatinib 18 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med everolimus 5 mg oralt én gang daglig.
- sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver og bekreftet ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Administrering av pembrolizumab med lenvatinib var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pembrolizumab behandling fortsatte i maksimalt 24 måneder, imidlertid kunne behandling med lenvatinib fortsette utover 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, deretter hver 8. uke.

Blant studiepopulasjonen (355 pasienter i pembrolizumab med lenvatinib-arm og 357 i sunitinib-arm), var baselinekarakteristikkene: median alder 62 år (variasjon: 29 til 88), 41 % 65 år eller eldre, 74 % menn, 75 % hvite og 21 % asiatiske, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % andre etnisiteter; 17 % og 83 % av pasientene hadde en baseline KPS på henholdsvis 70-80 og 90-100 og pasientfordeling etter IMDC risikogruppering var 33 % god, 56 % intermediær og 10 % dårlig, og ved MSKCC prognosegruppe var 27 % god, 64 % intermediær og 9 % dårlig. Metastatisk sykdom var tilstede hos 99 % av pasientene og lokal avansert sykdom var tilstede hos 1 %. Vanlige steder for metastaser hos pasienter var lunger (69 %), lymfeknuter (46 %) og skjelett (26 %).

Det primære effektmålet var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Sekundære effektmål var OS og ORR. Studien viste statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,39; 95 % KI 0,32, 0,49; p-verdi < 0,0001), OS (HR 0,66; 95 % KI 0,49, 0,88; p-verdi 0,0049) og ORR (71 %; [95 % KI 66, 76] vs. 36 %; [95 % KI 31, 41]; p-verdi < 0,0001) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib sammenlignet med sunitinib ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid for overlevelse på 26,5 måneder og median behandlingsvarighet med pembrolizumab pluss lenvatinib på 17 måneder. Den primære OS-analysen var ikke justert med hensyn til påfølgende behandlinger.

Effektresultatene fra KEYNOTE-581 (CLEAR) ved den protokoll-spesifiserte avsluttende analysen med median oppfølgingstid på 49,4 måneder er oppsummert i tabell 39 og figur 34 og 35. PFS resultater samsvarte på tvers av pre-spesifiserte subgrupper, MSKCC prognosegrupper og tumorer som uttrykker PD-L1. Effektresultatene fra MSKCC prognosegrupper er oppsummert i tabell 40.

Tabell 39: Effektresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3 uke og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	207 (58 %)	214 (60 %)
Median i måneder (95 % KI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazardratio† (95 % KI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-verdi‡	< 0,0001	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	149 (42 %)	159 (45 %)
Median i måneder (95 % KI)	53,7 (48,7; Ikke nådd)	54,3 (40,9; Ikke nådd)
Hazardratio† (95 % KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-verdi‡	0,0424	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Komplett respons	18 %	5 %
Delvis respons	53 %	32 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet#		
Median i måneder (variasjon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Den primære analysen av PFS inkluderte sensurering av ny kreftbehandling. Resultatene for PFS med og uten sensurering for ny kreftbehandling var konsistente

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Nominell p-verdi, tosidig basert på stratifisert log-rank test

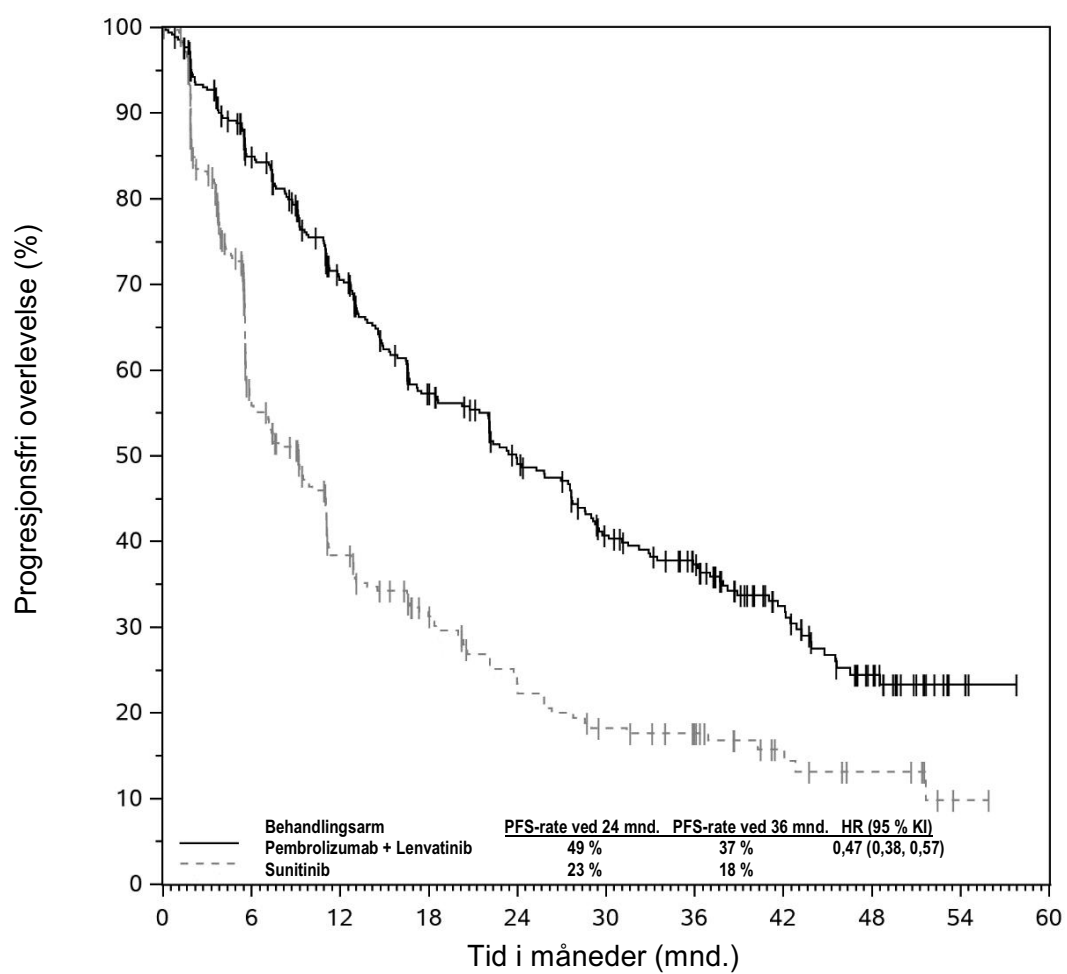
[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Nominell tosidig p-verdi basert på den stratifiserte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testen. Ved den tidligere pre-spesifiserte avsluttende analysen (median oppfølgingstid på 17,3 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for ORR som sammenlignet pembrolizumab pluss lenvatinib med sunitinib (odds ratio: 3,84 [95 % KI: 2,81, 5,26], p-verdi < 0,0001)

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

Den avsluttende OS-analysen var ikke justert med hensyn til påfølgende behandlinger, med 195/357 (54,6 %) pasienter i sunitinib-armen og 56/355 (15,8 %) pasienter i armen med pembrolizumab pluss lenvatinib som får påfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling.

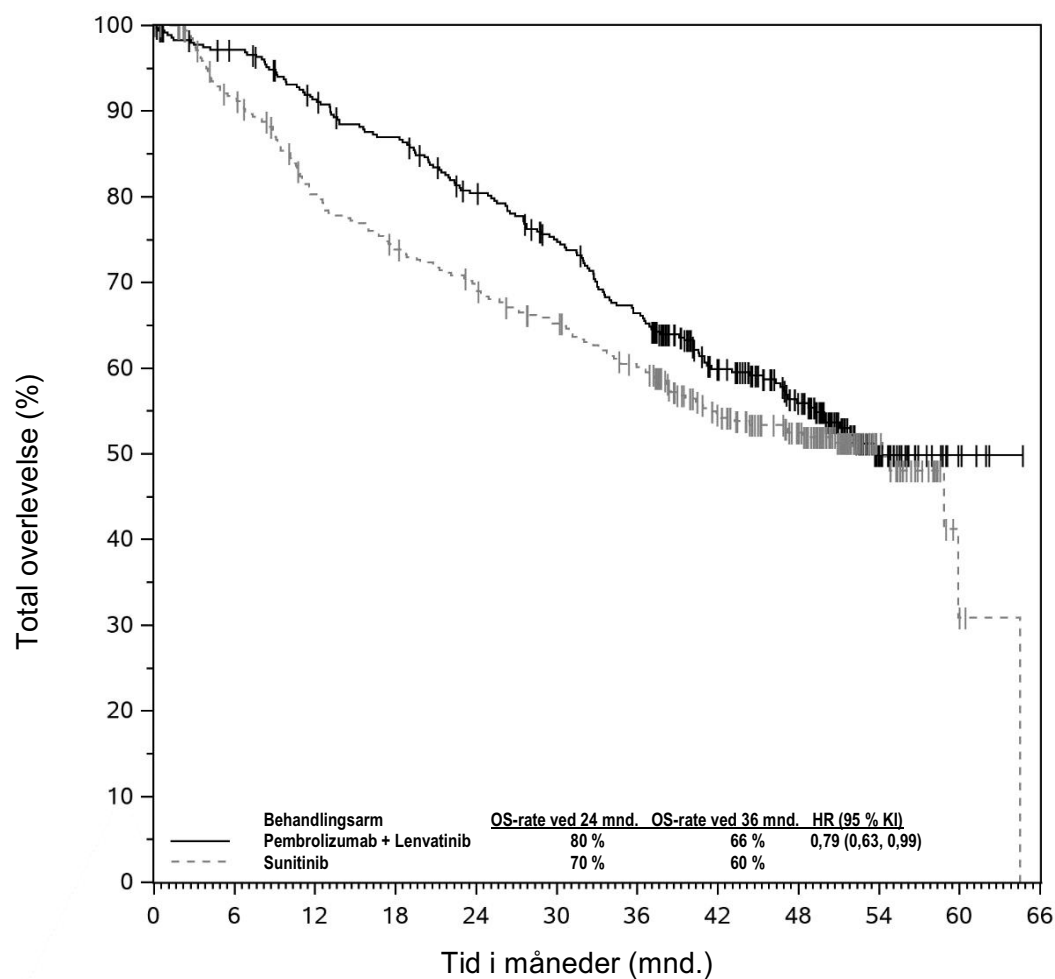
Figur 34: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antall i risikogruppe

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

Figur 35: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antall i risikogruppe

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

KEYNOTE-581 (CLEAR) studien var ikke laget for å evaluere effekten av individuelle subgrupper.

Subgruppeanalyser ble utført etter MSKCC prognosegruppe.

Tabell 40 oppsummerer effektmålene fra MSKCC prognosegrupper basert på den avsluttende OS-analysen med en median oppfølgingstid på 49,4 måneder.

Tabell 40: Effekteresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR) etter MSKCC prognosegruppe

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib vs. sunitinib
	Antall pasienter	Antall hendelser	Antall pasienter	Antall hendelser	
Progressjonsfri overlevelse (PFS) ved BICR*					PFS HR (95 % KI)
God	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediær	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Dårlig	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Total overlevelse (OS)*					OS HR (95 % KI)
God†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediær	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Dårlig	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Median oppfølging: 49,4 måneder («data cutoff» – 31. juli 2022)

KEYNOTE-B61: Åpen, enarmet fase II-studie

Ytterligere data er tilgjengelig fra den åpne, enarmede fase II-studien KEYNOTE-B61 med pembrolizumab (400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med lenvatinib (20 mg én gang daglig) for førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC med ikke-klarcellet histologi (n=158), inkludert 59 % papillære, 18 % kromofobe, 4 % med translokasjon, 1 % medullære, 13 % uklassifiserte og 6 % andre. ORR var 50,6 % (95 % KI: 42,6, 58,7) og median responsvarighet var 19,5 måneder (95 % KI: 15,3, ikke nådd).

KEYNOTE-564: Placebo-kontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med resektet RCC

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt som adjuvant behandling for RCC i KEYNOTE-564, en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie hos 994 pasienter med økt risiko for tilbakefall definert som middels høy eller høy risiko, eller M1 uten tegn på sykdom (NED). Middels høy risikokategori inkluderte: pT2 med grad 4 eller sarkomatoide kjennetegn; pT3, enhver grad uten involvering av lymfeknuter (N0) eller fjernmetastaser (M0). Høy risikokategori inkluderte: pT4, enhver grad N0 og M0; enhver pT, enhver grad med involvering av lymfeknuter og M0. M1 NED kategori inkluderte pasienter med metastatisk sykdom som hadde gjennomgått fullstendig reseksjon av primære og metastatiske lesjoner. Pasienter må ha gjennomgått en delvis nefrobeskyttende eller radikal fullstendig nefrektomi (og fullstendig reseksjon av solide, isolerte, metastatiske lesjoner i bløtvev, hos M1 NED deltakere) med negative kirurgiske marginer ≥ 4 uker før screeningtidspunkt. Studien ekskluderte pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Pasienter med RCC med klarcellet komponent var randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=496) eller placebo (n=498) i opptil 1 år inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen var stratifisert med metastatisk status (M0, M1 NED) og innenfor M0 gruppen, og ytterligere stratifisert med ECOG PS (0,1) og geografisk region (USA, ikke-USA). Fra randomisering fikk pasientene gjennomført bildediagnostikk hver 12. uke de første 2 årene. Deretter hver 16. uke fra år 3 til 5 og deretter hver 24. uke årlig.

Blant de 994 pasientene var baselinekarakteristikkene: Median alder 60 år (variasjon: 25 til 84), 33 % var i alderen 65 år eller eldre; 71 % menn, og 85 % ECOG PS på 0 og 15 % ECOG PS på 1. Nittifire prosent var N0, 83 % hadde ingen sarkomatoide kjennetegn, 86 % var pT2 med grad 4 eller sarkomatoide kjennetegn eller pT3, 8 % var pT4 eller med lymfeknuter og 6 % var M1 NED. Baselinekarakteristikkene og demografi var generelt sammenlignbare mellom pembrolizumab-armen og placebo-armen.

Det primære effektmålet var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøver. Det viktigste sekundære effektmålet var OS. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i DFS og OS for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 23,9 måneder var DFS HR 0,68 (95 % KI 0,53;

0,87; p-verdi = 0,0010). Effektrésultatér med en median oppfólgingstid på 55,8 måneder er oppsummert i tabell 41 og figurene 36 og 37.

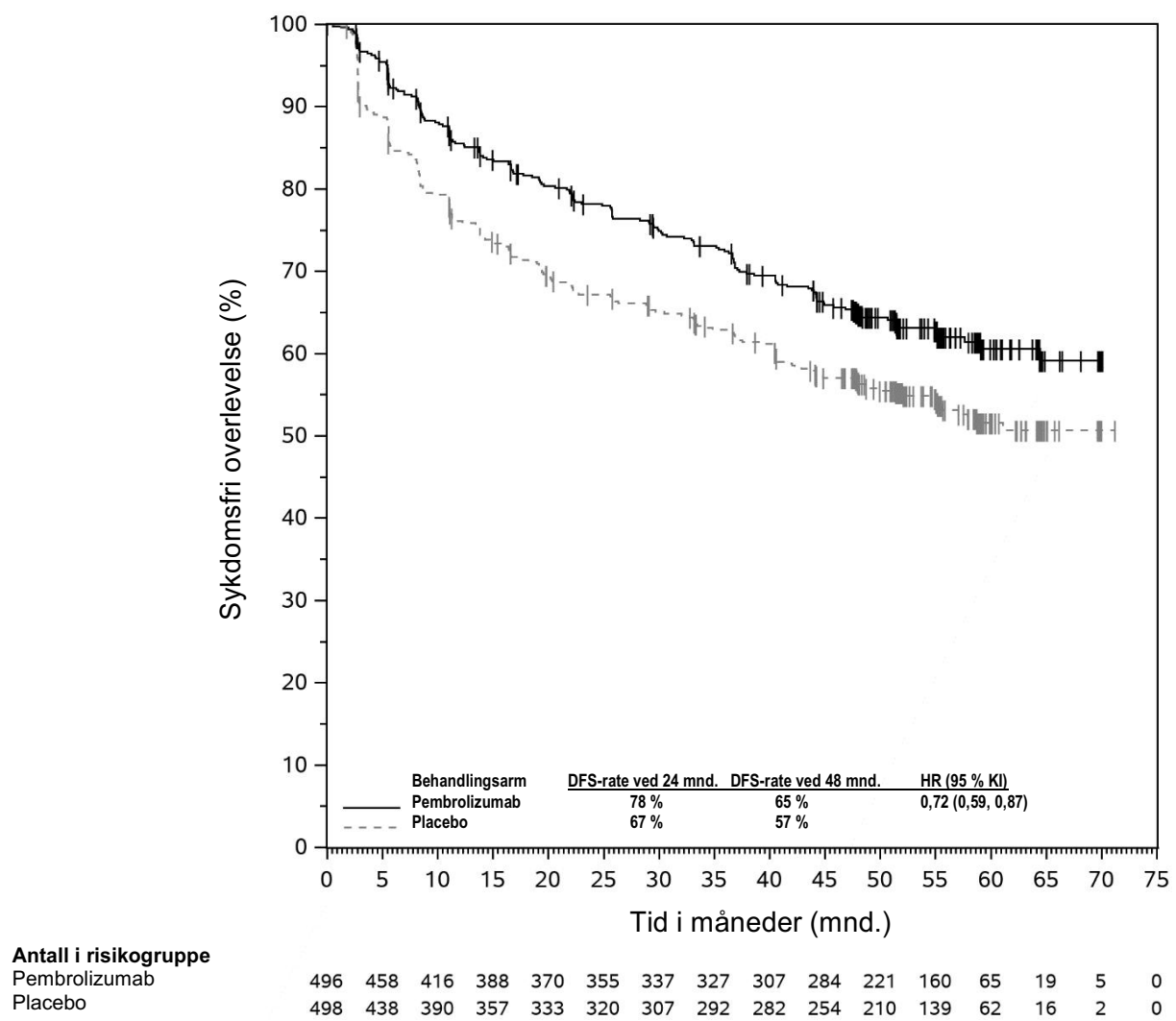
Tabell 41: Effektrésultatér i KEYNOTE-564

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=496	Placebo n=498
DFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	174 (35 %)	224 (45 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (54,9; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	55 (11 %)	86 (17 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-verdi†	0,0024	

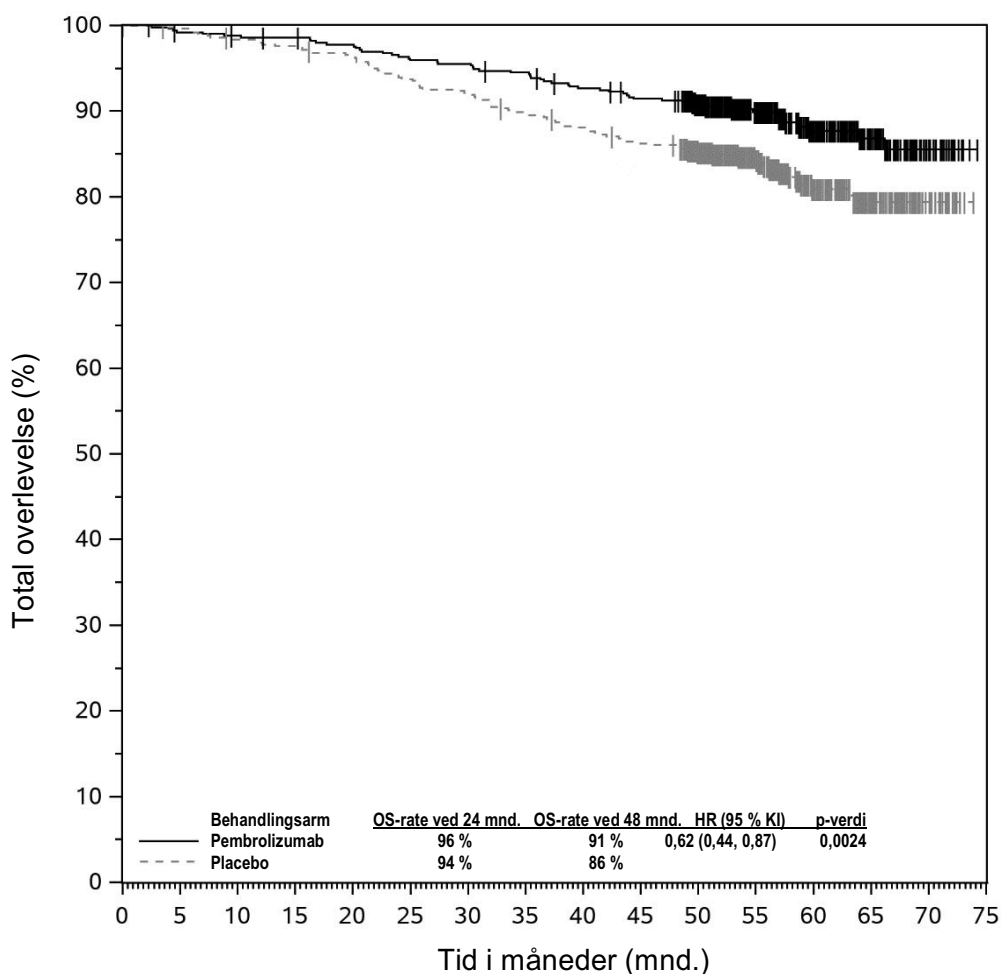
* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank-test

Figur 36: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-564 («intent to treat»-populasjon)



Figur 37: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-564 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

MSI-H eller dMMR-kreft

Kolorektalkreft

KEYNOTE-177: Kontrollert studie hos behandlingsnaive CRC-pasienter med MSI-H eller dMMR i metastatisk setting

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-177, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie som inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk MSI-H eller -dMMR CRC. MSI eller MMR (mismatch repair) tumorstatus ble vurdert lokalt ved hjelp av henholdsvis PCR (polymerase chain reaction) eller IHC. Pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppressiv behandling kunne ikke inkluderes.

Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke eller utprøvers valg blant følgende kjemoterapiregimer gitt intravenøst hver 2. uke:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin og FU) eller mFOLFOX6 i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuximab: Oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2 400 mg/m² over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin og FU) eller FOLFIRI i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2 400 mg/m²

over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuksimab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bekreftet av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Pasienter behandlet med pembrolizumab uten sykdomsprogresjon kunne behandles i opptil 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter randomisert til kjemoterapi ble tilbudt pembrolizumab ved tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Totalt 307 pasienter ble inkludert og randomisert til pembrolizumab (n=153) eller kjemoterapi (n=154). Baselinekarakteristikkene for disse pasientene var: median alder 63 år (variasjon: 24 til 93), 47 % 65 år eller eldre, 50 % menn, 75 % hvite og 16 % asiatiske, 52 % og 48 % hadde en ECOG prestasjonsstatus på henholdsvis 0 eller 1. Mutasjonsstatus: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. For 143 pasienter behandlet med kjemoterapi fikk 56 % mFOLFOX6 med eller uten bevacizumab eller cetuksimab og 44 % fikk FOLFIRI med eller uten bevacizumab eller cetuksimab.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v1.1 og OS. Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,60; 95 % KI 0,45; 0,80; p-verdi 0,0002) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi ved den pre-spesifiserte endelige PFS-analysen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i den endelige OS-analysen, hvor 60 % av pasientene som hadde blitt randomisert til å få kjemoterapi hadde krysset over for å få påfølgende anti-PD-1/PD-L1 behandling inkludert pembrolizumab. Tabell 42 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 38 og 39 viser Kaplan-Meier-kurver fra oppdatert PFS og OS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 38,1 måneder (variasjon: 0,2 til 58,7 måneder).

Tabell 42: Effektrésultatér i KEYNOTE-177

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=153	Kjemoterapi n=154
PFS*		
Antall pasienter med hendelser (%)	86 (56 %)	117 (76 %)
Median i måneder (95 % KI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-verdi [‡]	0,0001	
OS§		
Antall pasienter med hendelser (%)	62 (41 %)	78 (51 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (49,2; Ikke nådd)	36,7 (27,6; Ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-verdi [§]	0,0359	
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Komplett respons	13 %	4 %
Delvis respons	32 %	29 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% med varighet ≥ 24 måneder [¶]	84 %	34 %

* Med ytterligere 12 måneders oppfølging etter den pre-spesifiserte endelige PFS-analysen

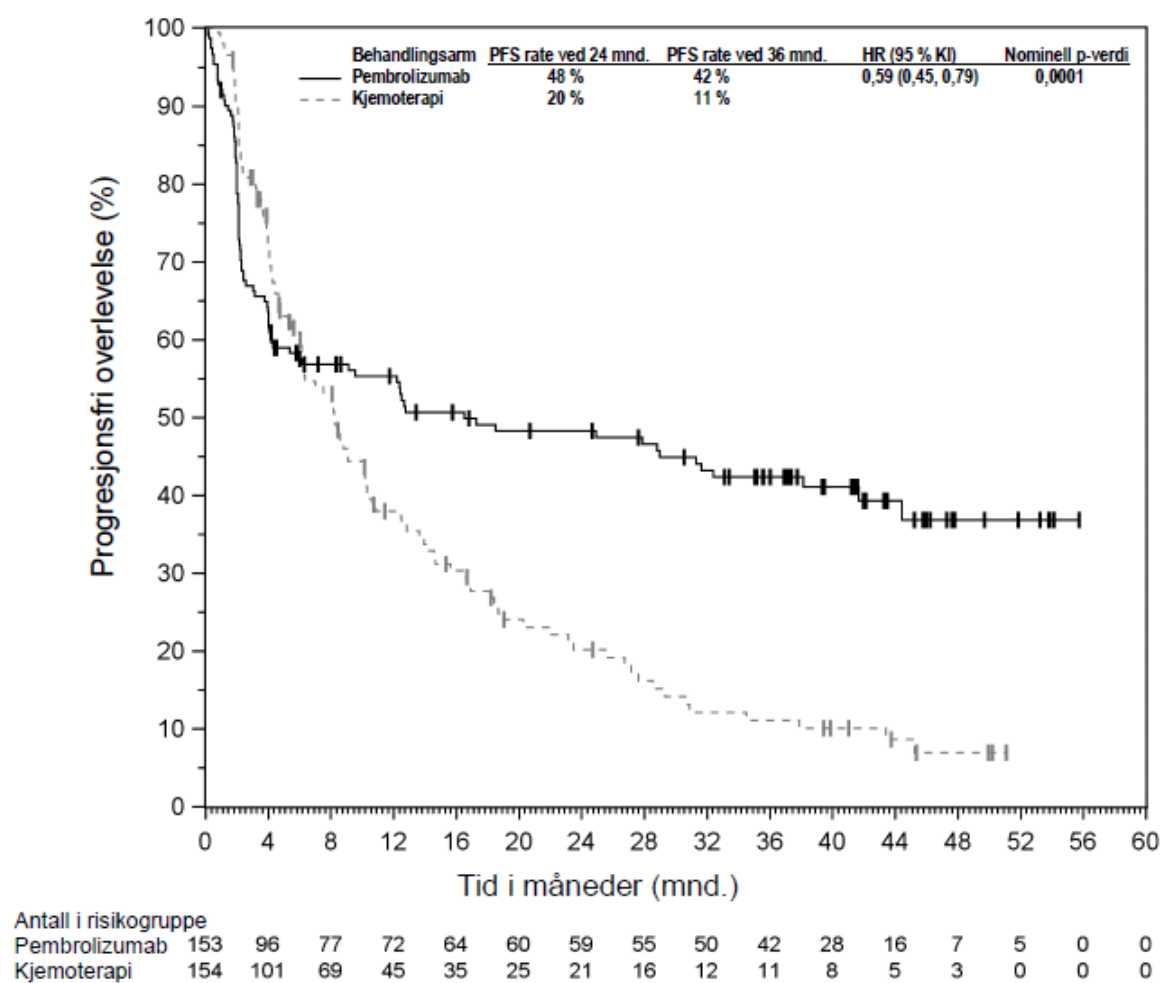
[†] Basert på Cox regresjonsmodellen

[‡] p-verdi er nominell

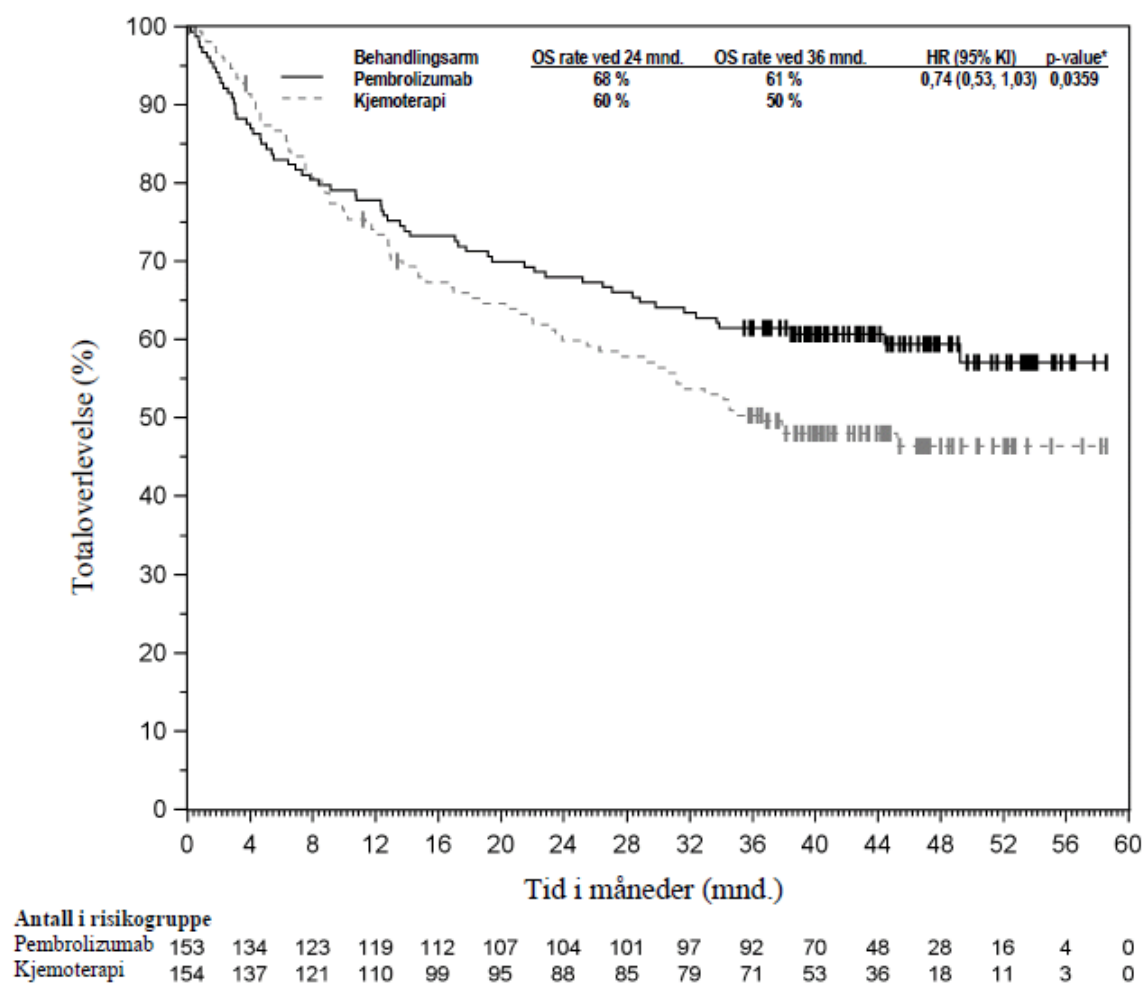
[§] Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

[¶] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 38: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



Figur 39: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



* Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

KEYNOTE-164: Åpen studie med pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR CRC som har fått tidligere behandling

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-164, en åpen, ikke-randomisert, multi-kohort, fase II multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastatisk MSI-H eller dMMR CRC med sykdomsprogresjon etter tidligere fluoropyrimidin-basert behandling i kombinasjon med irinotekan og/eller oksaliplatin.

Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjon var bekreftet. Pasienter uten sykdomsprogresjon ble behandlet i opptil 24 måneder (opp til 35 sykluser). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Blant de 124 pasientene i KEYNOTE-164 var baselinekarakteristikkene: median alder 56 år (35 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 68 % hvite, 27 % asiatiske, og henholdsvis 41 % og 59 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Tolv prosent (12 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjoner og 36 % hadde RAS-mutasjoner, henholdsvis 39 % og 34 % var ubestemt for BRAF- eller RAS- mutasjoner. Nittisyv prosent (97 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 3 % hadde M0-sykdom (lokalavansert inoperabelt). Syttiseks prosent (76 %) av pasientene hadde mottatt 2 eller flere tidligere behandlinger.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene inkluderte responsvarighet, PFS og OS. Median oppfølgingstid i måneder var 37,3

(variasjon: 0,1 til 65,2). Tabell 43 oppsummerer effektresultatene.

Tabell 43: Effektresultatene i KEYNOTE-164

Endepunkt	n=124
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	34 % (25,6; 42,9)
Komplett respons	10 %
Delvis respons	24 %
Responsvarighet*	
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (4,4; 58,5+)
% med varighet $\geq$ 36 måneder [#]	92 %

* Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet med komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

+ Betyr at det er ingen sykdomsprogresjon ved siste sykdomsvurdering

Objektiv respons ble observert uavhengig av BRAF eller RAS mutasjonsstatus.

Ikke-kolorektalkreft

KEYNOTE-158: Åpen studie med pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR-kreft i endometrie, -mage, -tynntarm eller -galle som har fått tidligere behandling

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt hos 377 pasienter med inoperabel eller metastatisk MSI-H eller dMMR ikke-CRC solide tumorer i en åpen, ikke-randomisert, fase II multisenterstudie (KEYNOTE-158), som inkluderte pasienter med kreft i endometrie, mage, tynntarm eller galle. MSI eller MMR tumorstatus ble bestemt prospektivt ved bruk av henholdsvis PCR eller IHC.

Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjon var bekreftet. Pasienter uten sykdomsprogresjon ble behandlet i opptil 24 måneder (opptil 35 sykluser). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke det første året og deretter hver 12. uke.

Blant de 83 pasientene med endometriekarsinom var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (variasjon: 42 til 86 år), 46 % var 65 år eller eldre, 84 % hvite, 6 % asiatiske, 4 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse og ECOG PS 0 (46 %) og 1 (54 %). Nittiåtte prosent (98 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 2 % hadde M0-sykdom. Førtisv prosent (47 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Blant de 67 pasientene med magekreft var baselinekarakteristikkene: median alder 68 år (variasjon: 41 til 89 år), 61 % var 65 år eller eldre, 64 % menn, 61 % hvite, 25 % asiatiske og ECOG PS 0 (43 %) og 1 (57 %). Alle pasientene hadde M1-sykdom. Førtifem prosent (45 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Blant de 33 pasientene med tynntarmkreft var baselinekarakteristikkene: median alder 60 år (variasjon: 21 til 78 år), 39 % var 65 år eller eldre, 58 % menn, 85 % hvite, 9 % asiatiske og ECOG PS 0 (52 %) og 1 (48 %). Nittisv prosent (97 %) av pasientene hadde M1-sykdom og 3 % hadde M0-sykdom. Trettitre prosent (33 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger. Alle pasientene hadde adenokarsinom i tumorhistologien.

Blant de 22 pasientene med gallekreft var baselinekarakteristikkene: median alder 61 år (variasjon: 40 til 77 år), 41 % var 65 år eller eldre, 73 % menn, 91 % hvite, 9 % asiatiske og ECOG PS 0 (45 %) og 1 (55 %), og 82 % M1-sykdom og 18 % M0-sykdom. Førtien prosent (41 %) av pasientene hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene inkluderte responsvarighet, PFS og OS. Median oppfølgingstid i måneder var 53,5

(variasjon: 1,5 til 99,4) for kreft i endometriet, 12,9 (variasjon: 1,0 til 102,6) for magekreft, 39,4 (variasjon: 4,2 til 103,0) for tynntarmkreft og 19,4 (variasjon: 1,1 til 97,1) for gallekreft. Tabell 44 oppsummerer effektresultatene.

Tabell 44: Effektresultatene i KEYNOTE-158

Endepunkt	Endometrie n=83	Mage [¶] n=65	Tynntarm [¶] n=32	Galle n=22
Objektiv responsrate*				
ORR % (95 % KI)	52 % (40,6; 62,9)	40 % (28,0; 52,9)	63 % (43,7; 78,9)	45 % (24,4; 67,8)
Komplett respons	18 %	18 %	19 %	14 %
Delvis respons	34 %	22 %	44 %	32 %
Responsvarighet*				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,9; 91,9+)	Ikke nådd (1,9+; 96,1+)	Ikke nådd (3,7+; 91,4+)	Ikke nådd (6,2; 92,1+)
% med varighet $\geq$ 12 måneder [#]	86 %	88 %	87 %	90 %
% med varighet $\geq$ 60 måneder [#]	64 %	72 %	72 %	50 %

* Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet med komplett eller delvis respons

Basert på Kaplan-Meier-estimering

+ Betyr at det er ingen sykdomsprogresjon ved siste sykdomsvurdering

¶ Effektanalyse-populasjonen består av deltakere fra «All Participants as Treated» (APaT)-populasjonen som ble inkludert minst 26 uker før «cutoff»-dato

Øsofageal karsinom

KEYNOTE-590: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med øsofageal karsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi var undersøkt i KEYNOTE-590, en multisenter, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie hos pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller GEJ karsinom (Siewert type I). Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, en medisinsk tilstand som krever immunsuppresjon eller kjent HER-2 positiv adenokarsinom i gastroøsofageal overgang er ikke kvalifisert for studien. Randomiseringen var delt i tumor histologi (plateepitelkarsinom vs. adenokarsinom), geografisk område (Asia vs. ikke-Asia), og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1).

Pasienter var randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.
- Placebo på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.

Behandling med pembrolizumab eller kjemoterapi fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller til maksimalt 24 måneder. Pasienter randomisert til pembrolizumab fikk fortsette etter den første RECIST v1.1-definerte sykdomsprogresjonen, hvis klinisk stabil, inntil første radiografiske bevis på sykdomsprogresjon var bekreftet minst 4 uker senere med gjentatt bildebehandling. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Blant de 749 pasientene i KEYNOTE-590, hadde 383 (51 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS $\geq$ 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 383 pasientene omfattet: median alder 63 år (variasjon: 28 til 89), 41 % alder 65 eller eldre; 82 % menn, 34 % hvite, og 56 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 57 % hadde en ECOG PS (funksjonstilstand) på 0 og 1. Nittitre prosent hadde M1 sykdom. Syttifem prosent hadde en tumor histologi med plateepitelkarsinom, og 25 % hadde adenokarsinom.

De primære effektmålene var OS og PFS som var vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1 i plateepitel histologi, CPS $\geq$ 10, og hos alle pasienter. Studien viste statistisk signifikant forbedring i

OS og PFS for alle pre-spesifiserte studiepopulasjoner. Hos alle pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med kjemoterapi OS HR var 0,73 (95 % KI 0,62-0,86) og PFS HR var 0,65 (95 % KI 0,55-0,76). De sekundære effektmålene var ORR og varighet av respons, i henhold til RECIST 1.1 som vurdert av utprøver. Tabell 45 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte analysen av pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 utført ved en median oppfølgingstid på 13,5 måneder (variasjon: 0,5 til 32,7 måneder). Kaplan-Meier kurven for OS og PFS er vist i figurene 40 og 41.

Tabell 45: Effektsresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)

Endepunkt	pembrolizumab cisplatin kjemoterapi 5-FU n=186	Standard behandling* n=197
OS		
Antall (%) av pasienter med hendelser	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Median i måneder [†] (95 % KI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Antall (%) pasienter med hendelser	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Median in måneder [†] (95 % KI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [‡] (95 % KI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
Objektiv responsrate [¶]		
ORR [§] % (95 % KI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Komplett respons	5,9 %	2,5 %
Delvis respons	45,2 %	24,4 %
p-verdi [#]	< 0,0001	
Responsvarighet ^{¶,p}		
Median i måneder (variasjon)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% med varighet ≥ 6 måneder [†]	80,2 %	47,7 %
% med varighet ≥ 12 måneder [†]	43,7 %	23,2 %
% med varighet > 18 måneder [†]	33,4 %	10,4 %

* cisplatin og 5-FU

[†] Basert på Kaplan-Meier estimering

[‡] Basert på den stratifiserte Cox proporsjonale hazard-modellen

[§] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test ved geografiske områder (Asia mot resten av verden) og tumor histologi (adenokarsinom vs. plateepitelkarsinom) og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1)

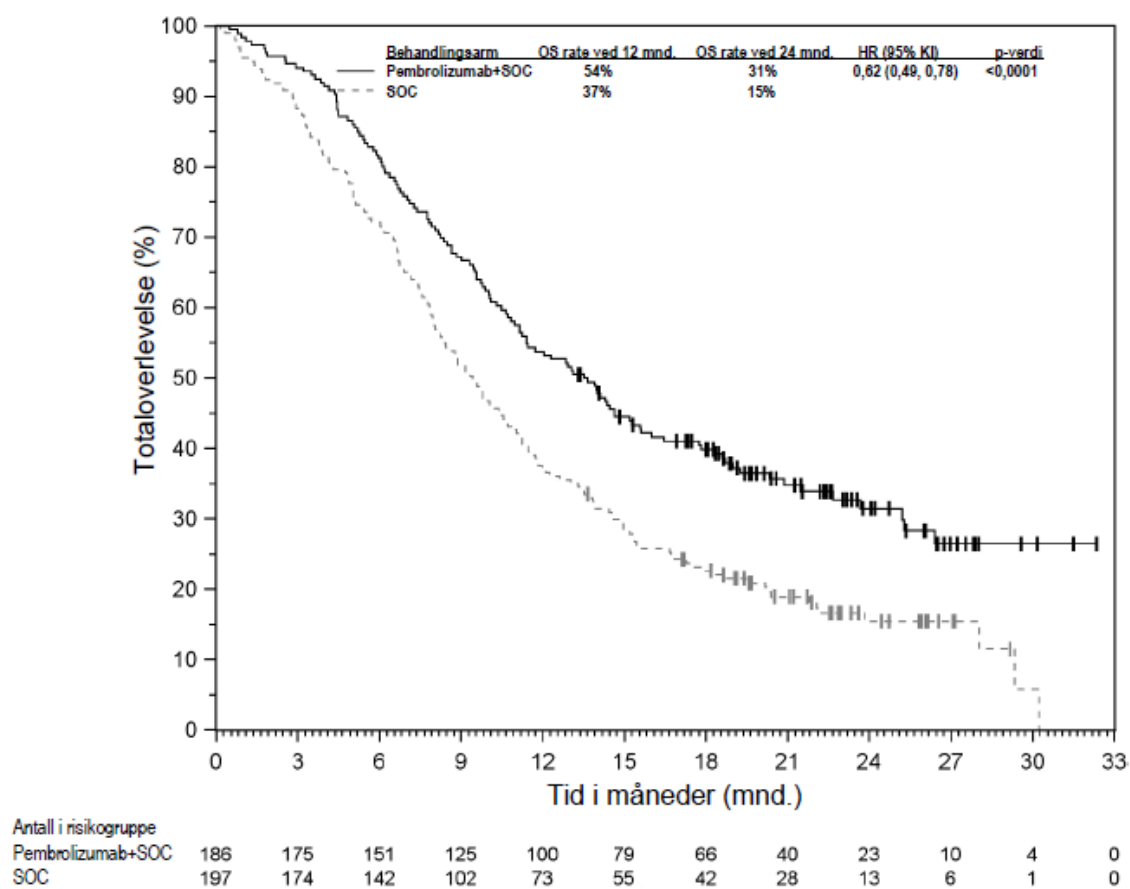
[¶] Vurdert ved at utprøver bruker RECIST 1.1

[#] Ensidig p-verdi for testing. H0: forskjell i % = 0 vs. H1: forskjell i % > 0

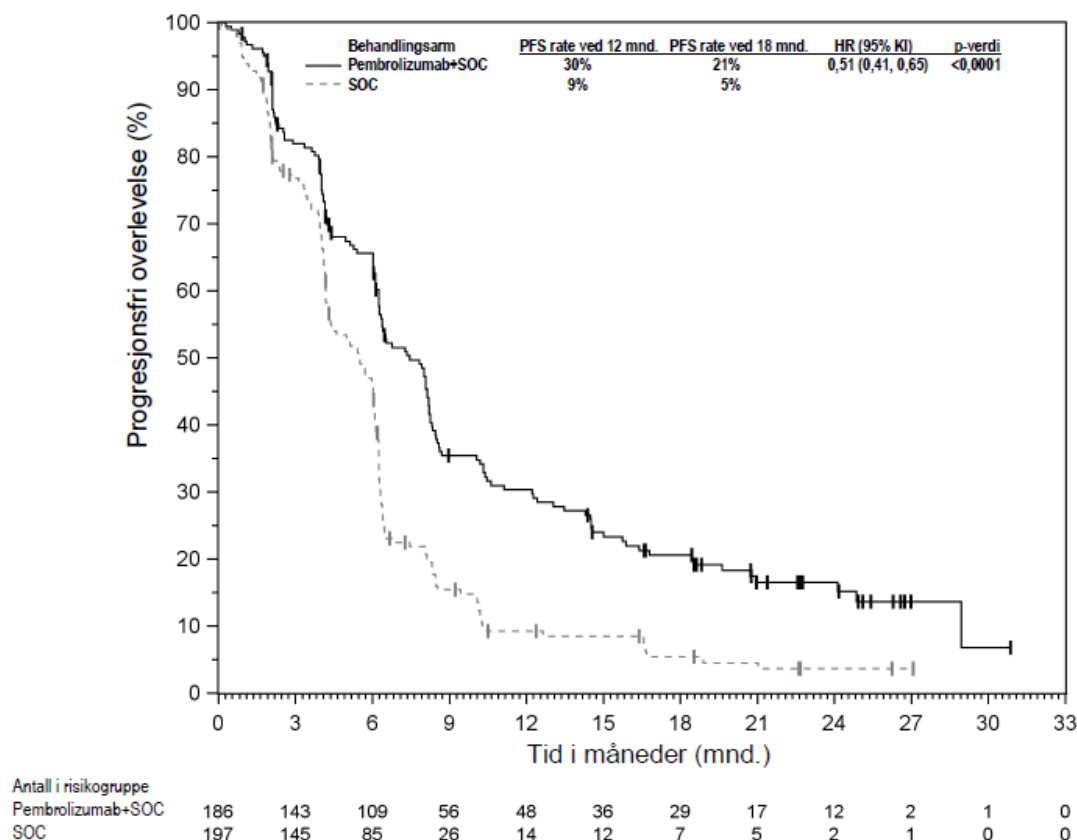
^p Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

Totalt 32 pasienter i alder ≥ 75 år for PD-L1 CPS ≥ 10 var påmeldt i KEYNOTE-590 (18 i pembrolizumabkombinasjonen og 14 i kontrollen). Data på effekt av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er svært begrenset i denne pasientpopulasjonen.

Figur 40: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Figur 41: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Trippel-negativ brystkreft

KEYNOTE-522: Kontrollert studie med neoadjuvant og adjuvant behandling hos pasienter med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi ble undersøkt i KEYNOTE-522, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie. Pasientene fikk adjuvant strålebehandling, hvis indisert, før eller samtidig med adjuvant pembrolizumab eller placebo. Hovedinklusionskriteriene var lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium TNBC med høy risiko for tilbakefall (tumorstørrelse > 1 cm, men ≤ 2 cm i diameter med involvering av lymfeknuter eller tumorstørrelse > 2 cm i diameter uavhengig av involvering av lymfeknuter), uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert ved lymfeknutestatus (positiv vs. negativ), tumorstørrelse (T1/T2 vs. T3/T4) og valget av karboplatin (dosert hver 3. uke vs. ukentlig). Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten pembrolizumab eller placebo via intravenøs infusjon:

- Fire sykluser med neoadjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo på dag 1 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet i kombinasjon med:
 - Karboplatin
 - AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke på dag 1 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet
 - eller** AUC 1,5 mg/ml/min hver uke på dag 1, 8 og 15 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet **og**

- Paklitaksel 80 mg/m² hver uke på dag 1, 8 og 15 i syklusene 1-4 av behandlingsregimet
- Etterfulgt av fire tilleggssykluser med neoadjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet i kombinasjon med:
 - Doksorubicin 60 mg/m² **eller** epirubicin 90 mg/m² hver 3. uke på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet **og**
 - Cyklofosfamid 600 mg/m² hver 3. uke på dag 1 i syklusene 5-8 av behandlingsregimet
- Etter kirurgi ble 9 sykluser administrert med adjuvant pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller placebo.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil behandlingen var ferdig (17 sykluser), sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi, tilbakefall i den adjuvante fasen eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 1 174 pasienter ble randomisert. Karakteristikken av studiepopulasjonen var: median alder 49 år (variasjon: 22 til 80), 11 % 65 år eller eldre, 99,9 % kvinner, 64 % hvite, 20 % asiatiske, 5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % indianer eller innfødt i Alaska, ECOG PS 0 (87 %) og 1 (13 %), 56 % hadde premenopausal status og 44 % hadde postmenopausal status, 7 % primær tumor 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3 og 7 % T4, 49 % hadde involvering av lymfeknute 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 og 0,2 % N3, 1,4 % av pasientene hadde inflammatorisk brystkreft, 75 % av pasientene hadde stadium II og 25 % hadde stadium III.

De doble primære effektmålene var pCR-rate og EFS. pCR var definert som fravær av invasivt karsinom i brystet og lymfeknutene (ypT0/Tis ypN0) og ble vurdert blindet av lokal patolog ved tidspunktet for fullstendig kirurgi. EFS ble definert som tiden fra randomisering til den første av en av følgende hendelser: sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi, lokalt tilbakefall eller fjernspredning, sekundær kreftform eller død uavhengig av årsak. Et sekundært effektmål var OS.

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i forskjell i pCR-rate ved dens pre-spesifiserte primæranalyse (n=602), pCR-ratene var 64,8 % (95 % KI: 59,9 %; 69,5 %) i pembrolizumab-armen og 51,2 % (95 % KI: 44,1 %; 58,3 %) i placebo-armen, med en behandlingsforskjell på 13,6 % (95 % KI: 5,4 %; 21,8 %; p-verdi 0,00055). Studien viste også en statistisk signifikant forbedring i EFS ved den pre-spesifiserte interimanalysen (median oppfølgingstid for alle pasienter på 37,8 måneder (variasjon: 2,7-48,0 måneder), HR=0,63 (95 % KI: 0,48; 0,82; p-verdi 0,00031)). Ved en median oppfølgingstid for alle pasienter på 73,1 måneder (variasjon: 2,7-83,9 måneder) viste studien også en statistisk signifikant forbedring i OS.

Resultater rapportert fra den pre-spesifiserte avsluttende pCR-analysen (n=1 002) og de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte interimanalysen for EFS og OS med median oppfølgingstid for alle pasienter på 73,1 måneder (variasjon: 2,7-83,9 måneder) er oppsummert i tabell 46. Kaplan-Meier-kurvene for EFS og OS er vist i figur 42 og 43.

Tabell 46: Effekteresultater i KEYNOTE-522

Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi/pembrolizumab	Placebo med kjemoterapi/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Antall pasienter med pCR	428	182
pCR-rate (%) (95 % KI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Behandlingsforskjell (%) estimat (95 % KI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p-verdi [‡]	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Antall (%) pasienter med hendelser	159 (20,3 %)	114 (29,2 %)
Hazardratio (95 % KI) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^p	n=784	n=390
Antall (%) pasienter med hendelser	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Hazardratio (95 % KI) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
p-verdi [#]	0,00150	

* Basert på en pre-spesifisert avsluttende pCR-analyse (sammenlignet med et signifikansnivå på 0,0028)

[†] Basert på Miettinen og Nurminen metode stratifisert etter lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

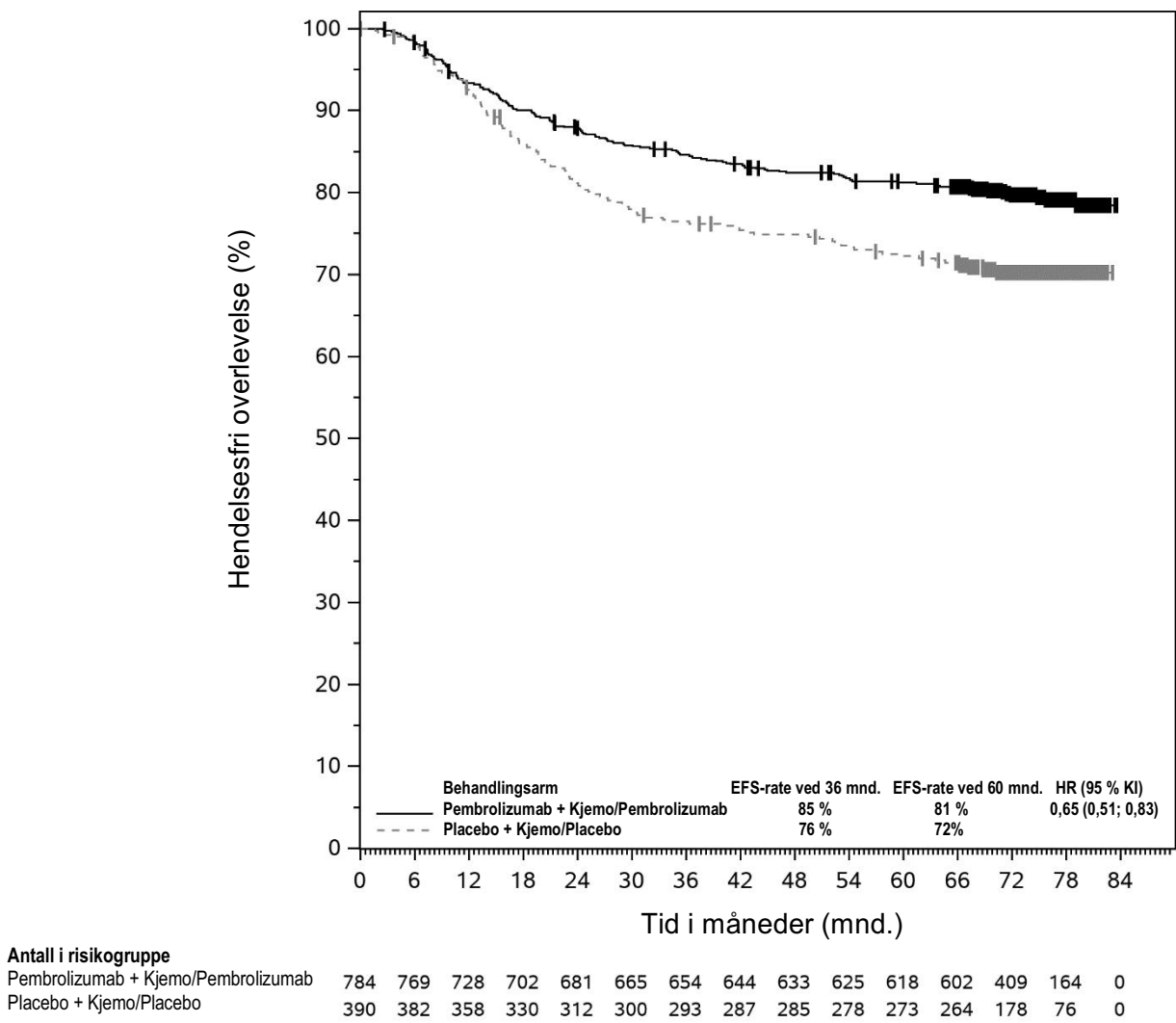
[‡] Ensidig p-verdi for testing. H0: forskjell i % = 0 versus H1: forskjell i % > 0

[¶] Basert på Cox-regresjonsmodell med Efrons metode («tie handling») med behandling som en kovariant stratifisert ved lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

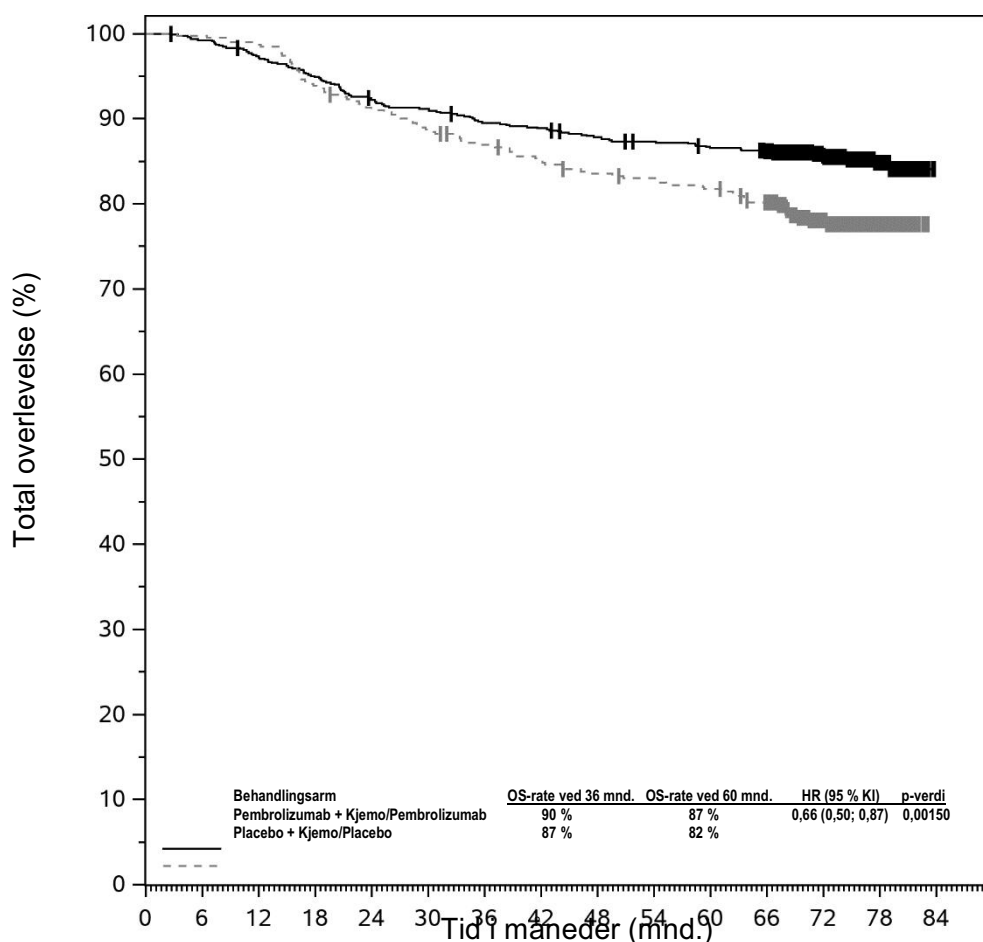
^p Basert på en pre-spesifisert OS-interimanalyse (sammenlignet med et signifikansnivå på 0,00503)

[#] Ensidig p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved lymfeknutestatus, tumorstørrelse og valg av karboplatin

Figur 42: Kaplan-Meier-kurve for hendelsesfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-522 («intent to treat»-populasjon)



Figur 43: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-522 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

Pembrolizumab + Kjemoterapi/Pembrolizumab
Placebo + Kjemoterapi/Placebo

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

KEYNOTE-355: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos TNBC-pasienter som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sykdom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel, nab-paklitaksel eller gemcitabin og karboplatin ble undersøkt i KEYNOTE-355, en randomisert, dobbeltblind, multisenter-, placebokontrollert klinisk studie. Hovedinklusionskriterier var lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk TNBC, uavhengig av tumorer som uttrykker PD-L1 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi i avansert setting. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert etter kjemoterapeutisk behandling (paklitaksel eller nab-paklitaksel vs. gemcitabin og karboplatin), tumorer som uttrykker PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1), og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). Pasienter ble randomisert (2:1) til en av følgende behandlingsarmer, administrert via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uke i kombinasjon med nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paklitaksel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.

- Placebo på dag 1 hver 3. uke i kombinasjon med nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paklitaksel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.

Behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombinasjon med kjemoterapi, fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Kjemoterapi kunne fortsette som standardbehandling. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført i uke 8, 16 og 24, deretter hver 9. uke det første året og deretter hver 12. uke.

Blant de 847 pasientene randomisert i KEYNOTE-355, hadde 636 (75 %) tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 1 og 323 (38 %) hadde tumorer som uttrykte CPS ≥ 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Baselinekarakteristikkene for disse 323 pasientene med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 var: median alder 53 år (variasjon: 22 til 83); 20 % var 65 år eller eldre; 100 % kvinner, 69 % hvite, 20 % asiatiske, og 5 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, ECOG PS (funksjonstilstand) 0 (61 %) og 1 (39 %); 67 % var post-menopausale, 3 % hadde tidligere hatt metastaser i hjernen, og 20 % hadde sykdomsfri intervall < 12 måneder.

Det doble primære effektmålet var PFS og ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet og ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS ved pre-spesifisert interimanalyse (HR 0,65; 95 % KI 0,49, 0,86; p-verdi 0,0012) og OS ved avsluttende analyse hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen, sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Tabell 47 oppsummerer effektresultatene og figur 44 og 45 viser Kaplan-Meier-kurven for PFS og OS basert på avsluttende analyse med en median oppfølgingstid på 20,2 måneder (variasjon: 0,3 til 53,1 måneder) for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 .

Tabell 47: Effekteresultater i KEYNOTE-355 hos pasienter med CPS ≥ 10

Endepunkt	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=220	Placebo med kjemoterapi* n=103
PFS[†]		
Antall (%) pasienter med hendelser	144 (65 %)	81 (79 %)
Hazardratio [‡] (95 % KI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-verdi [§]	0,0018	
Median i måneder (95 % KI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	155 (70 %)	84 (82 %)
Hazardratio [‡] (95 % KI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-verdi [¶]	0,0093	
Median i måneder (95 % KI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiv responsrate[†]		
ORR % (95 % KI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Komplett respons	17 %	14 %
Delvis respons	35 %	27 %
Responsvarighet[†]		
Median i måneder (variasjon)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% med varighet ≥ 6 måneder [#]	82 %	60 %
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	56 %	38 %

* Kjemoterapi: paklitaxel, nab-paklitaxel, eller gemcitabin og karboplatin

[†] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[‡] Basert på Cox-regresjonsmodel med Efrons metode («tie handling») med behandling som kovariant stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei)

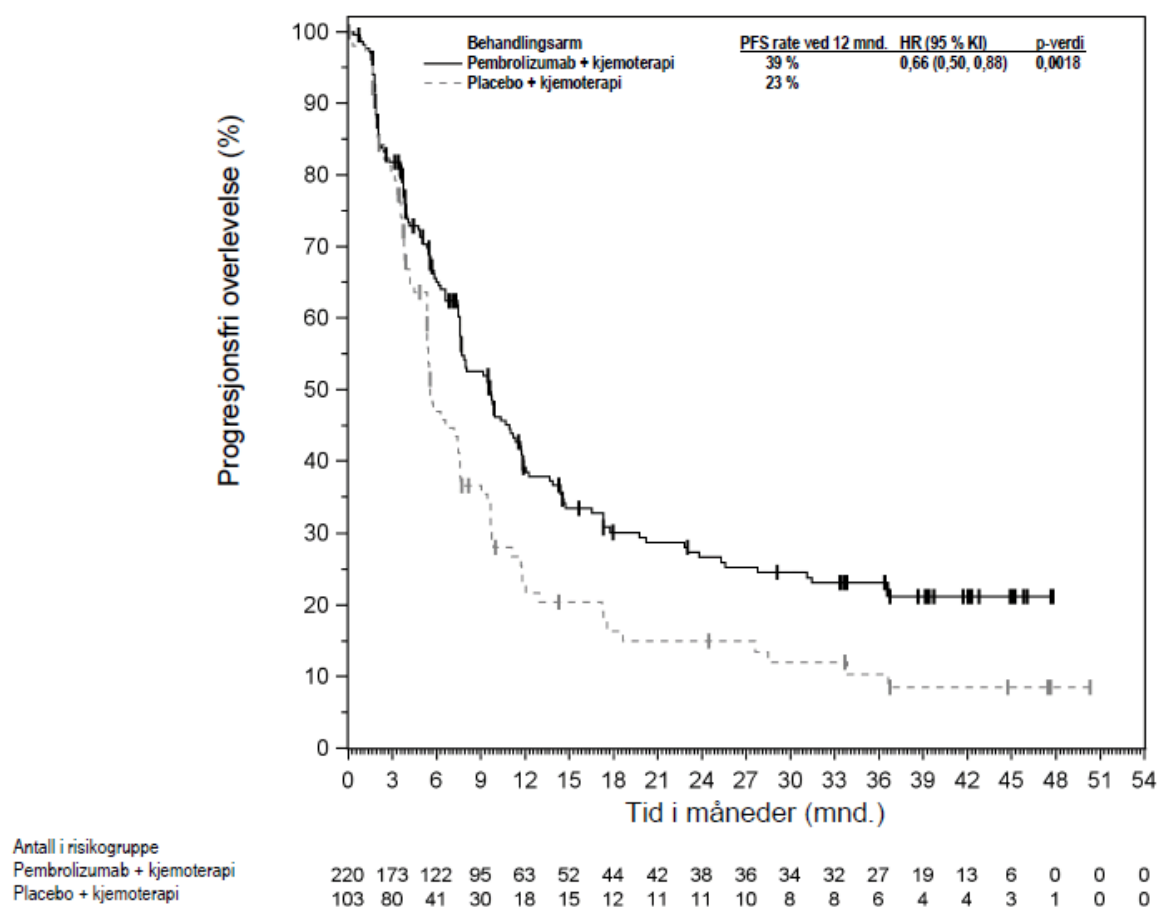
[§] Nominell p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). Ved pre-spesifisert interimanalyse av PFS (median oppfølgingstid på 19,2 måneder), statistisk signifikant forbedring ble vist for PFS som sammenlignet pembrolizumab/kjemoterapi med placebo/kjemoterapi p-verdi 0,0012

[¶] Ensidig p-verdi basert på log-rank test stratifisert ved kjemoterapi for studien (taksaner vs. gemcitabin og karboplatin) og tidligere behandling med samme klasse neoadjuvant kjemoterapi (ja vs. nei). OS-resultater oppnådde den pre-spesifiserte effektgrensen på 0,0113 for statistisk signifikans

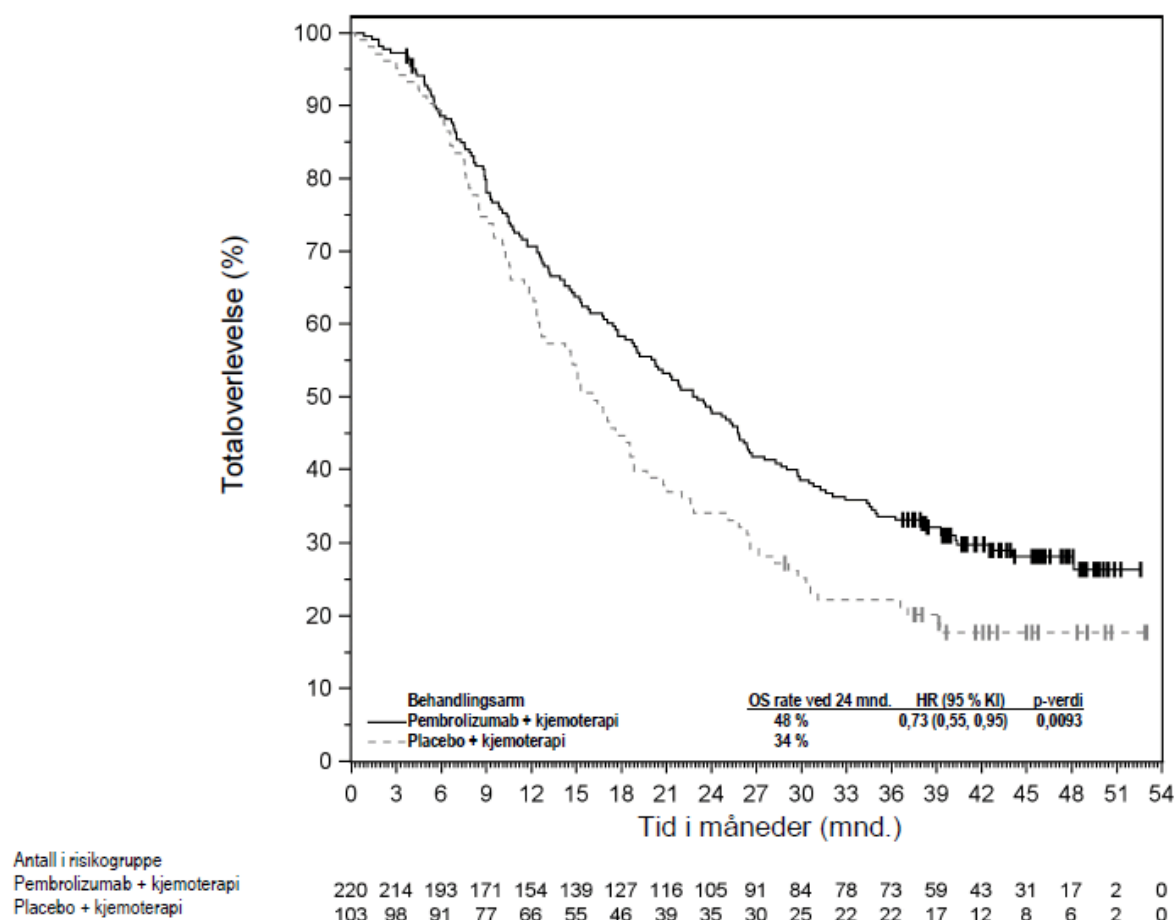
[#] Fra produktgrense (Kaplan-Meier) metode for sensurerte data

+ Angir at det ikke er noen progressiv sykdom ved siste sykdomsvurdering

Figur 44: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-355 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Figur 45: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-355 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 10)



Endometriekarsinom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med primær avansert eller tilbakevendende EC

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin ble undersøkt i KEYNOTE-868 (NRG-GY018), en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos 810 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, inkludert dem med dMMR- og pMMR-tumorer. Pasientene hadde ikke mottatt tidligere systemisk behandling eller de hadde tidligere mottatt adjuvant kjemoterapi. Pasientene som tidligere hadde mottatt adjuvant kjemoterapi kunne inkluderes dersom det kjemoterapifrie intervallet var på minst 12 måneder. Pasienter med endometriesarkom, inkludert karsinosarkom, pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomiseringen var stratifisert iht. MMR-status, ECOG PS (0 eller 1 vs. 2) og tidligere adjuvant kjemoterapi. Pasientene ble randomisert (1:1) til én av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke, paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 400 mg hver 6. uke i opptil 14 sykluser.
- Placebo hver 3. uke, paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 sykluser, etterfulgt av placebo hver 6. uke i opptil 14 sykluser.

Alle studielegemidlene ble administrert som en intravenøs infusjon på dag 1 av hver behandlingssyklus. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 20 sykluser (opptil ca. 24 måneder). Pasienter med målbar sykdom som hadde RECIST-definert stabil sykdom eller delvis respons ved fullført syklus 6, fikk fortsette å motta paklitaksel og karboplatin sammen med pembrolizumab eller placebo i opptil 10 sykluser som bestemt

av utprøver. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke i de første 9 månedene og deretter hver 12. uke.

Blant de 810 randomiserte pasientene hadde 222 (27 %) dMMR-tumorstatus og 588 (73 %) hadde pMMR-tumorstatus.

Karakteristikker for dMMR-populasjonen var: median alder 66 år (variasjon: 37 til 86), 55 % var 65 år eller eldre, 79 % hvite, 9 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 3 % asiatiske, 5 % spansk- eller latinoættede, 64 % hadde ECOG PS 0, 33 % hadde ECOG PS 1 og 3 % hadde ECOG PS 2, 61 % hadde tilbakevendende sykdom og 39 % hadde primær eller vedvarende sykdom, 5 % hadde mottatt tidligere adjuvant kjemoterapi og 43 % hadde tidligere fått strålebehandling. Histologiske undergrupper var endometrioid karsinom (24 % grad 1, 43 % grad 2 og 14 % grad 3), uspesifikt adenokarsinom (11 %) og andre (8 % inkludert dedifferensiert/udifferensiert, serøs og blandet epitelial).

Karakteristikker for pMMR-populasjonen var: median alder 66 år (variasjon: 29 til 94), 54 % var 65 år eller eldre, 72 % hvite, 16 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 5 % asiatiske, 6 % spansk- eller latinoættede, 67 % hadde ECOG PS 0, 30 % hadde ECOG PS 1 og 3 % hadde ECOG PS 2, 56 % hadde tilbakevendende sykdom og 44 % hadde primær eller vedvarende sykdom, 26 % hadde fått tidligere adjuvant kjemoterapi og 41 % hadde tidligere fått strålebehandling. Histologiske undergrupper var endometrioid karsinom (17 % grad 1, 19 % grad 2 og 16 % grad 3), serøs (26 %), uspesifikt adenokarsinom (10 %), klarcellet karsinom (7 %) og andre (5 % inkludert blandet epitelial og dedifferensiert/udifferensiert).

Det primære effektmålet var PFS som vurdert av utprøver ved bruk av RECIST 1.1 i dMMR- og pMMR-populasjonene. Sekundære effektmål inkluderte OS, ORR og responsvarighet i dMMR- og pMMR-populasjonene. Studien viste statistisk signifikant forbedring i PFS hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi i både dMMR- og pMMR-populasjonene. Median oppfølgingstid var henholdsvis 13,6 måneder (variasjon: 0,6 til 39,4 måneder) og 8,7 måneder (variasjon: 0,1 til 37,2 måneder) i dMMR- og pMMR-populasjonene. Det ble ikke gjort formell korreksjon for multippel-testing ved vurdering av OS-ende punkt. OS-resultatene var ikke modne. Effekresultater etter MMR-status er oppsummert i tabell 48. Kaplan-Meier-kurver for PFS etter MMR-status er vist i henholdsvis figur 46 og 47.

Tabell 48: Effekteresultater i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endepunkt	dMMR-populasjon		pMMR-populasjon	
	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=110	Placebo med kjemoterapi* n=112	Pembrolizumab med kjemoterapi* n=294	Placebo med kjemoterapi* n=294
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelse	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (30,7; ikke nådd)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-verdi [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Antall (%) pasienter med hendelse	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd; ikke nådd)	28,0 (21,4; ikke nådd)	27,4 (19,5; ikke nådd)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiv responsrate				
Antall pasienter med målbar sykdom ved baseline	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (95 % KI)	78 % (68; 86)	69 % (59; 79)	61 % (55; 68)	51 % (45; 58)
Responsvarighet				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

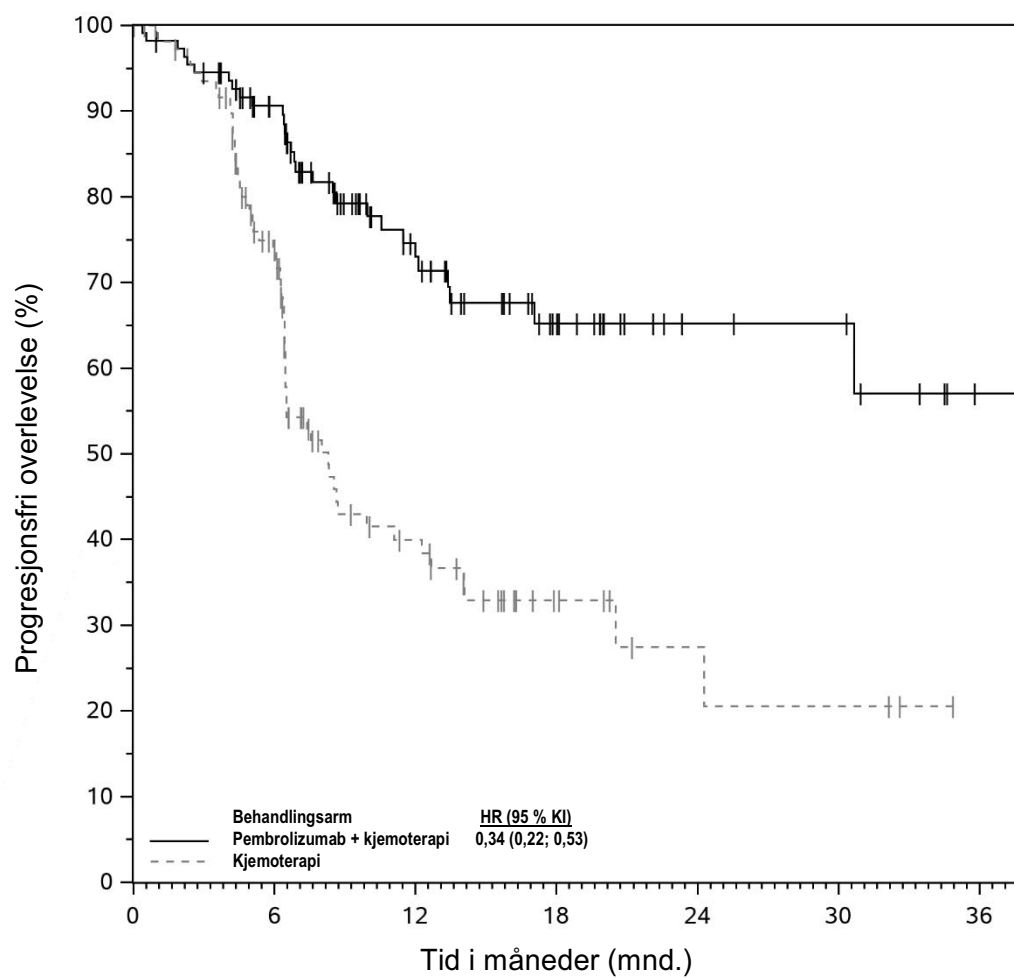
* Kjemoterapi (paklitaxel og karboplatin)

[†] Basert på stratifisert Cox proportional hazard-modell

[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test (sammenlignet med en alfa grenseverdi på 0,00207 for dMMR og 0,00116 for pMMR)

[¶] Respons: Beste objektive respons som bekreftet fullstendig respons eller delvis respons

Figur 46: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-868 (NRG-GY018) i dMMR-populasjonen

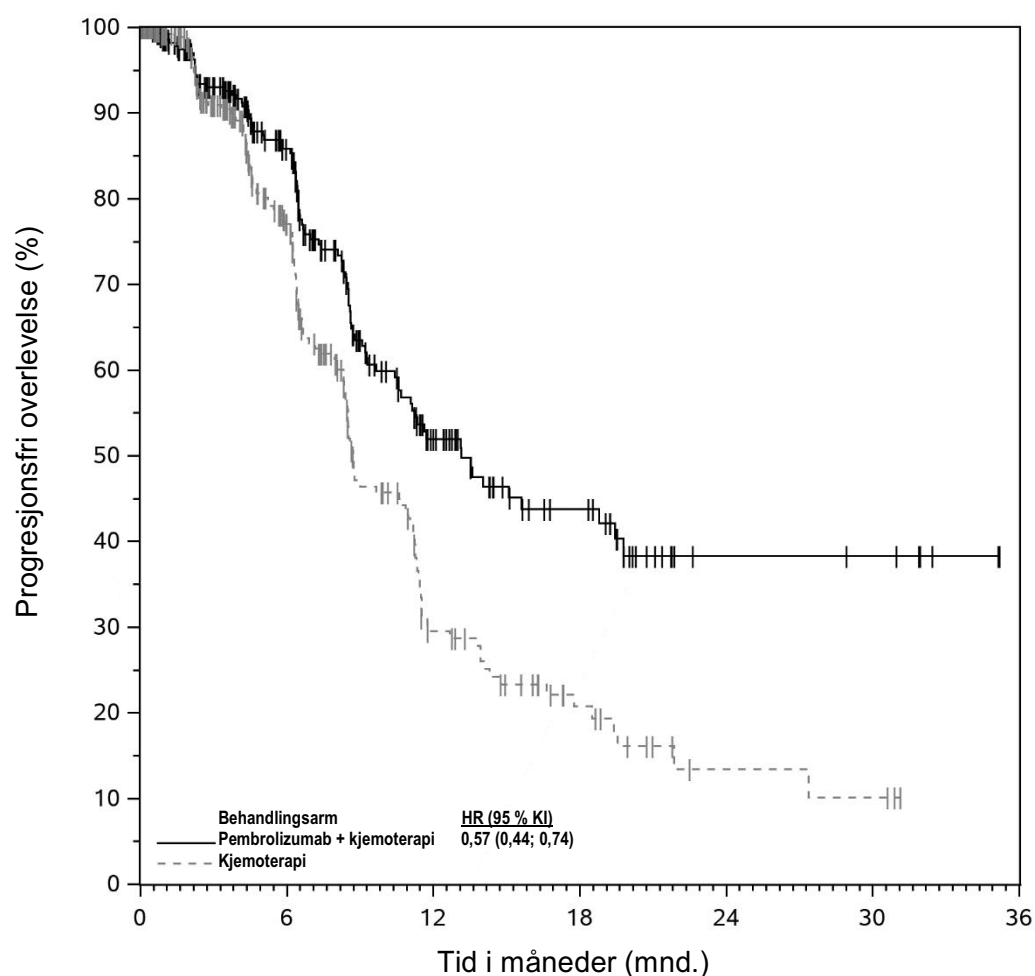


Antall i risikogruppe

Pembrolizumab + kjemoterapi
 Kjemoterapi

110	85	45	24	10	9	2
112	69	25	9	4	3	0

Figur 47: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-868 (NRG-GY018) i pMMR-populasjonen



Antall i risikogruppe

Pembrolizumab + kjemoterapi	294	162	57	29	7	6	0
Kjemoterapi	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med avansert EC tidligere behandlet med systemisk kjemoterapi

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib ble undersøkt i KEYNOTE-775, en randomisert, multisenter, åpen, aktiv kontrollert studie utført hos pasienter med avansert EC, som tidligere hadde fått minst én behandling med platinabasert kjemoterapi, inkludert neoadjuvant eller adjuvant. Studiedeltagere kan ha mottatt opptil to platinabaserte behandlinger totalt, så lenge én ble gitt neoadjuvant eller adjuvant. Studien ekskluderte pasienter med endometriesarkom, karsinosarkom, eksisterende grad ≥ 3 fistel, ukontrollert BP ($> 150/90$ mmHg), signifikant kardiovaskulær svekkelse eller hendelse i løpet av de siste 12 månedene, eller pasienter som hadde aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen var stratifisert med MMR status (dMMR eller pMMR [mismatch repair proficient]) ved å bruke en validert IHC test. pMMR ble ytterligere stratifisert av ECOG-funksjonstilstand, geografisk region og tidligere bekkenstråling.

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig.
- utprøvers valg som består av enten doksorubicin 60 mg/m^2 hver 3. uke, eller paklitaksel 80 mg/m^2 ukentlig, 3 uker på/1 uke av.

Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte inntil RECIST v1.1 definerte sykdomsprogresjon verifisert av BICR, uakseptabel toksisitet eller for pembrolizumab et maksimum på 24 måneder.

Administrering av studiebehandling var tillatt utover RECIST-definerte sykdomsprogresjon dersom pasienten ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte og at behandlingen ble tolerert. Totalt 121/411 (29 %) av pembrolizumab og lenvatinib-behandlede pasienter fikk fortsatt studiebehandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon. Median varighet av behandlingen etter progresjon var 2,8 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 8. uke.

Totalt 827 pasienter var inkludert og randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib (n=411) eller utprøvers valg med doksorubicin (n=306) eller paklitaksel (n=110).

Baselinekarakteristikkene av disse pasientene var: median alder 65 år (variasjon: 30 til 86), 50 % 65 år eller eldre, 61 % hvite, 21 % asiatiske, og 4 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, ECOG PS på 0 (59 %) eller 1 (41 %), og 84 % med pMMR-tumorstatus og 16 % med dMMR-tumorstatus. De histologiske undergruppene var endometrioid karsinom (60 %), serøs (26 %), klarcellet karsinom (6 %), blandet (5 %), og andre (3 %). Alle 827 av disse pasientene fikk tidligere systemisk behandling for EC: 69 % hadde én, 28 % hadde to og 3 % hadde tre eller flere tidligere systemiske behandlinger. 37 % av pasientene fikk bare tidligere neoadjuvant- eller adjuvant behandling.

De primære effektmålene var OS og PFS (som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål inkluderte ORR, som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen, med median oppfølgingstid på 11,4 måneder (variasjon: 0,3 til 26,9 måneder), viste studien statistisk signifikant forbedring i OS og PFS. Den pre-spesifiserte avsluttende OS-analysen med omtrent 16 måneders ytterligere oppfølgingsvarighet fra interimanalysen (total median oppfølgingstid på 14,7 måneder [variasjon: 0,3 til 43,0 måneder]) ble utført uten justering for multiplisitet. Effekresultater fra MMR-subgrupper var i samsvar med de samlede studieresultatene. PFS-, ORR- og responsvarighetresultatene ved interimanalysen, og OS-resultatene ved avsluttende analyse er oppsummert i tabell 49. Kaplan-Meier-kurver for avsluttende OS- og interim PFS-analyser er vist i henholdsvis figur 48 og 49.

Tabell 49: Effekresultater i KEYNOTE-775

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke med lenvatinib n=411	Kjemoterapi* n=416
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i måneder (95 % KI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Antall (%) pasienter med hendelser	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate[§]		
ORR [§] % (95 % KI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Komplett respons	7 %	3 %
Delvis respons	25 %	12 %
p-verdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighet[§]		
Median i måneder [#] (variasjon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicin eller paklitaksel

[†] Basert på stratifisert Cox regresjonsmodell

[‡] Ensidig nominell p-verdi for avsluttende analyse basert på stratifisert log-rank test. Ved den prespesifiserte interimanalysen av OS med median oppfølgingstid på 11,4 måneder (variasjon: 0,3 til 26,9 måneder), ble statistisk signifikant forbedring oppnådd for OS ved å sammenligne kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib med kjemoterapi (HR: 0,62 [95 % KI: 0,51; 0,75] p-verdi < 0,0001)

[§] Ved prespesifisert interimanalyse

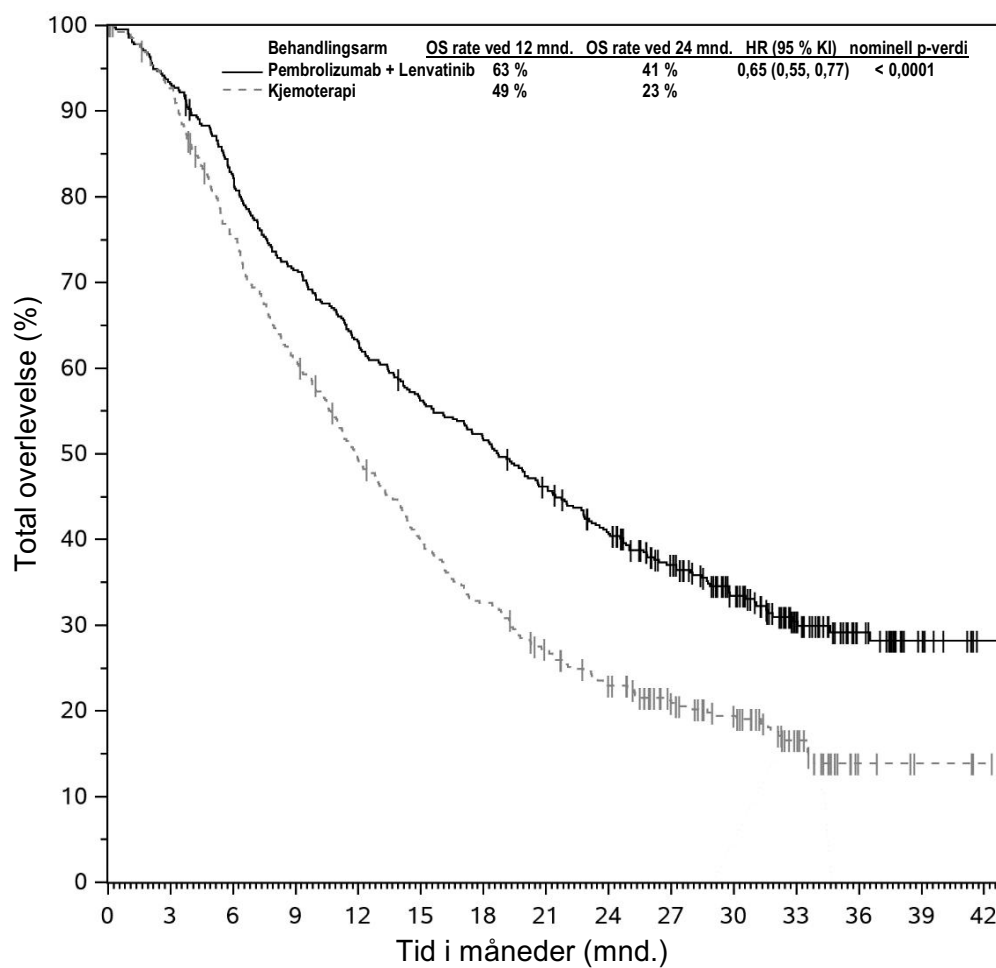
[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons som bekreftet fullstendig respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen- og Nurminen-metoden stratifisert av MMR-status, ECOG-funksjonstilstand, geografisk region og tidligere bekkenstråling

[#] Basert på Kaplan-Meier estimering

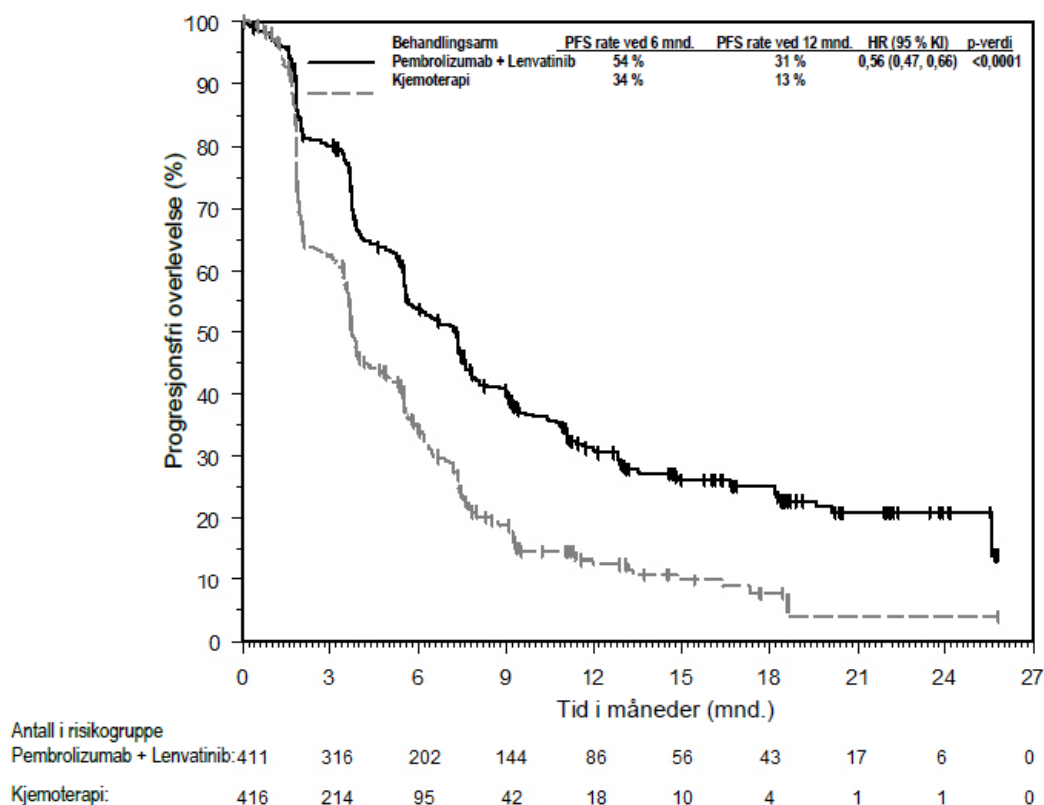
Figur 48: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-775 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 49: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-775 («intent to treat»-populasjon)



Livmorhalskreft

KEYNOTE-A18: Kontrollert studie av kombinasjonsbehandling med CRT hos pasienter med lokalavansert livmorhalskreft

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med cisplatin og ekstern strålebehandling (EBRT) etterfulgt av brakyterapi (BT) ble undersøkt i KEYNOTE-A18, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie som inkluderte 1 060 pasienter med lokalavansert livmorhalskreft som ikke tidligere hadde gjennomgått definitiv kirurgi, stråling eller systemisk behandling for livmorhalskreft. Det var 601 pasienter med FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 stadium III – IVA (tumor involverer den ytre delen av vagina med eller uten utbredelse til bekkenveggen eller hydronefroser/ikke-fungerende nyre eller som har spredd seg til tilstøtende organer i bekkenet) med enten lymfeknutepositiv- eller lymfeknutenegativ sykdom og 459 pasienter med FIGO 2014 stadium IB2 – IIB (tumorlesjoner > 4 cm eller klinisk synlige lesjoner som har spredd seg utenfor uterus, men ikke til bekkenveggen eller den ytre tredjedelen av vagina) med lymfeknute-positiv sykdom. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter planlagt type EBRT (intensitetsmodulert stråleterapi [IMRT] eller intensitetsmodulert buebehandling [VMAT] vs. ikke-IMRT og ikke-VMAT), stadium ved screening av livmorhalskreft (FIGO 2014 stadium IB2 – IIB vs. stadium III – IVA) og planlagt total strålingsdose ([EBRT + BT-dose] på < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy per ekvivalent dose [EQD2]). Pasientene ble randomisert (1:1) til én av to behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40 mg/m² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), etterfulgt av pembrolizumab 400 mg intravenøst hver 6. uke (15 sykluser).
- Placebo intravenøst hver 3. uke (5 sykluser) med konkomitant cisplatin 40 mg/m² intravenøst ukentlig (5 sykluser, en valgfri sjette infusjon kunne administreres i henhold til

lokal praksis) og strålebehandling (EBRT etterfulgt av BT), etterfulgt av placebo intravenøst hver 6. uke (15 sykluser).

Behandlingen fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 12. uke de første to årene, hver 24. uke i år 3 og deretter årlig.

Baselinekarakteristikkene blant de 601 pasientene med FIGO 2014 stadium III – IVA inkludert i KEYNOTE-A18 var: median alder 51 år (variasjon: 22 til 87), 16 % var 65 år eller eldre, 36 % hvite, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 34 % asiatiske, 38 % spansk- eller latinoættede, 68 % hadde ECOG funksjonsstatus 0 og 32 % hadde ECOG funksjonsstatus 1, 93 % med CPS $\geq$ 1, 71 % hadde positive bekken- og/eller positive paraaortale lymfeknute(r), 29 % hadde hverken positive bekken- eller paraaortale lymfeknute(r), 86 % IMRT eller VMAT EBRT, 90 % $\geq$ 70 Gy (EQD2). Åttifire prosent hadde plateepitelkarsinom og 16 % hadde ikke-plateepitel histologi.

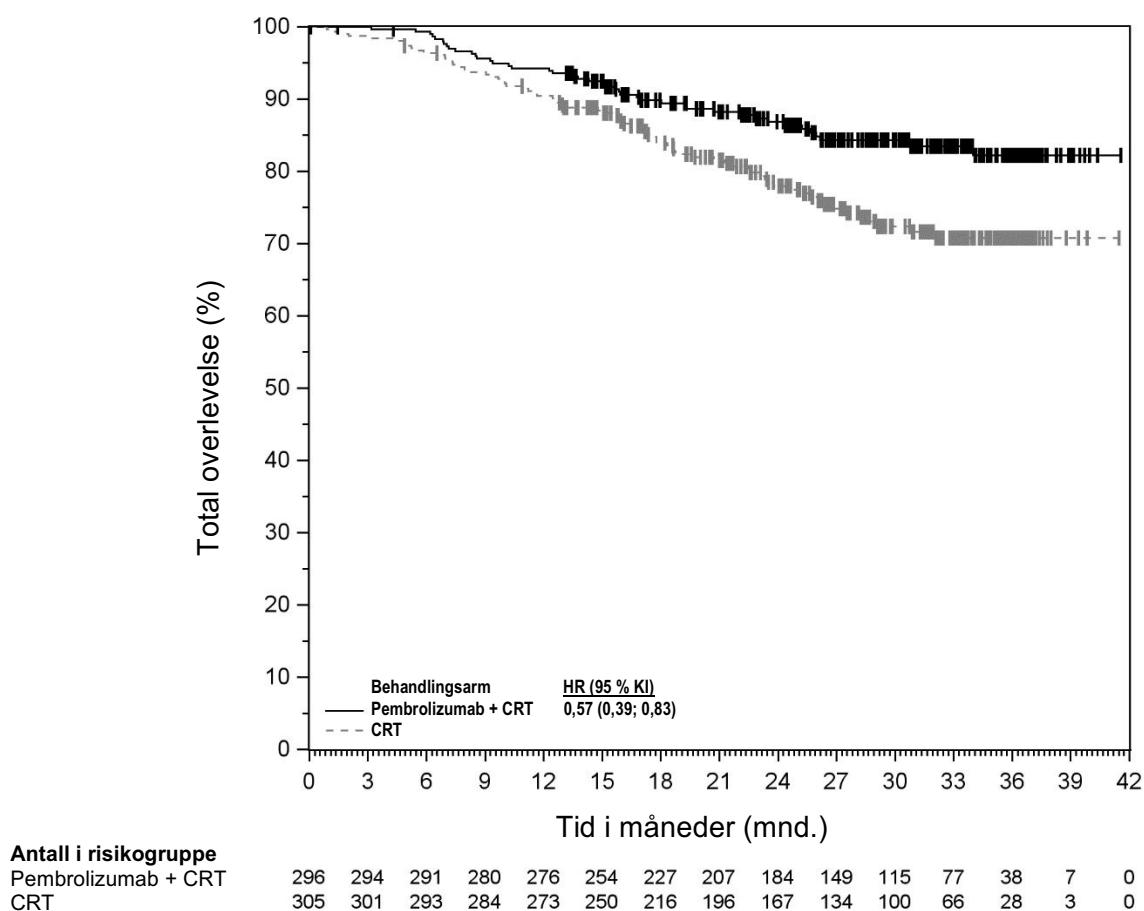
De primære effektmålene var PFS (som vurdert av utprøver iht. RECIST v1.1 eller histopatologisk bekreftet) og OS. Studien viste statistisk signifikante forbedringer i PFS [0,70 (95 % KI 0,55; 0,89; p-verdi 0,0020)] fra den første pre-spesifiserte interimanalysen og OS [0,67 (95 % KI 0,50; 0,90; p-verdi 0,0040)] fra den andre pre-spesifiserte interimanalysen i den totale populasjonen hos pasienter randomisert til pembrolizumab sammen med CRT sammenlignet med placebo sammen med CRT. Tabell 50 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den andre pre-spesifiserte interimanalysen hos pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA-sykdom med en median oppfølgingstid på 26,6 måneder (variasjon: 0,9 til 41,7 måneder). Kaplan-Meier-kurvene for pasienter med FIGO 2014 stadium III – IVA-sykdom for OS og PFS basert på denne analysen er vist i henholdsvis figur 50 og 51.

Tabell 50: Effekresultater i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA

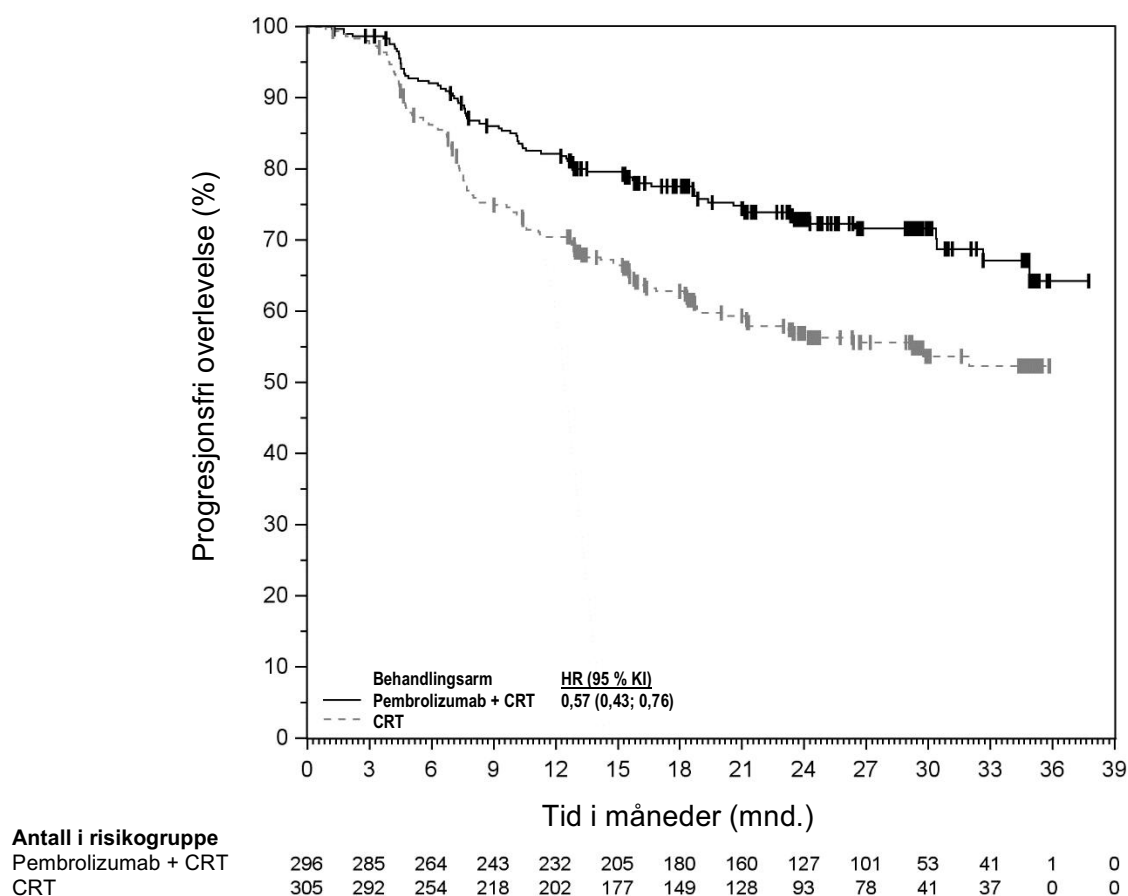
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke og 400 mg hver 6. uke sammen med CRT n=296	Placebo sammen med CRT n=305
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	43 (15 %)	73 (24 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS vurdert av utprøver		
Antall (%) pasienter med hendelse	79 (27 %)	125 (41 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (ikke nådd, ikke nådd)	Ikke nådd (26,3; ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Basert på ustratifisert Cox proportional hazard-modell
CRT = Kjemoradioterapi

Figur 50: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA



Figur 51: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for pasienter med livmorhalskreft, FIGO 2014 stadium III – IVA



KEYNOTE-826: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin, med eller uten bevacizumab ble undersøkt i KEYNOTE-826, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 617 pasienter med vedvarende, tilbakevendende eller førstelinje metastatisk livmorhalskreft uten tidligere kjemoterapibehandling unntatt ved konkomitant bruk som radio-sensibiliseringsmiddel. Pasienter ble inkludert uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter metastatisk status ved initiell diagnose, utprøvers valg om bruk av bevacizumab og PD-L1-status (CPS < 1 vs. CPS 1 til < 10 vs. CPS ≥ 10). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av de to behandlingsgruppene:

- Behandlingsgruppe 1: Pembrolizumab 200 mg pluss kjemoterapi med eller uten bevacizumab
- Behandlingsgruppe 2: Placebo pluss kjemoterapi med eller uten bevacizumab

Utprøver valgte en av følgende fire behandlingsregimer før randomisering:

1. Paklitaksel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paklitaksel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

All studiemedisin ble administrert som intravenøs infusjon. All studiebehandling ble administrert på

dag 1 av hver 3-ukers behandlingssyklus. Cisplatin kunne bli gitt på dag 2 av hver 3-ukers behandlingssyklus. Bruk av bevacizumab var opp til utprøver å bestemme før randomisering. Behandling med pembrolizumab pågikk inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og utprøver anså at pasienten fortsatt hadde klinisk effekt. Vurdering av tumorstatus ble utført i uke 9 og så hver 9. uke det første året, deretter hver 12. uke.

Av de 617 pasientene som var inkludert i studien hadde 548 pasienter (89 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Blant disse 548 pasientene med tumorer som uttrykte PD-L1, ble 273 pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab, og 275 pasienter ble randomisert til placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Baselinekarakteristikkene til disse 548 pasientene var: median alder 51 år (variasjon: 22 til 82), 16 % 65 år eller eldre, 59 % hvite, 18 % asiatiske, 1 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 37 % spansk- eller latinoættede, henholdsvis 56 % og 43 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 eller 1, 63 % fikk bevacizumab som studiebehandling, 21 % hadde adenokarsinom og 5 % hadde adenoskvamøst histologi. Av pasientene med vedvarende eller tilbakevendende sykdom med eller uten fjernmetastaser hadde 39 % tidligere kun fått radiokjemoterapi og 17 % hadde tidligere fått radiokjemoterapi pluss kirurgi.

De primære effektmålene var OS og PFS vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. Ved en pre-spesifisert interimanalyse viste studien statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,64; 95 % KI 0,50, 0,81; p-verdi = 0,0001) og PFS (HR 0,62; 95 % KI 0,50, 0,77; p-verdi < 0,0001) for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten bevacizumab. Studien viste også statistisk signifikante forbedringer i OS og PFS i den totale populasjonen. Tabell 51 oppsummerer de viktigste effektmålene for pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-826 ved den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 21,3 måneder. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS basert på den avsluttende analysen er vist i figurene 52 og 53.

Tabell 51: Effekteresultater i KEYNOTE-826 for pasienter med PD-L1 uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke pluss kjemoterapi* med eller uten bevacizumab n=273	Placebo pluss kjemoterapi* med eller uten bevacizumab n=275
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	153 (56 %)	201 (73 %)
Median i måneder (95 % KI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	171 (63 %)	220 (80 %)
Median i måneder (95 % KI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [¶] % (95 % KI)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
Komplett respons	26 %	15 %
Delvis respons	43 %	36 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	56	45
% med varighet ≥ 24 måneder [#]	48	30

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin)

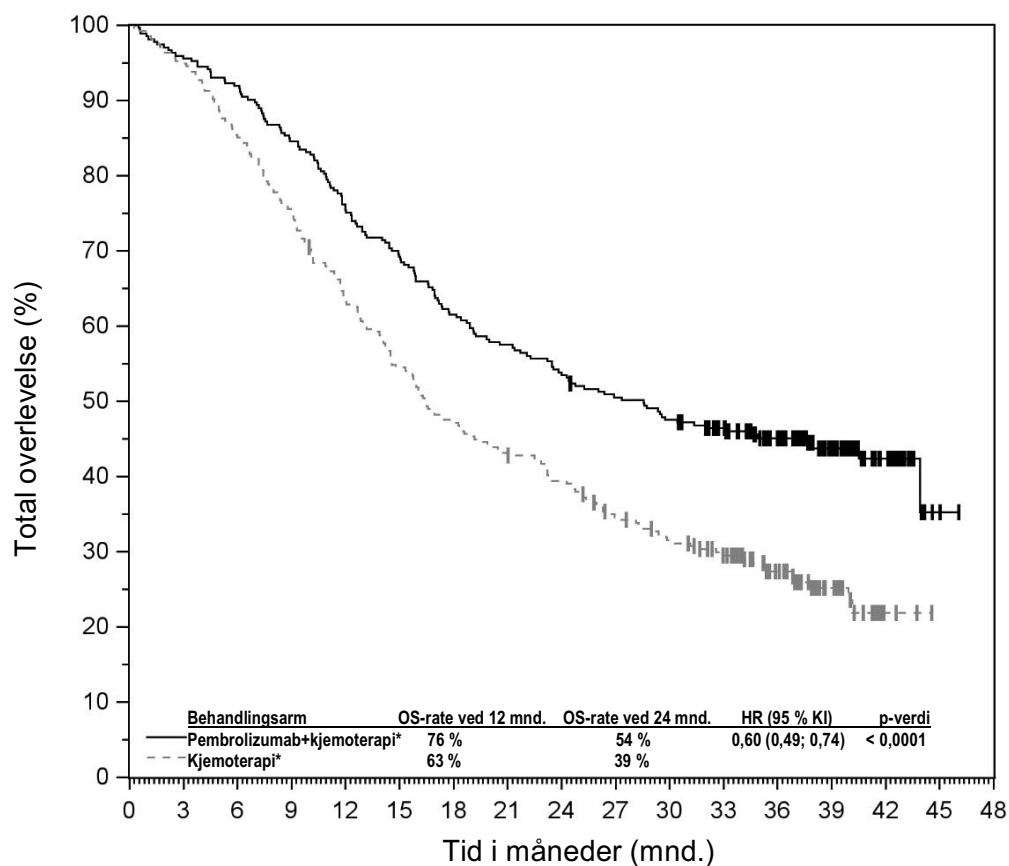
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Nominell p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[¶] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 52: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-826 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)

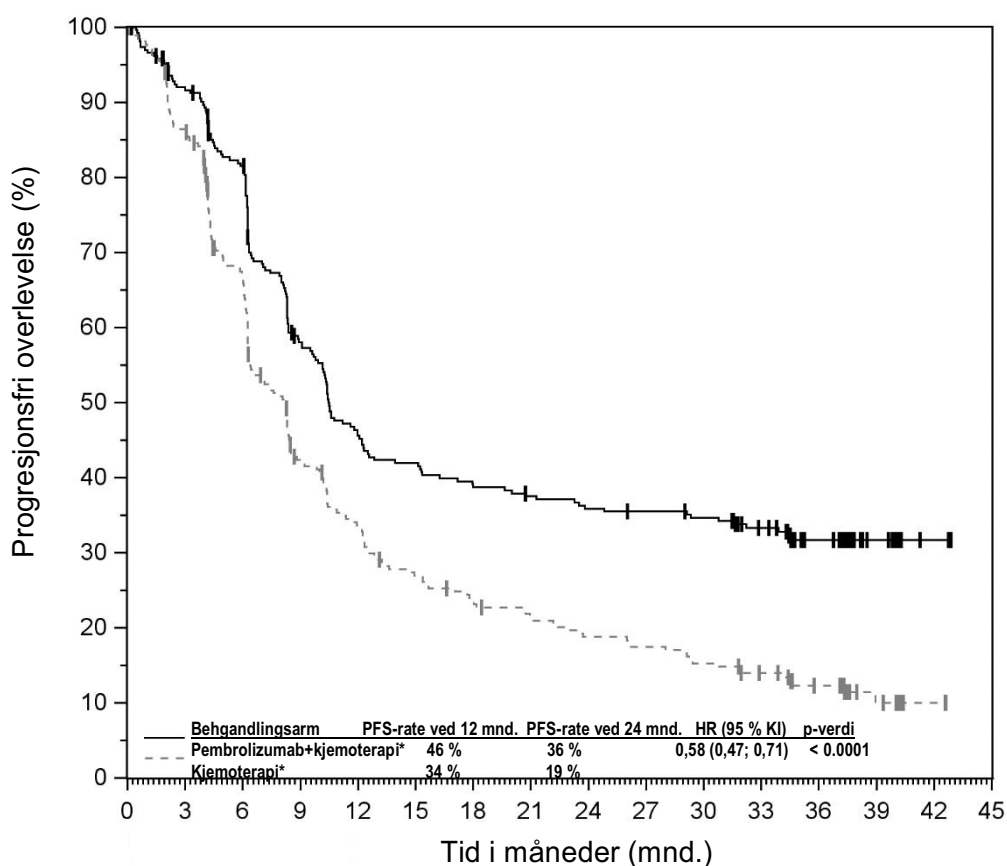


Antall i risikogruppe

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

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin) med eller uten bevacizumab

Figur 53: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-826 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



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

* Kjemoterapi (paklitaksel og cisplatin eller paklitaksel og karboplatin) med eller uten bevacizumab

Gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom

KEYNOTE-811: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab pluss fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-811, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 698 pasienter med HER-2 positiv avansert gastrisk eller GEJ adenokarsinom uavhengig av status av PD-L1-uttrykk, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for metastatisk sykdom. Pasienter med en autoimmun sykdom som trengte systemisk behandling innen 2 år etter behandling eller med en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon ble ekskludert.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1 eller < 1), kjemoterapieregime (5-FU pluss cisplatin [FP] eller kapecitabin pluss oksaliplatin [CAPOX]), og geografisk region (Europa/Israel/Nord-Amerika/Australia, Asia og «resten av verden»). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; all studiemedisin utenom oral kapecitabin ble administrert som en intravenøs infusjon for hver 3-ukers behandlingssyklus:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser, etterfulgt av utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² i opptil 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX). Pembrolizumab ble administrert før trastuzumab og kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusjon og 6 mg/kg i påfølgende sykluser, etterfulgt av utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² i opptil

6 sykluser og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² i opptil 6-8 sykluser og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX). Placebo ble administrert før trastuzumab og kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

Behandling med pembrolizumab, trastuzumab og kjemoterapi eller placebo, trastuzumab og kjemoterapi fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke.

Blant de 698 pasientene randomisert i KEYNOTE-811 hadde 594 (85 %) tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristika ved baseline blant de 594 pasientene med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 inkluderte: median alder 63 år (variasjon: 19 til 85), 43 % 65 år eller eldre, 80 % menn, 63 % hvite, 33 % asiatiske og 0,7 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 42 % med ECOG PS 0 og 58 % med ECOG PS 1. Nittiåtte prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom (stadium IV) og 2 % hadde lokalavansert inoperabel sykdom. Nittifem prosent (n=562) hadde tumorer som ikke var MSI-H, 1 % (n=8) hadde tumorer som var MSI-H og hos 4 % (n=24) var status ikke kjent. Åttifem prosent av pasientene mottok CAPOX.

De primære effektmålene var PFS basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1 og OS. De sekundære effektmålene inkluderte ORR og DoR basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den andre interimanalysen i den totale populasjonen viste studien statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,72, 95 % KI 0,60; 0,87; p-verdi 0,0002) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikant forskjell med hensyn til OS ved denne interimanalysen. Median oppfølgingstid var 15,4 måneder (variasjon: 0,3 til 41,6 måneder). En statistisk signifikant forbedring i ORR (74,4 % vs. 51,9 %, representerer 22,7 % forskjell i ORR [95 % KI 11,2; 33,7], p-verdi 0,00006) ble observert ved den første interimanalysen gjennomført på de første 264 pasientene randomisert i den totale populasjonen (133 pasienter i pembrolizumab-armen og 131 i placebo-armen).

De viktigste effektresultatene ved den andre interimanalysen for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 er oppsummert i tabell 52, og figurene 54 og 55 viser Kaplan-Meyer-kurver for PFS og OS.

Tabell 52: Effektresultater i KEYNOTE-811 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab trastuzumab og kjemoterapi n=298	Placebo trastuzumab og kjemoterapi n=296
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	199 (67 %)	215 (73 %)
Median i måneder (95 % KI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazardratio* (95 % KI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-verdi†	0,0001	
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	167 (56 %)	183 (62 %)
Median i måneder (95 % KI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazardratio* (95 % KI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-verdi†	0,0143	
Objektiv responsrate		
ORR‡% (95 % KI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Komplett respons	14 %	10 %
Delvis respons	59 %	49 %
p-verdi#	0,00008	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% med varighet $\geq$ 6 måneder¶	75 %	67 %
% med varighet $\geq$ 12 måneder¶	49 %	41 %

* Basert på ustratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

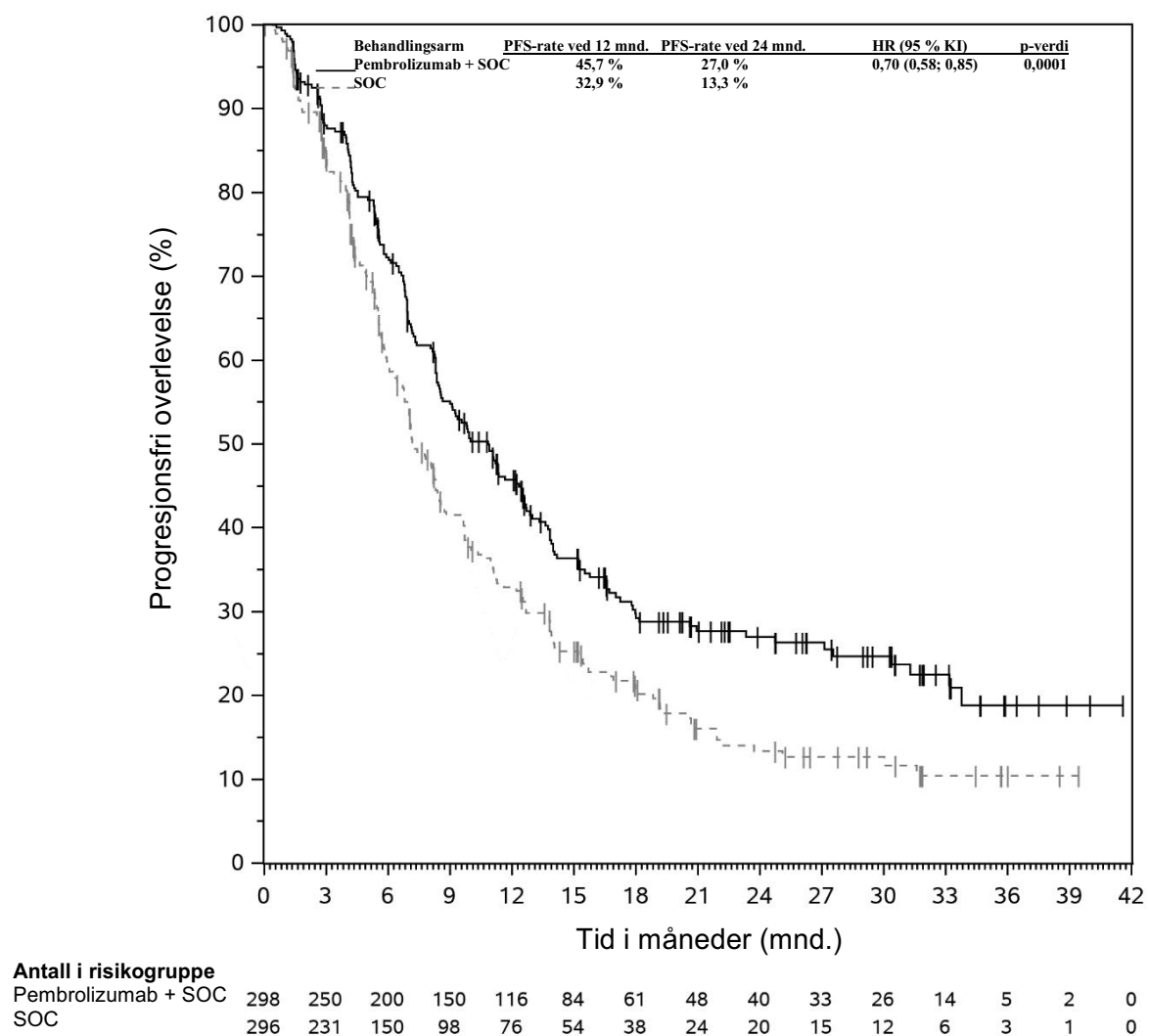
† Nominell p-verdi basert på ustratifisert log-rank test; ingen formell test ble utført på pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

‡ Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

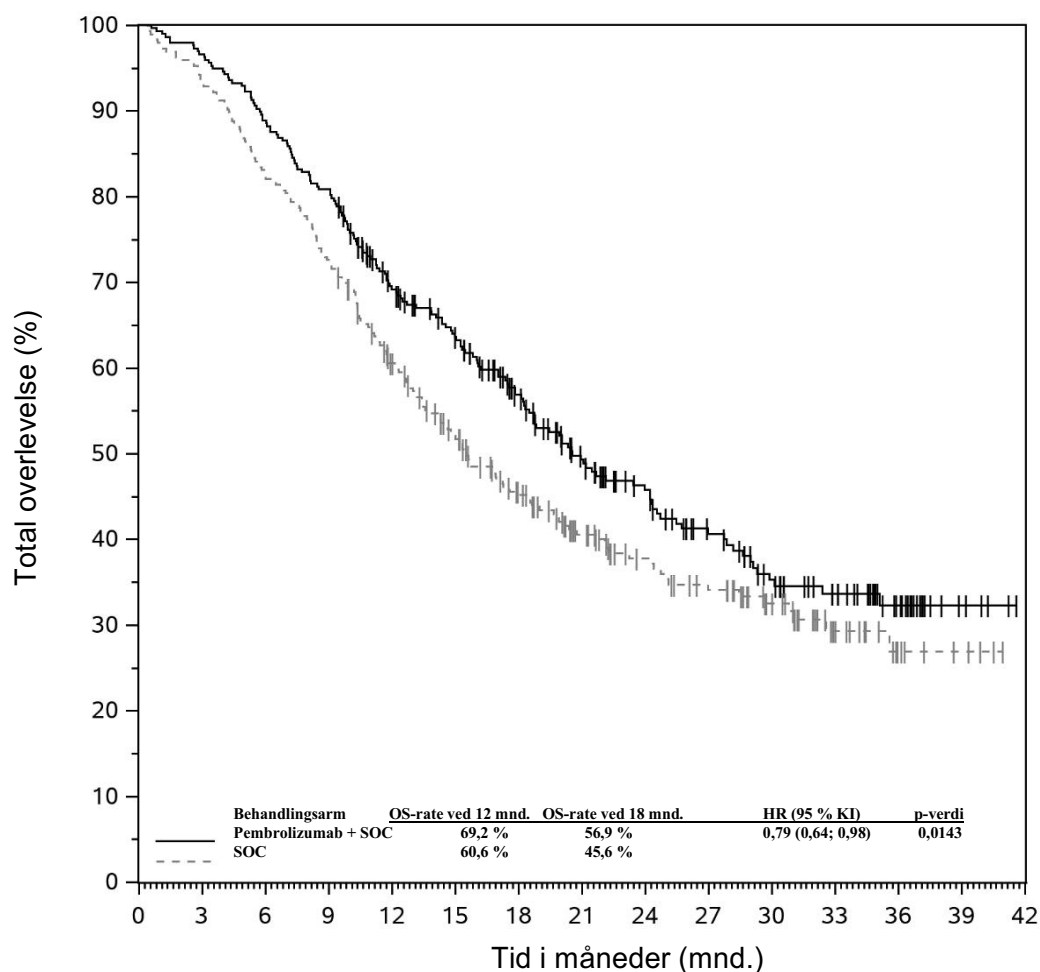
Nominell p-verdi basert på ustratifisert Miettinen og Nurminen metode; ingen formell test ble utført på pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 54: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-811 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Figur 55: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-811 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



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

KEYNOTE-859: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk HER-2 negativ gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-859, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 1 579 pasienter med HER-2 negativ avansert gastrisk eller GEJ adenokarsinom uavhengig av status av PD-L1-uttrykk, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for metastatisk sykdom. Tidligere neoadjuvant og/eller adjuvant behandling var tillatt dersom den var fullført minst 6 måneder før randomisering. Pasienter med en autoimmun sykdom som trengte systemisk behandling innen 2 år etter behandling, pasienter med en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller pasienter som tidligere hadde fått behandling med immunsjekkpunkthemmere ble ekskludert.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1 eller < 1), kjemoterapieregime (5-FU pluss cisplatin [FP] eller kapecitabin pluss oksaliplatin [CAPOX]), og geografisk region (Europa/Israel/Nord-Amerika/Australia, Asia eller «resten av verden»).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer; all studiemedisin utenom oral kapecitabin ble administrert som en intravenøs infusjon for hver 3-ukers behandlingssyklus:

- Pembrolizumab 200 mg, utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX) i opptil 35 sykluser. Varighet av

behandling med cisplatin eller oksaliplatin kunne begrenses til 6 sykluser i henhold til nasjonale retningslinjer. Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

- Placebo, utprøvers valg av kombinert kjemoterapi av cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dager (FP) eller oksaliplatin 130 mg/m² og kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager (CAPOX) i opptil 35 sykluser. Varighet av behandling med cisplatin eller oksaliplatin kunne begrenses til 6 sykluser i henhold til nasjonale retningslinjer. Placebo ble administrert før kjemoterapi på dag 1 av hver syklus.

Behandling med pembrolizumab og kjemoterapi eller placebo og kjemoterapi fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke.

Blant de 1 579 pasientene i KEYNOTE-859 hadde 1 235 (78 %) tumor som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit. Karakteristika ved baseline blant de 1 235 pasientene med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 inkluderte: median alder 62 år (variasjon: 24 til 86), 40 % 65 år eller eldre, 70,4 % menn, 55,5 % hvite, 33,1 % asiatiske, 36,5 % med ECOG PS 0 og 63,5 % med ECOG PS 1. Nittiseks prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom (stadium IV) og 4 % hadde lokalavansert inoperabel sykdom. Fem prosent (n=66) hadde tumorer som var MSI-H. Åttiseks prosent av pasientene mottok CAPOX.

Det primære effektmålet var OS. Ytterligere sekundære effektmål inkluderte PFS, ORR og DoR basert på BICR ved bruk av RECIST 1.1.

I den totale populasjonen viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,78; 95 % KI 0,70, 0,87; p-verdi < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95 % KI 0,67, 0,85; p-verdi < 0,0001) og ORR (51 % [95 % KI 47,7, 54,8] vs, 42 % [95 % KI 38,5, 45,5]; p-verdi 0,00009) hos pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Median oppfølgingstid var 12 måneder (variasjon: 0,1 til 45,9 måneder). Tabell 53 oppsummerer de viktigste effektresultatene for den pre-spesifiserte subgruppen av pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 og figurene 56 og 57 viser Kaplan-Meyer-kurver for OS og PFS.

Tabell 53: Effekteresultater i KEYNOTE-859 for pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi n=618	Placebo fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi n=617
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	464 (75 %)	526 (85 %)
Median i måneder* (95 % KI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	443 (72 %)	483 (78 %)
Median i måneder* (95 % KI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [§] (95 % KI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Komplett respons	10 %	6 %
Delvis respons	42 %	37 %
p-verdi [¶]	0,00041	
Responsvarighet		
Median i måneder* (variasjon)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% med varighet $\geq$ 12 måneder*	41 %	26 %

* Basert på Kaplan-Meier estimering

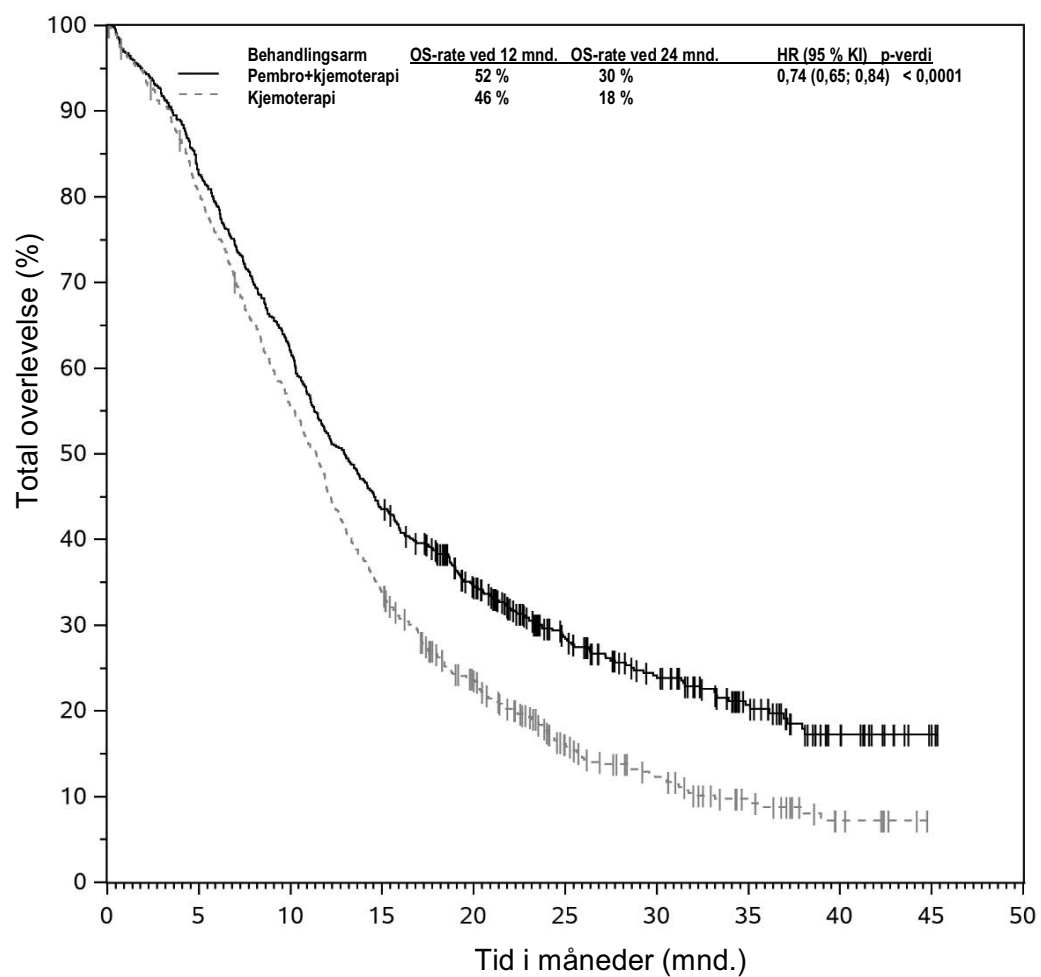
[†] Basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

[‡] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

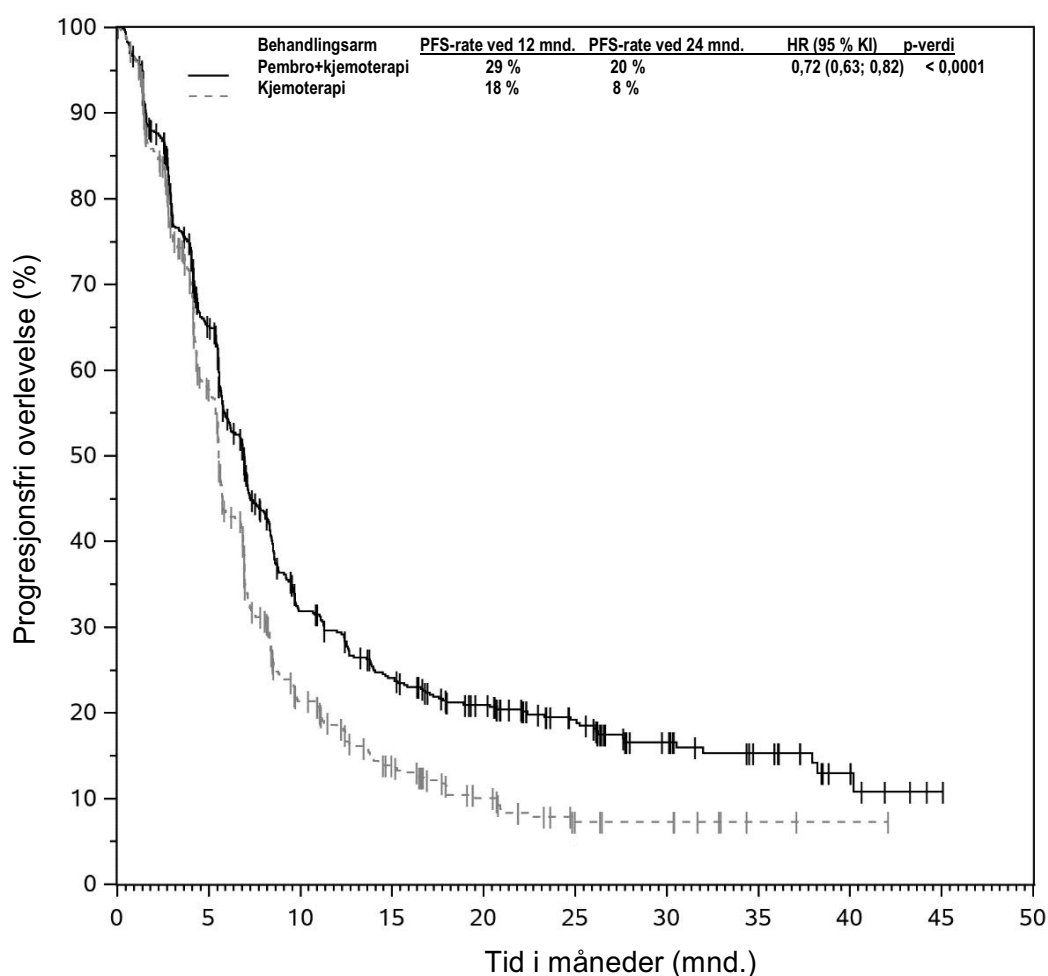
[¶] Ensidig p-verdi basert på stratifisert Miettinen og Nurminen metode

Figur 56: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-859 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS $\geq$ 1)



Antall i risikogruppe											
Pembro + kjemoterapi	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kjemoterapi	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figur 57: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-859 hos pasienter med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe											
Pembro + kjemoterapi	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kjemoterapi	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

En analyse ble utført i KEYNOTE-859 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 10 eller CPS ≥ 10 i begge armer (se tabell 54).

Tabell 54: Effekteresultater etter PD-L1 uttrykk i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling n=337	Kjemoterapi n=345	Pembrolizumab kombinasjons-behandling n=279	Kjemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]	
PFS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]	
ORR [§] (95 % KI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på ustratifisert Cox proportional hazard-modell

[†] Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på stratifisert Cox proportional hazard-modell

[§] Respons: Beste objektive respons bekreftet med komplett respons eller delvis respons

Galleveiskreft

KEYNOTE-966: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk BTC

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin ble undersøkt i KEYNOTE-966, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 1 069 pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk BTC som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling i avansert sykdomssetting. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-uttrykk i tumor. Pasienter måtte ha akseptable nivåer av bilirubin i serum ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller direkte bilirubin $\leq \text{ULN}$ for deltagere med totalt bilirubin nivå $> 1,5 \times \text{ULN}$) og enhver klinisk signifikant galleobstruksjon måtte være reversert før randomisering. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år etter behandling eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert etter geografisk region (Asia vs. ikke-Asia), lokalavansert vs. metastatisk og opprinnelsessted (galleblære, intrahepatisk eller ekstrahepatisk kolangiokarsinom).

Pasientene ble randomisert (1:1) til en av de to behandlingsgruppene:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 pluss gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uke
- Placebo på dag 1 pluss gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uke

Alle studielegemidler ble administrert via intravenøs infusjon. Behandlingen fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. For pembrolizumab fortsatte behandlingen i maksimalt 35 sykluser eller ca. 24 måneder. For cisplatin kunne behandlingen gis i maksimalt 8 sykluser og for gemcitabin kunne behandlingen fortsette utover 8 sykluser. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline og deretter hver 6. uke inntil uke 54, deretter hver 12. uke.

Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 64 år (variasjon: 23 til 85), 47 % var 65 år eller eldre, 52 % menn, 49 % hvite, 46 % asiatiske, 46 % hadde ECOG PS på 0 og 54 % hadde ECOG PS på 1, 31 % av pasientene hadde tidligere hatt hepatitt B-infeksjon og 3 % hadde tidligere hatt hepatitt C-infeksjon.

Det primære effektmålet var OS og de sekundære effektmålene var PFS, ORR og DOR som vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den avsluttende analysen viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi. Tabell 55 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 58 og 59 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS basert på den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 11,6 måneder (variasjon: 0,2 til 37,5 måneder).

Tabell 55: Effekteresultater i KEYNOTE-966

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke med gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo med gemcitabin/cisplatin n=536
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	414 (78 %)	443 (83 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazardratio* (95 % KI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-verdi†	0,0034	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	428 (80 %)	448 (84 %)
Median i måneder (95 % KI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-verdi‡	0,0171	
Objektiv responsrate		
ORR% (95 % KI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Komplett respons	2,6 %	1,7 %
Delvis respons	26,6 %	26,7 %
p-verdi ^a	0,3610	
Responsvarighet ^{§,¶}		
Median i måneder (variasjon)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% med varighet ≥ 6 måneder¶	65 %	55 %
% med varighet ≥ 12 måneder¶	38 %	27 %

* Basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard-modell

† Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test. OS-resultatene møtte det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0200

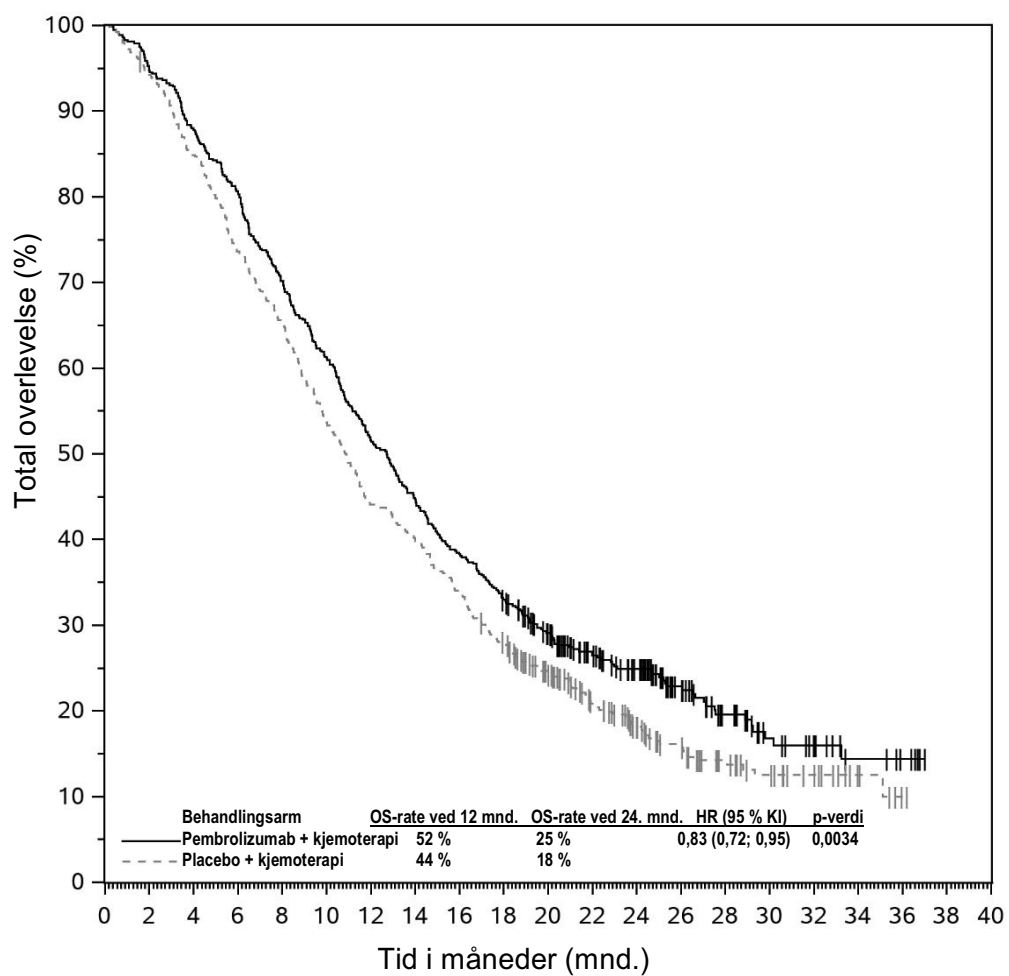
‡ Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test. PFS-resultatene møtte ikke det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0125

^α Ensidig p-verdi basert på stratifisert Miettinen og Nurminen metode. ORR-resultatene møtte ikke det pre-spesifiserte ensidige signifikansnivået på 0,0125

[§] Basert på pasienter med objektiv respons som er bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Kaplan-Meier estimat

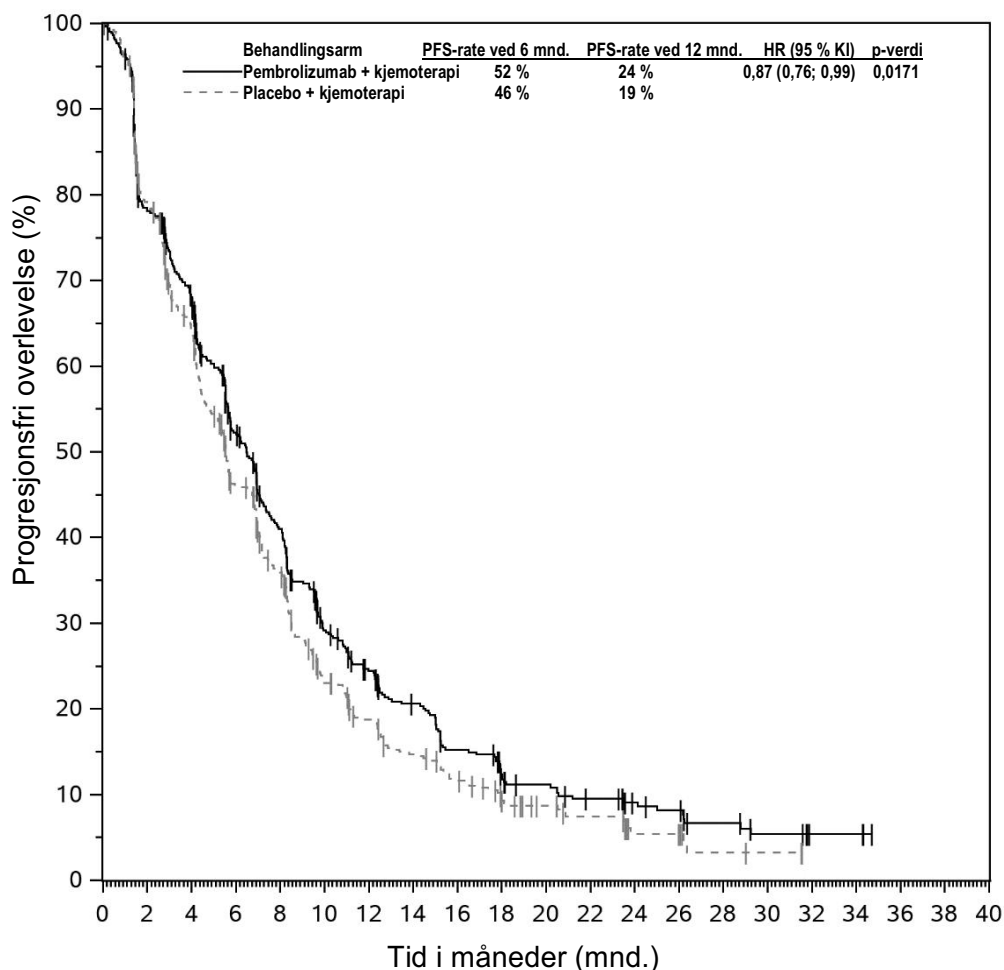
Figur 58: Kaplan-Meier kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-966 (“intent to treat”-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Figur 59: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-966 (“intent to treat”-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Eldre populasjon

Totalt sett ble det ikke observert noen forskjeller i sikkerhet mellom pasienter ≥ 75 år og yngre pasienter som fikk pembrolizumab som monoterapi. Basert på begrensede data fra pasienter ≥ 75 år, når pembrolizumab ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi, viste pembrolizumab dårligere toleranse hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre pasienter. For effektdata hos pasienter ≥ 75 år, se relevant avsnitt for hver indikasjon.

Pediatrik populasjon

Subkutan formulering

Ingen dedikerte studier av pembrolizumab injeksjonsvæske, oppløsning er utført hos pediatriske pasienter.

Intravenøs formulering

I KEYNOTE-051 fikk 161 pediatriske pasienter (62 barn i alderen 9 måneder opptil 12 år og 99 ungdommer i alderen 12 til 17 år) med avansert melanom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære, solide tumorer eller lymfom, intravenøs pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke. Alle pasientene fikk i median 4 doser pembrolizumab (variasjon: 1-35 doser), hvor 138 pasienter (85,7 %) fikk 2 eller flere doser pembrolizumab. Pasientene ble inkludert basert på primærdiagnose på tvers av 28 tumortyper. De mest vanlige tumortypene basert på histologi var Hodgkins lymfom (13,7 %), glioblastoma multiforme (9,3 %), nevroblastom (6,2 %), osteosarkom

(6,2 %) og melanom (5,6 %). Av de 161 pasientene ble 137 inkludert med solide tumorer, 22 med Hodgkins lymfom og 2 med andre lymfomer. Hos pasienter med solide tumorer og andre lymfomer var ORR 5,8 %, ingen pasienter hadde komplett respons og 8 pasienter (5,8 %) hadde delvis respons. Hos populasjonen med Hodgkins lymfom (n=22), hos pasienter i alderen 11 til 17 år, var baselinekarakteristikkene: median alder 15 år, 64 % gutter, 68 % hvite, 77 % hadde Lansky/Karnofsky-skala 90-100 og 23 % hadde skala 70-80. 86 % hadde to eller flere tidligere behandlingslinjer og 64 % hadde stadie 3 eller høyere. Hos disse pediatrike pasientene med cHL var ORR 54,5 %, vurdert ved BICR i henhold til IWG 2007-kriteriene, 1 pasient (4,5 %) hadde komplett respons og 11 pasienter (50,0 %) hadde delvis respons. ORR vurdert ved Lugano 2014-kriteriene var 63,6 %, 4 pasienter (18,2 %) hadde komplett respons og 10 pasienter (45,5 %) hadde delvis respons. Data fra kliniske studier hos ungdom med melanom er svært begrenset og ekstrapolasjon fra voksne data har blitt brukt for å fastslå effekt. Blant de 5 deltagende ungdommene med avansert melanom behandlet i KEYNOTE-051, hadde ingen av pasientene en komplett eller delvis respons, og 1 pasient hadde stabil sykdom.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pembrolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til pembrolizumab ble undersøkt hos pasienter med ulike tumortyper som fikk pembrolizumab subkutan (395 mg hver 3. uke eller 790 mg hver 6. uke) eller pembrolizumab intravenøst (400 mg hver 6. uke) som monoterapi eller kombinasjonsbehandling. Det er ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til pembrolizumab på tvers av indikasjoner og administrasjonsveier.

Steady-state-konsentrasjoner av pembrolizumab ble nådd etter 16 uker. Det systemiske akkumulasjonsforholdet var 1,6 ganger etter subkutan administrering av pembrolizumab 790 mg hver 6. uke og 2,5 ganger etter subkutan administrering av pembrolizumab 395 mg hver 3. uke.

Modellbasert eksponering for pembrolizumab etter subkutan administrering hver 6. uke var ikke-underlegen (non-inferior) intravenøs administrering hver 6. uke, med et geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) på 1,14 (96 % KI: 1,06; 1,22) for syklus 1 AUC_{0-6 uker} og 1,67 (94 % KI: 1,52; 1,84) for syklus 3 C_{trough} (dvs. steady-state).

Etter subkutan administrering var geometrisk gjennomsnittlig pembrolizumab modellbasert AUC_{0-6 uker} ved steady-state 2 798 mikrog•dag/ml for dosering hver 6. uke og for dosering hver 3. uke var pembrolizumab modellbasert AUC_{0-3 uker} 1 343 mikrog•dag/ml. Pembrolizumab C_{trough} var 39,2 mikrog/ml for dosering hver 6. uke og 49,0 mikrog/ml for dosering hver 3. uke.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av pembrolizumab er den gjennomsnittlige biotilgjengeligheten (CV %) for pembrolizumab ca. 60 % (14 %). Median tid til maksimal serumkonsentrasjon (T_{max}) for pembrolizumab er ca. 4 dager (variasjon: 1 til 35 dager). Ved steady-state er gjennomsnittlig C_{max} for pembrolizumab 99,0 mikrog/ml for subkutan pembrolizumab 790 mg hver 6. uke og 76,5 mikrog/ml for subkutan pembrolizumab 395 mg hver 3. uke.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolumet er lite (~6,0 l, CV: 20 %) og i samsvar med en begrenset ekstravaskulær distribusjon. Pembrolizumab bindes ikke på en spesifikk måte til plasmaproteiner, som forventet for et antistoff.

Biotransformasjon

Pembrolizumab blir katabolisert ved uspesifikke prosesser. Metabolisering bidrar ikke til clearance.

Eliminasjon

Pembrolizumab CL er omtrent 23 % lavere (geometrisk gjennomsnitt 195 ml/dag [CV%: 40 %]) etter å ha oppnådd maksimal endring ved steady-state sammenlignet med første dose (252 ml/dag [CV%: 37 %]). Denne nedgangen i CL med tiden vurderes ikke som klinisk betydningsfull. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for den terminale halveringstiden er 22 dager (32 %) ved steady-state.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for intravenøs pembrolizumab uttrykt ved maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) eller areal under kurven for plasmakonsentrasjon over tid (AUC) øker doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet for effekt. Steady-state-konsentrasjoner av pembrolizumab ble nådd etter 16 uker med gjentatt dosering med et regime på hver 3. uke, og systemisk akkumulasjon var 2,1 ganger. Median bunnkonsentrasjoner (C_{trough}) ved steady-state for intravenøs pembrolizumab var omtrent 22 mikrog/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 29 mikrog/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke. Median areal under kurven for konsentrasjon over tid ved steady-state over 3 uker ($AUC_{0-3\text{uker}}$) for intravenøs pembrolizumab var 794 mikrog•dag/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 1 053 mikrog•dag/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke.

Etter intravenøs administrering av 200 mg pembrolizumab hver 3. uke til pasienter med cHL, var den observerte median C_{trough} ved steady-state opptil 40 % høyere enn i andre tumortyper behandlet med samme dose, men variasjonen av bunnkonsentrasjonene var tilsvarende. Det er ingen tydelige forskjeller mellom cHL og andre tumortyper for median $C_{\max}$. Basert på tilgjengelige sikkerhetsdata for cHL og andre tumortyper for intravenøs pembrolizumab er ikke disse forskjellene av klinisk betydning.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser vurderte forskjellige kovarianter effekt på farmakokinetikken til pembrolizumab. Følgende faktorer hadde ingen klinisk viktig påvirkning på absorpsjonen av pembrolizumab etter subkutan administrering av KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning: alder, kjønn, kroppsvekt (variasjon: 37 til 144 kg), tumortype, etnisitet og injeksjonssted (lår eller abdomen). Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen for intravenøs pembrolizumab hadde følgende faktorer ingen klinisk viktig påvirkning på pembrolizumab-clearance: alder (variasjon: 15-94 år), kjønn, etnisitet, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og tumorbyrde. Forholdet mellom kroppsvekt og clearance støtter bruken av en fast dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt nyrefunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (basert på US National Cancer Institute klassifisering for nedsatt leverfunksjon), og pasienter med normal leverfunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt leverfunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter med normal leverfunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Intravenøs formulering

Sikkerheten av pembrolizumab er vurdert i en 1-måned og en 6-måneders toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos cynomolgus aper. Intravenøse doser på 6, 40 eller 200 mg/kg kroppsvekt ble administrert én gang i uken i 1-måned studien og én gang hver 2. uke i 6-måneders studien, etterfulgt av en 4-måneders behandlingsfri periode. Det ble ikke observert funn av toksikologisk signifikans. «No observed adverse effect level» (NOAEL) var ≥ 200 mg/kg kroppsvekt i begge studiene, som

medførte multiple eksponeringer på henholdsvis 19 og 94 ganger human eksponering ved dose 10 mg/kg og 2 mg/kg kroppsvekt. Den multiple eksponeringen mellom NOAEL og human dose på 200 mg var 74.

Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjonstoksisitet med pembrolizumab. PD-1/PD-L1-mekanismen antas å være involvert i å opprettholde toleransen til fosteret gjennom graviditetsforløpet. Murine drektighetsmodeller har vist at blokkering av PD-L1-signalet forstyrrer toleransen til fosteret og medførte økning i fosterdød.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med pembrolizumab på dyr. Det var ingen merkbar effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1- og 6-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering. Mange av dyrene i disse studiene var imidlertid ikke kjønnsmodne.

Subkutan formulering

I undersøkelser av gjentatt subkutan administrering av rekombinant berahyaluronidase alfa brukt alene hos rotter, kaniner og cynomolgusaper ble det ikke identifisert noen relevante farer for mennesker. Gjentatt subkutan administrering av pembrolizumab (50 mg/kg) sammen med rekombinant berahyaluronidase alfa (574 E/kg) ble godt tolerert i en lokal tolerabilitetsstudie hos cynomolgusaper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Rekombinant berahyaluronidase alfa
L-histidin
L-histidinhydroklorid, monohydrat
L-metionin
Sukrose
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Klargjort sprøyte

Når KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er overført fra hetteglasset til sprøyten, er kjemisk og fysisk stabilitet vist i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C (beskyttet mot lys) og i opptil 24 timer ved romtemperatur (under vanlig rombelysning).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 8 timer ved romtemperatur eller 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøringen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Perioden på 24 timer kan inkludere opptil 8 timer ved romtemperatur (ved eller under 25 °C). Kast oppløsningen hvis oppbevaringstiden overskrider disse grensene. Hvis den fylte sprøyten oppbevares i kjøleskap, må den oppnå romtemperatur i minst 30 minutter før administrering. Den fylte sprøyten skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter klargjøring av sprøyten, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2,4 ml oppløsning i et type I hetteglass, med en grå klorbutylkork og aluminiumforsegling med en gul «flip-off» hette, som inneholder 395 mg pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske, oppløsning

4,8 ml oppløsning i et type I hetteglass, med en grå klorobutylkork og en aluminiumforsegling med en lysegrønn «flip off» hette, som inneholder 790 mg pembrolizumab.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring og administrering

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning skal kun administreres av helsepersonell.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er klar til bruk. Ikke fortynn KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke rist hetteglasset.

Klargjøring av sprøyten

- Temperer hetteglasset med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning til romtemperatur i minst 30 minutter.
- Det uåpnede hetteglasset kan oppbevares utenfor kjøleskap (temperatur ved eller under 25 °C) i opptil 24 timer før klargjøring for administrering.
- Oppløsningen skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før administrering. KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglass som inneholder synlige partikler.
- KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er kompatibel med sprøyter av polypropylen og polykarbonat, samt overførings- og injeksjonskanyler av rustfritt stål.
- Trekk opp nødvendig volum, enten 2,4 ml (395 mg) eller 4,8 ml (790 mg), med en steril sprøyte og en overføringskanyle (anbefalt 18-21G), i henhold til anbefalt dosering. For å unngå tilstopping av kanylen, bytt til en hypodermisk injeksjonskanyle (25-30G, 13 mm) umiddelbart før subkutan injeksjon.

Oppbevaring av klargjort sprøyte

- Legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel og bør brukes umiddelbart etter at det er trukket opp fra hetteglasset. Hvis det ikke brukes umiddelbart, oppbevar sprøyten med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning med påsatt overføringskanyle og hette (se oppbevaringstid for klargjort sprøyte i pkt. 6.3).
- Ved oppbevaring i kjøleskap, må den fylte sprøyten tempereres til romtemperatur i minst 30 minutter før bruk.
- Den fylte sprøyten skal ikke fryses.

Administrering

- Injiser KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning i det subkutane vevet i låret eller abdomen, og unngå området nærmere enn 5 cm fra navlen. Ikke injiser i hud som er skadet, ømt, flassende, har blåmerker, arr eller røde flekker.
 - Injiser én dose på 2,4 ml KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning (395 mg) subkutant hver 3. uke over 1 minutt.
 - Injiser én dose på 4,8 ml KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning (790 mg) subkutant hver 6. uke over 2 minutter.
- Varier injeksjonsstedene ved påfølgende injeksjoner.
- Under behandling med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning må andre subkutane legemidler ikke administreres på samme sted som KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.
- KEYTRUDA er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hetteglasset skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1024/004
EU/1/15/1024/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2015
Dato for siste fornyelse: 24. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

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

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

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

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Sør-Korea 21987

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen må før lansering av KEYTRUDA i hvert medlemsland, bli enig med de nasjonale myndighetene om innhold og form på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmidler, distribusjonsform og andre aspekter ved programmet.

Hensikten med opplæringsmateriellet er å øke bevisstheten til pasientene og/eller deres omsorgspersoner rundt relevante tegn og symptomer på tidlig oppdagelse/identifisering av mulige immunmedierte bivirkninger (imAR).

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland som markedsfører KEYTRUDA, skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive og bruke KEYTRUDA, har tilgang til/får opplæringsmaterielt for pasienter.

Opplæringsmaterielt for pasienter skal inneholde:

- Pasientkort

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Beskrivelse av de viktigste tegn og symptomene på imAR og viktigheten av å melde fra til behandlende lege umiddelbart dersom symptomer oppstår
- Viktigheten av ikke å forsøke egenbehandling av noen symptomer uten først å rådføre seg med helsepersonell
- Viktigheten av alltid å ha med seg pasientkortet, og til å vise det ved alle medisinske besøk hos annet helsepersonell enn forskriveren (f.eks. legevaktpersonell).

Kortet minner pasienten på nøkkelsymptomer som umiddelbart må rapporteres til lege/sykepleier. Det inneholder også en påminnelse om å føre inn legens kontaktinformasjon, og om å gjøre andre leger oppmerksomme på at pasienten behandles med KEYTRUDA.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
1. Effektstudier etter markedsføring (PAES): Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn endelig studierapport fra studie P204: Fase 3-studie, randomisert, åpen, klinisk studie for å sammenligne pembrolizumab med brentuximab vedotin hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL) – Endelig studierapport	4Q 2026
2. Effektstudier etter markedsføring (PAES): Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn endelig studierapport med RFS/DMFS og OS-data for studie KN054: en klinisk fase-3 studie av pembrolizumab (MK-3475) hos pasienter med fullstendig reseksjon av høy-risiko stadium III-melanom – Endelig studierapport	4Q 2027
3. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For å ytterligere karakterisere effekten av pembrolizumab som adjuvant behandling av voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med stadium IIB- eller IIC-melanom, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den per-protokoll spesifiserte interim analysen av OS for studien KN716: En klinisk fase-3 studie av pembrolizumab (MK 3475) hos pasienter med fullstendig reseksjon av høy-risiko stadium II-melanom – Klinisk studierapport	4Q 2028
4. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For å ytterligere karakterisere effekten av KEYTRUDA som adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resulater fra den avsluttende OS-analysen for studien KEYNOTE-091. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn oppdaterte data om progresjon etter behandling, og spesielt om opptak og aktivitet av anti-PD(L)1 hos pasienter som tidligere er behandlet med adjuvant pembrolizumab – Endelig studierapport	3Q 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE – PAKNING MED 1 HETTEGLASS
YTRE ESKE – PAKNING MED 2 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 4 ml inneholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml med konsentrat inneholder 25 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke rist.

8. UTLØPSDATO

EXP

Fortynnet oppløsning kan oppbevares i opptil 7 dager i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1024/002 (1 hetteglass)
EU/1/15/1024/003 (2 hetteglass)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KEYTRUDA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – PAKNING MED 1 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 2,4 ml inneholder 395 mg pembrolizumab. Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 165 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1024/004 (1 hetteglass)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml
Subkutan bruk
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – PAKNING MED 1 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 4,8 ml inneholder 790 mg pembrolizumab. Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 165 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1024/005 (1 hetteglass)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml
Subkutan bruk
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KEYTRUDA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning pembrolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet under behandlingen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KEYTRUDA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får KEYTRUDA
3. Hvordan du får KEYTRUDA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan KEYTRUDA oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KEYTRUDA er og hva det brukes mot

KEYTRUDA inneholder virkestoffet pembrolizumab, som er et monoklonalt antistoff. KEYTRUDA hjelper immunsystemet ditt til å bekjempe kreften din.

KEYTRUDA brukes hos voksne ved behandling av:

- en type hudkreft kalt melanom (føflekkreft)
- en type lungekreft kalt ikke-småcellet lungekreft
- en type kreft kalt malignt pleuralt mesoteliom (MPM) som påvirker hinnen i lungene og brystveggen
- en type kreft kalt klassisk Hodgkins lymfom
- en type kreft kalt blærekreft (urotelialt karsinom)
- en type hode- og halskreft kalt plateepitelkarsinom i hode og hals
- en type nyrekreft kalt nyrecellekarsinom
- en type kreft som blir påvist med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller defekt «mismatch»-reparasjon (dMMR) i kolon eller endetarm (kalt kolorektalkreft), livmor (kalt endometriekreft), mage (kalt magekreft), tynntarm (kalt tynntarmskreft), eller gallegang eller galleblære (kalt gallekreft)
- en type kreft kalt øsofageal karsinom
- en type brystkreft kalt trippel-negativ brystkreft
- en type livmorkreft kalt endometriekarsinom
- en type kreft kalt livmorhalskreft
- en type magekreft kalt gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom
- en type gallegangs- eller galleblærekreft kalt galleveiskreft

KEYTRUDA brukes hos barn og ungdom:

- i alderen 3 år og eldre til behandling av en type kreft kalt klassisk Hodgkins lymfom
- i alderen 12 år og eldre til behandling av en type kreft kalt melanom (føflekkreft).

Du behandles med KEYTRUDA når kreften har spredt seg eller ikke kan fjernes ved operasjon.

Du behandles med KEYTRUDA etter at du har fått operert bort melanomet, ikke-småcellet lungekreft eller nyrecellekarsinomet, for å unngå at kreften kommer tilbake (adjuvant behandling).

Du behandles med KEYTRUDA før du blir operert (neoadjuvant behandling) for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft eller plateepitelkarsinom i hode og hals og fortsetter deretter å få KEYTRUDA etter operasjon (adjuvant behandling) for å unngå at kreften kommer tilbake.

KEYTRUDA kan bli gitt sammen med andre kreftlegemidler med eller uten strålebehandling. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du får KEYTRUDA

Du skal ikke få KEYTRUDA:

- dersom du er allergisk overfor pembrolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 «Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon»). Snakk med legen din hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får KEYTRUDA.

Før du får KEYTRUDA må du informere legen din om du:

- har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- har lungebetennelse eller betennelse i lungene dine (kalt pneumonitt)
- tidligere har fått ipilimumab, et annet legemiddel til behandling av melanom, og opplevde alvorlige bivirkninger på grunn av det legemidlet
- har hatt en allergisk reaksjon på andre monoklonale antistoffbehandlinger
- har eller har hatt kronisk virusinfeksjon i lever, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller ervervet immunsvikt-syndrom (aids)
- har skade på leveren
- har skade på nyrene
- har fått transplantert et organ eller benmarg (stamceller) med stamceller fra en annen person (allogen)

KEYTRUDA påvirker immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere hvis du har en autoimmun sykdom fra før (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen. I de fleste tilfellene er oppblussingen mild.

Du kan få noen alvorlige bivirkninger når du blir gitt KEYTRUDA. Disse bivirkningene kan noen ganger være livstruende og føre til død. Disse bivirkningene kan forekomme når som helst under behandlingen, eller til og med etter at behandlingen er ferdig. Du kan oppleve mer enn en bivirkning samtidig.

Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende tilstander. Legen kan gi deg andre legemidler for å forhindre mer alvorlige komplikasjoner og redusere symptomene dine. Legen kan holde tilbake den neste dosen av KEYTRUDA eller stoppe behandlingen med KEYTRUDA.

- betennelse i lungene, som kan inkludere kortpustethet, brystmerter eller hoste
- betennelse i tarmene, som kan inkludere diaré eller oftere avføring enn vanlig, svart, tjæreaktig, klebrig avføring eller avføring med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet, kvalme, oppkast
- leverbetennelse, som kan inkludere kvalme eller oppkast, mindre sultfølelse, smerter på høyre side av magen, gulfarging av hud eller det hvite i øyet, mørk urin, eller få lettere blødninger eller blåmerker enn normalt
- nyrebetennelse, som kan inkludere endring i mengde eller farge på urinen
- betennelse i hormonkjertlene (spesielt i skjoldbruskkjertel, hypofyse og binyrer), som kan inkludere rask hjerterytme, vekttap, økt svette, vektøkning, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse,

- dypere stemme, muskelverk, svimmelhet eller besvimelse, hodepine som ikke forsvinner eller uvanlig hodepine
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose (syre i blodet produsert ved diabetes), symptomer kan inkludere følelsen av å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for hyppigere urinering eller vekttap, søvnighet eller sykdomsfølelse, magesmerter, rask og dyp pusting, forvirring, uvanlig tretthet, søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen, eller urinen eller svetten endrer lukt
 - betennelse i øynene, som kan inkludere endringer i synet
 - betennelse i musklene, som kan inkludere muskelsmerter eller svakhet
 - betennelse i hjertemuskelen, som kan inkludere kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt)
 - betennelse i bukspyttkjertelen, som kan inkludere buksmerter, kvalme og oppkast
 - betennelse i huden, som kan inkludere utslett, kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan
 - immunsykdom som kan påvirke lunger, hud, øyne og/eller lymfeknuter (sarkoidose)
 - betennelse i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt)
 - smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behovet for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt)
 - betennelse og arrdannelse i gallegangene, som kan gi smerter i øvre høyre del av magen, hevelse i leveren eller milten, tretthet, kløe eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene (skleroserende kolangitt)
 - betennelse i magen (gastritt)
 - redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet (hypoparatyreoidisme)
 - betennelse i hjerteposen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt)
 - infusjonsreaksjoner, som kan inkludere kortpustethet, kløe eller utslett, svimmelhet eller feber

Komplikasjoner, inkludert transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD), hos personer som har fått transplantert benmarg (stamceller) med stamceller fra en annen person (allogen). Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til død. De kan forekomme hvis du har hatt denne type transplantasjon tidligere eller hvis du får det i fremtiden. Legen din vil observere deg for tegn og symptomer på komplikasjoner som kan inkludere utslett på huden, leverbetennelse, magesmerter eller diaré.

Barn og ungdom

KEYTRUDA skal ikke gis til barn under 18 år, med unntak av barn:

- med klassisk Hodgkins lymfom i alderen 3 år og eldre
- med melanom i alderen 12 år og eldre.

Andre legemidler og KEYTRUDA

Informér legen din

- Hvis du tar andre legemidler som kan svekke immunsystemet ditt.
 - Eksempler på disse kan inkludere kortikosteroider som prednison.
 - Disse legemidlene kan påvirke effekten av KEYTRUDA.
 - Når du har startet behandlingen med KEYTRUDA, kan imidlertid legen din gi deg kortikosteroider for å redusere bivirkningene som du kan ha fått med KEYTRUDA.
 - Du kan også få kortikosteroider før du får KEYTRUDA sammen med cellegift for å forebygge og/eller behandle kvalme, oppkast og andre bivirkninger forårsaket av cellegift.
- Dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

- Du må ikke bruke KEYTRUDA hvis du er gravid, med mindre legen anbefaler det spesielt.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- KEYTRUDA kan skade det ufødte barnet eller føre til at det dør.
- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med KEYTRUDA og i minst 4 måneder etter siste dose.

Amming

- Informer legen din hvis du ammer.
- Amming skal opphøre ved behandling med KEYTRUDA.
- Det er ukjent om KEYTRUDA blir skilt ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

KEYTRUDA har en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet eller svakhet er mulige bivirkninger av KEYTRUDA. Ikke kjør bil eller bruk maskiner etter at du har fått KEYTRUDA, med mindre du er sikker på at du føler deg vel.

KEYTRUDA inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml konsentrat. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du får KEYTRUDA

Du vil få KEYTRUDA på sykehus eller klinikk under tilsyn av en lege med erfaring i kreftbehandling.

- Anbefalt dose med KEYTRUDA til voksne er enten
 - 200 mg hver 3. uke eller
 - 400 mg hver 6. uke.
- Anbefalt dose med KEYTRUDA til barn og ungdom i alderen 3 år og eldre med klassisk Hodgkins lymfom og ungdom i alderen 12 år og eldre med melanom er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke.
- Legen din vil gi deg KEYTRUDA som en infusjon i en blodåre (intravenøst) i løpet av 30 minutter.
- Legen kan endre måten behandlingen gis på, fra KEYTRUDA gitt som en infusjon i en blodåre til KEYTRUDA gitt som en injeksjon under huden.
- Legen din vil bestemme hvor mange behandlinger du trenger.

Dersom du går glipp av en dose med KEYTRUDA

- Kontakt legen din med en gang for å få en ny avtale.
- Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med KEYTRUDA

Ved å avbryte behandlingen kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med KEYTRUDA uten at du har diskutert det med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Pasientkort

Du vil også finne denne informasjonen i pasientkortet du har fått av legen din. Det er viktig at du beholder dette pasientkortet, og viser det til partneren din eller dine omsorgspersoner.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan få noen alvorlige bivirkninger når du får KEYTRUDA. Se avsnitt 2.

Følgende bivirkninger er rapportert med kun KEYTRUDA:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- mindre sultfølelse
- hodepine
- kortpustethet; hoste
- diaré; magesmerter; kvalme; oppkast; forstoppelse
- kløe; hudutslett
- smerter i muskler og skjelett; leddsmerter
- tretthet (fatigue); unormal tretthet eller svakhet; hevelse; feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø); redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler; lymfocytter)
- reaksjon relatert til infusjon av legemidlet
- overaktiv skjoldbruskkjertel; hetetokter
- redusert natrium, kalium eller kalsium i blodet
- søvnproblemer
- svimmelhet; betennelse på nervene, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; mangel på energi; forandring i smakssansen
- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- høyt blodtrykk
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; munntørrehet
- betennelse i leveren
- rødt ujevnt utslett (noen ganger med blemmer); betennelse i huden; flekkvis fargeforandring i huden; tørr, kløende hud; hårtap; kviselignende hudproblemer
- muskelsmerter, verk eller ømhet i muskler; smerter i armer og ben; leddsmerter med hevelse
- influensalignende sykdom; frysninger
- økte leverenzymnivåer i blodet; økt kalsium i blodet; unormal nyrefunksjonstest

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- redusert antall hvite blodceller (leukocytter; betennelsesreaksjon mot blodplater; økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- en immunsykdom som kan påvirke lungene, huden, øynene og/eller lymfeknutene (sarkoidose)
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen; betennelse i skjoldbruskkjertelen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; anfall
- betennelse i øynene; øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker
- betennelse i hjertemuskelen, som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); betennelse i hjerteposen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i bukspyttkjertelen; betennelse i magen; sårdannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen
- fortykket, noen ganger skjellete hudvekst; små ujevnheter, kuler eller sår i huden; forandring i hårfargen
- betennelse i skjeden rundt senene
- betennelse i nyrene
- økt nivå av amylase (et enzym som bryter ned stivelse)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- betennelsesreaksjon mot røde blodceller; en tilstand som kalles hemofagocytisk lymfohistiocytose, hvor immunforsvaret lager for mange infeksjonsbekjempende celler som kalles histiocyter og lymfocytter, og som kan forårsake ulike symptomer; føle seg svak, ør, kortpustet eller hvis huden ser blek ut (tegn på lavt nivå av røde blodceller, dette kan skyldes en type anemi kalt erytroblastopeni)
- redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- forbigående betennelse på nervene som forårsaker smerter, slapphet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom); betennelse i hjernen som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt); smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behovet for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt); hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt); betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt). Tegn på dette er nakkestivhet, hodepine, feber, lysfølsomhet, kvalme eller oppkast
- betennelse i blodårene
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); hull i tynntarmen; cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- betennelse i gallegangene
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse); ømme, røde ujevnheter under huden
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)
- blærekatarr, som kan fremstå som hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med KEYTRUDA i kombinasjon med cellegift, strålebehandling eller cellegift sammen med strålebehandling:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller; redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler); redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø)
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- redusert kalium i blodet; mindre sultfølelse
- søvnproblemer
- betennelse på nervene, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; hodepine
- kortpustethet; hoste
- diaré; kvalme; oppkast; magesmerter; forstoppelse
- hudutslett; hårtap; kløe
- smerter i muskler og skjelett; leddsmerter
- tretthetsfølelse; unormal tretthet eller svakhet; feber; hevelse
- økte blodverdier av et leverenzym som heter alaninaminotransferase; økte blodverdier av et leverenzym som heter aspartataminotransferase

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler) med feber; redusert antall hvite blodceller (leukocyter, lymfocytter)
- reaksjon relatert til infusjon av legemidlet
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; overaktiv skjoldbruskkjertel; betennelse i skjoldbruskkjertelen;
- redusert natrium eller kalsium i blodet
- svimmelhet; forandring i smakssansen

- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- høyt blodtrykk
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; betennelse i magen; munntørhet
- betennelse i leveren
- rødt ujevnt utslett (noen ganger med blemmer); betennelse i huden; kviselignende hudproblemer; tørr, kløende hud
- muskelsmerter, verk eller ømhet i muskler; smerter i armer eller ben; leddsmerter med hevelse
- akutt nyreskade
- influensalignende sykdom; frysninger
- økt bilirubin i blodet; økt blodverdi av et leverenzym som heter alkalisk fosfatase; unormal nyrefunksjonstest; økt kalsium i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- betennelsesreaksjon mot røde blodceller; økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- betennelse i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt); anfall; mangel på energi
- betennelse i øynene; øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker
- betennelse i hjertemuskelen, som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); betennelse i hjerterosen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i blodårene
- betennelse i bukspyttkjertelen; sår dannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen
- fortykket, noen ganger skjellete hudvekst; flekkvis fargeforandring i huden; små ujevnheter, kuler eller sår
- betennelse i skjeden rundt senene
- betennelse i nyrene; blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen
- økt nivå av amylase (et enzym som bryter ned stivelse)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- betennelsesreaksjon mot blodplater
- en immunsykdom som kan påvirke lungene, huden, øynene og/eller lymfeknutene (sarkoidose)
- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; forbigående betennelse på nerverne som forårsaker smerter, slapphet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom); smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingssvanser og forstoppelse (myelitt); hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt); betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt). Tegn på dette er nakkestivhet, hodepine, feber, lysfølsomhet, kvalme eller oppkast
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); hull i tynntarmen; cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- betennelse i gallegangene
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (Stevens-Johnsons syndrom); ømme, røde ujevnheter under huden; forandring i hårfargen
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon (hyppig vannlating og smertefull urinerings)
- redusert antall røde blodceller
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- mindre sultfølelse
- hodepine; forandring i smakssansen
- høyt blodtrykk
- kortpustethet; hoste
- diaré; magesmerter; kvalme; oppkast; forstoppelse
- hudutslett; kløe
- leddsmerter; smerter i muskler og skjelett; verk eller ømhet i muskler; smerter i armer eller ben
- tretthet; unormal tretthet eller svakhet; hevelse; feber
- økte verdier av lipase, et enzym som bryter ned fett; økte blodverdier av leverenzymer; unormal nyrefunksjonstest

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler, lymfocytter, leukocytter); redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø)
- reaksjon relatert til infusjon av legemidlet
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; overaktiv skjoldbruskkjertel; betennelse i skjoldbruskkjertelen
- redusert natrium, kalium eller kalsium i blodet
- søvnproblemer
- svimmelhet; betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; mangel på energi
- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; betennelse i bukspyttkjertelen; betennelse i magen; munntørhet
- betennelse i leveren
- rødt hevet utslett, noen ganger med blemmer; betennelse i huden; tørr hud; kviselignende hudproblemer; hårtap
- leddsmerter med hevelse
- betennelse i nyrene
- influensalignende sykdom; frysninger
- økt nivå av amylase, et enzym som bryter ned stivelse; økt bilirubin i blodet; økt blodverdi av et leverenzym som heter alkalisk fosfatase; økt kalsium i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; betennelse i hjernen som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt)
- betennelse i øynene, øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker
- betennelse i hjertemuskelen som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i blodårene
- sårdannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen
- tørr, kløende hud; fortykket, noen ganger skjellete, hudvekst; flekkvis fargeforandring i huden; små ujevnheter, kuler eller sår i huden; forandring i hårfargen
- betennelse i skjeden rundt senene

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt)
- hull i tynntarmen
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)
- blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinerings, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Utslett er mer vanlig når KEYTRUDA gis i kombinasjon med enfortumabvedotin enn når KEYTRUDA gis alene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan KEYTRUDA oppbevaresUåpnet hetteglass

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter tillaging av infusjon

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i opptil 42 dager ved 2 °C – 8 °C eller ved 23 °C – 27 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet, etter fortynning, brukes umiddelbart. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og betingelser før bruk være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 7 dager ved 2 °C – 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk.

Ikke spar på rester av infusjonsløsningen til senere bruk. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale regler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KEYTRUDA

Virkestoffet er pembrolizumab.

Ett hetteglass med 4 ml inneholder 100 mg pembrolizumab.

Hver ml med konsentrat inneholder 25 mg pembrolizumab.

Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan KEYTRUDA ser ut og innholdet i pakningen

KEYTRUDA er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,2 – 5,8.

Det er tilgjengelig i esker med ett eller to hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning og administrering av infusjon

- Ikke rist hetteglasset.
- Temperer hetteglasset til romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- Hetteglasset med konsentrat kan oppbevares utenfor kjøleskap (temperatur ved eller under 25 °C) opptil 24 timer før fortynning.
- Oppløsningen skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglass som inneholder synlige partikler.
- Trekk opp nødvendig volum opptil 4 ml (100 mg) konsentrat og overfør til en infusjonspose inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning for å tilberede en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon varierende fra 1 til 10 mg/ml. Hvert hetteglass inneholder et overskudd på 0,25 ml (totalt innhold pr. hetteglass 4,25 ml) for å garantere gjenvinning av 4 ml konsentrat. Bland fortynnet oppløsning ved forsiktig vending.
- Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i opptil 42 dager ved 2 °C – 8 °C eller ved 23 °C – 27 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet, etter fortynning, brukes umiddelbart. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser for bruk være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 7 dager ved 2 °C – 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk. Gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler kan være synlige i fortynnet oppløsning. Administrer infusjonsløsningen intravenøst i løpet av en 30-minutters periode. Bruk et sterilt, ikke pyrogent filter med lav proteinbinding 0,2 til 5 mikrom in-line- eller add-on-filter.
- Andre legemidler skal ikke gis samtidig i samme infusjonslinje.
- KEYTRUDA er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hetteglasset skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KEYTRUDA 395 mg injeksjonsvæske, oppløsning KEYTRUDA 790 mg injeksjonsvæske, oppløsning pembrolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet under behandlingen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KEYTRUDA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får KEYTRUDA
3. Hvordan du får KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan KEYTRUDA oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KEYTRUDA er og hva det brukes mot

KEYTRUDA inneholder virkestoffet pembrolizumab, som er et monoklonalt antistoff. KEYTRUDA hjelper immunsystemet ditt til å bekjempe kreften din.

KEYTRUDA brukes hos voksne ved behandling av:

- en type hudkreft kalt melanom (føflekkreft)
- en type lungekreft kalt ikke-småcellet lungekreft
- en type kreft kalt malignt pleuralt mesoteliom (MPM) som påvirker hinnen i lungene og brystveggen
- en type kreft kalt klassisk Hodgkins lymfom
- en type kreft kalt blærekreft (urotelialt karsinom)
- en type hode- og halskreft kalt plateepitelkarsinom i hode og hals
- en type nyrekreft kalt nyrecellekarsinom
- en type kreft som blir påvist med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller defekt «mismatch»-reparasjon (dMMR) i kolon eller endetarm (kalt kolorektalkreft), livmor (kalt endometriekreft), mage (kalt magekreft), tynntarm (kalt tynntarmskreft), eller gallegang eller galleblære (kalt gallekreft)
- en type kreft kalt øsofageal karsinom
- en type brystkreft kalt trippel-negativ brystkreft
- en type livmorkreft kalt endometriekarsinom
- en type kreft kalt livmørhalskreft
- en type magekreft kalt gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom
- en type gallegangs- eller galleblærekreft kalt galleveiskreft

Du behandles med KEYTRUDA når kreften har spredt seg eller ikke kan fjernes ved operasjon.

Du behandles med KEYTRUDA etter at du har fått operert bort melanomet, ikke-småcellet lungekreft eller nyrecellekarsinomet, for å unngå at kreften kommer tilbake (adjuvant behandling).

Du behandles med KEYTRUDA før du blir operert (neoadjuvant behandling) for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft eller plateepitelkarsinom i hode og hals og fortsetter deretter å få KEYTRUDA etter operasjon (adjuvant behandling) for å unngå at kreften kommer tilbake.

KEYTRUDA kan bli gitt sammen med andre kreftlegemidler med eller uten strålebehandling. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du får KEYTRUDA

Du skal ikke få KEYTRUDA:

- dersom du er allergisk overfor pembrolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 «Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon»). Snakk med legen din hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får KEYTRUDA.

Før du får KEYTRUDA må du informere legen din om du:

- har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- har lungebetennelse eller betennelse i lungene dine (kalt pneumonitt)
- tidligere har fått ipilimumab, et annet legemiddel til behandling av melanom, og opplevde alvorlige bivirkninger på grunn av det legemidlet
- har hatt en allergisk reaksjon på andre monoklonale antistoffbehandlinger
- har eller har hatt kronisk virusinfeksjon i lever, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller ervervet immunsvikt-syndrom (aids)
- har skade på leveren
- har skade på nyrene
- har fått transplantert et organ eller benmarg (stamceller) med stamceller fra en annen person (allogen)

KEYTRUDA påvirker immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere hvis du har en autoimmun sykdom fra før (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen. I de fleste tilfellene er oppblussingen mild.

Du kan få noen alvorlige bivirkninger når du blir gitt KEYTRUDA. Disse bivirkningene kan noen ganger være livstruende og føre til død. Disse bivirkningene kan forekomme når som helst under behandlingen, eller til og med etter at behandlingen er ferdig. Du kan oppleve mer enn en bivirkning samtidig.

Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende tilstander. Legen kan gi deg andre legemidler for å forhindre mer alvorlige komplikasjoner og redusere symptomene dine. Legen kan holde tilbake den neste dosen av KEYTRUDA eller stoppe behandlingen med KEYTRUDA.

- betennelse i lungene, som kan inkludere kortpustethet, brystmerter eller hoste
- betennelse i tarmene, som kan inkludere diaré eller oftere avføring enn vanlig, svart, tjæreaktig, klebrig avføring eller avføring med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet, kvalme, oppkast
- leverbetennelse, som kan inkludere kvalme eller oppkast, mindre sultfølelse, smerter på høyre side av magen, gulfarging av hud eller det hvite i øyet, mørk urin, eller få lettere blødninger eller blåmerker enn normalt
- nyrebetennelse, som kan inkludere endring i mengde eller farge på urinen
- betennelse i hormonkjertlene (spesielt i skjoldbruskkjertel, hypofyse og binyrer), som kan inkludere rask hjerterytme, vekttap, økt svette, vektøkning, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, dypere stemme, muskelverk, svimmelhet eller besvimelse, hodepine som ikke forsvinner eller uvanlig hodepine

- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose (syre i blodet produsert ved diabetes), symptomer kan inkludere følelsen av å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for hyppigere urinering eller vekttap, søvnighet eller sykdomsfølelse, magesmerter, rask og dyp pusting, forvirring, uvanlig tretthet, søtlig lukt fra pusten, søtlig eller metallisk smak i munnen, eller urinen eller svetten endrer lukt
- betennelse i øynene, som kan inkludere endringer i synet
- betennelse i musklene, som kan inkludere muskelsmerter eller svakhet
- betennelse i hjertemuskelen, som kan inkludere kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt)
- betennelse i bukspyttkjertelen, som kan inkludere buksmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i huden, som kan inkludere utslett, kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan
- immunsykdom som kan påvirke lunger, hud, øyne og/eller lymfeknuter (sarkoidose)
- betennelse i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt)
- smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behovet for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt)
- betennelse og arrdannelse i gallegangene, som kan gi smerter i øvre høyre del av magen, hevelse i leveren eller milten, tretthet, kløe eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene (skleroserende kolangitt)
- betennelse i magen (gastritt)
- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet (hypoparatyreoidisme)
- betennelse i hjerteposen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt)
- infusjonsreaksjoner, som kan inkludere kortpustethet, kløe eller utslett, svimmelhet eller feber

Komplikasjoner, inkludert transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD), hos personer som har fått transplantert benmarg (stamceller) med stamceller fra en annen person (allogen). Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til død. De kan forekomme hvis du har hatt denne type transplantasjon tidligere eller hvis du får det i fremtiden. Legen din vil observere deg for tegn og symptomer på komplikasjoner som kan inkludere utslett på huden, leverbetennelse, magesmerter eller diaré.

Barn og ungdom

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke gis til barn under 18 år. Andre formuleringer av dette legemidlet kan være mer egnet for barn; snakk med lege eller apotek.

Andre legemidler og KEYTRUDA

Informér legen din

- Hvis du tar andre legemidler som kan svekke immunsystemet ditt.
 - Eksempler på disse kan inkludere kortikosteroider som prednison.
 - Disse legemidlene kan påvirke effekten av KEYTRUDA.
 - Når du har startet behandlingen med KEYTRUDA, kan imidlertid legen din gi deg kortikosteroider for å redusere bivirkningene som du kan ha fått med KEYTRUDA.
 - Du kan også få kortikosteroider før du får KEYTRUDA sammen med cellegift for å forebygge og/eller behandle kvalme, oppkast og andre bivirkninger forårsaket av cellegift.
- Dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

- Du må ikke bruke KEYTRUDA hvis du er gravid, med mindre legen anbefaler det spesielt.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- KEYTRUDA kan skade det ufødte barnet eller føre til at det dør.

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med KEYTRUDA og i minst 4 måneder etter siste dose.

Amming

- Informer legen din hvis du ammer.
- Amming skal opphøre ved behandling med KEYTRUDA.
- Det er ukjent om KEYTRUDA blir skilt ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

KEYTRUDA har en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet eller svakhet er mulige bivirkninger av KEYTRUDA. Ikke kjør bil eller bruk maskiner etter at du har fått KEYTRUDA, med mindre du er sikker på at du føler deg vel.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml oppløsning. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din hvis du har kjente allergier.

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du får KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning

Du vil få KEYTRUDA under tilsyn av en lege med erfaring i kreftbehandling.

- Anbefalt dose med KEYTRUDA til voksne er enten
 - 395 mg hver 3. uke eller
 - 790 mg hver 6. uke.
- Legen din vil gi deg KEYTRUDA som en injeksjon under huden (subkutan) i mageregionen (abdomen) eller låret. Dette tar 1–2 minutter.
- Legen eller sykepleieren vil injisere der huden ikke er skadet, øm, flassende, har blåmerker, arr eller røde flekker, og vil velge et nytt sted for hver injeksjon.
- Legen kan endre måten behandlingen gis på, fra KEYTRUDA gitt som en injeksjon under huden til KEYTRUDA gitt som en infusjon i en blodåre.
- Legen din vil bestemme hvor mange behandlinger du trenger.

Dersom du går glipp av en dose med KEYTRUDA

- Kontakt legen din med en gang for å få en ny avtale.
- Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med KEYTRUDA

Ved å avbryte behandlingen kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med KEYTRUDA uten at du har diskutert det med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Pasientkort

Du vil også finne denne informasjonen i pasientkortet du har fått av legen din. Det er viktig at du beholder dette pasientkortet, og viser det til partneren din eller dine omsorgspersoner.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan få noen alvorlige bivirkninger når du får KEYTRUDA. Se avsnitt 2.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet er rapportert når KEYTRUDA gis som en injeksjon under huden. Hyppigheten av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet er vanlig (kan påvirke inntil 1 av 10 personer).

Bivirkningene som er observert med KEYTRUDA gitt som en infusjon i en blodåre kan også oppleves med KEYTRUDA gitt som en injeksjon under huden.

Følgende bivirkninger er rapportert med kun KEYTRUDA, gitt som en infusjon i en blodåre:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- mindre sultfølelse
- hodepine
- kortpustethet; hoste
- diaré; magesmerter; kvalme; oppkast; forstoppelse
- kløe; hudutslett
- smerter i muskler og skjelett; leddsmerter
- tretthet (fatigue); unormal tretthet eller svakhet; hevelse; feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø); redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler; lymfocytter)
- reaksjoner relatert til administrering av legemidlet
- overaktiv skjoldbruskkjertel; hetetokter
- redusert natrium, kalium eller kalsium i blodet
- søvnproblemer
- svimmelhet; betennelse på nervene, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; mangel på energi; forandring i smakssansen
- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- høyt blodtrykk
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; munntørrehet
- betennelse i leveren
- rødt ujevnt utslett (noen ganger med blemmer); betennelse i huden; flekkvis fargeforandring i huden; tørr, kløende hud; hårtap; kviselignende hudproblemer
- muskelsmerter, verk eller ømhet i muskler; smerter i armer og ben; leddsmerter med hevelse
- influensalignende sykdom; frysninger
- økte leverenzymnivåer i blodet; økt kalsium i blodet; unormal nyrefunksjonstest

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- redusert antall hvite blodceller (leukocytter; betennelsesreaksjon mot blodplater; økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- en immunsykdom som kan påvirke lungene, huden, øynene og/eller lymfeknutene (sarkoidose)
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen; betennelse i skjoldbruskkjertelen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; anfall
- betennelse i øynene; øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker
- betennelse i hjertemuskelen, som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); betennelse i hjerteposen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i bukspyttkjertelen; betennelse i magen; sårdannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen

- fortykket, noen ganger skjellete hudvekst; små ujevnheter, kuler eller sår i huden; forandring i hårfargen
- betennelse i skjeden rundt senene
- betennelse i nyrene
- økt nivå av amylase (et enzym som bryter ned stivelse)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- betennelsesreaksjon mot røde blodceller; en tilstand som kalles hemofagocytisk lymfocytose, hvor immunforsvaret lager for mange infeksjonsbekjempende celler som kalles histiocyter og lymfocytter, og som kan forårsake ulike symptomer; føle seg svak, ør, kortpustet eller hvis huden ser blek ut (tegn på lavt nivå av røde blodceller, dette kan skyldes en type anemi kalt erytroblastopeni)
- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- forbigående betennelse på nervene som forårsaker smerter, slapphet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom); betennelse i hjernen som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt); smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behovet for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt); hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt); betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt). Tegn på dette er nakkestivhet, hodepine, feber, lysfølsomhet, kvalme eller oppkast
- betennelse i blodårene
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymmer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); hull i tynntarmen; cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- betennelse i gallegangene
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse); ømme, røde ujevnheter under huden
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)
- blærekatarr, som kan fremstå som hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med KEYTRUDA gitt som en infusjon i en blodåre i kombinasjon med cellegift, strålebehandling eller cellegift sammen med strålebehandling:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller; redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler); redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø)
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- redusert kalium i blodet; mindre sultfølelse
- søvnproblemer
- betennelse på nervene, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; hodepine
- kortpustethet; hoste
- diaré; kvalme; oppkast; magesmerter; forstoppelse
- hudutslett; hårtap; kløe
- smerter i muskler og skjelett; leddsmerter
- tretthetsfølelse; unormal tretthet eller svakhet; feber; hevelse
- økte blodverdier av et leverenzym som heter alaninaminotransferase; økte blodverdier av et leverenzym som heter aspartataminotransferase

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene

- redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler) med feber; redusert antall hvite blodceller (leukocytter, lymfocytter)
- reaksjon relatert til administrering av legemidlet
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; overaktiv skjoldbruskkjertel; betennelse i skjoldbruskkjertelen;
- redusert natrium eller kalsium i blodet
- svimmelhet; forandring i smakssansen
- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- høyt blodtrykk
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; betennelse i magen; munntørrehet
- betennelse i leveren
- rødt ujevnt utslett (noen ganger med blemmer); betennelse i huden; kviselignende hudproblemer; tørr, kløende hud
- muskelsmerter, verk eller ømhet i muskler; smerter i armer eller ben; leddsmerter med hevelse
- akutt nyreskade
- influensalignende sykdom; frysninger
- økt bilirubin i blodet; økt blodverdi av et leverenzym som heter alkalisk fosfatase; unormal nyrefunksjonstest; økt kalsium i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- betennelsesreaksjon mot røde blodceller; økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- betennelse i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt); anfall; mangel på energi
- betennelse i øynene; øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker
- betennelse i hjertemuskelen, som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); betennelse i hjerterosen, som kan gi brystmerter, kortpustethet eller tretthet (perikarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i blodårene
- betennelse i bukspyttkjertelen; sårdannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen
- fortykket, noen ganger skjellede hudvekst; flekkvis fargeforandring i huden; små ujevnheter, kuler eller sår
- betennelse i skjeden rundt senene
- betennelse i nyrene; blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen
- økt nivå av amylase (et enzym som bryter ned stivelse)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- betennelsesreaksjon mot blodplater
- en immunsykdom som kan påvirke lungene, huden, øynene og/eller lymfeknutene (sarkoidose)
- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; forbigående betennelse på nervene som forårsaker smerter, slapphet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom); smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben; blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingssvanser og forstoppelse (myelitt); hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt); betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt). Tegn på dette er nakkestivhet, hodepine, feber, lysfølsomhet, kvalme eller oppkast
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymen produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); hull i tynntarmen; cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

- betennelse i gallegangene
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (Stevens-Johnsons syndrom); ømme, røde ujevnheter under huden; forandring i hårfargen
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med KEYTRUDA gitt som en infusjon i en blodåre i kombinasjon med aksitinib eller lenvatinib:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon (hyppig vannlating og smertefull urinerings)
- redusert antall røde blodceller
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- mindre sultfølelse
- hodepine; forandring i smakssansen
- høyt blodtrykk
- kortpustethet; hoste
- diaré; magesmerter; kvalme; oppkast; forstoppelse
- hudutslett; kløe
- leddsmerter; smerter i muskler og skjelett; verk eller ømhet i muskler; smerter i armer eller ben
- tretthet; unormal tretthet eller svakhet; hevelse; feber
- økte verdier av lipase, et enzym som bryter ned fett; økte blodverdier av leverenzymmer; unormal nyrefunksjonstest

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler, lymfocytter, leukocytter); redusert antall blodplater (lettere for å få blåmerker eller blø)
- reaksjon relatert til administrering av legemidlet
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene; overaktiv skjoldbruskkjertel; betennelse i skjoldbruskkjertelen
- redusert natrium, kalium eller kalsium i blodet
- søvnproblemer
- svimmelhet; betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben; mangel på energi
- tørre øyne
- unormal hjerterytme
- betennelse i lungene
- betennelse i tarmene; betennelse i bukspyttkjertelen; betennelse i magen; munntørhet
- betennelse i leveren
- rødt hevet utslett, noen ganger med blemmer; betennelse i huden; tørr hud; kviselignende hudproblemer; hårtap
- leddsmerter med hevelse
- betennelse i nyrene
- influensalignende sykdom; frysninger
- økt nivå av amylase, et enzym som bryter ned stivelse; økt bilirubin i blodet; økt blodverdi av et leverenzym som heter alkalisk fosfatase; økt kalsium i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- økt antall hvite blodceller (eosinofiler)
- betennelse på hypofysen, som er plassert nederst i hjernen
- type 1-diabetes, inkludert diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett blir trøtte; betennelse i hjernen som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller anfall (encefalitt)
- betennelse i øynene, øyesmerter, irritasjon, kløe eller rødhet; ubehagelig lyssensitivitet; ser prikker

- betennelse i hjertemuskelen som kan vise seg som kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter (myokarditt); væskeansamling rundt hjertet
- betennelse i blodårene
- sårdannelse på hinnen på innsiden av magen eller øvre del av tynntarmen
- tørr, kløende hud; fortykket, noen ganger skjellete, hudvekst; flekkvis fargeforandring i huden; små ujevnheter, kuler eller sår i huden; forandring i hårfargen
- betennelse i skjeden rundt senene

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen, som kan inkludere muskelkramper eller -spasmer, tretthet (fatigue) og svakhet
- hevelse i synsnerven som kan føre til synstap på ett eller begge øyne, smerte ved øyebevegelse, og/eller tap av fargesyn (optikusnevritt)
- hull i tynntarmen
- kløe, blemmer i huden, avskalling eller sår, og/eller sår i munnen eller i neseslimhinnen, halsen eller rundt kjønnsorgan (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom)
- blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull uriner, økt vannlatingstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens); cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Utslett er mer vanlig når KEYTRUDA gis i kombinasjon med enfortumabvedotin enn når KEYTRUDA gis alene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan KEYTRUDA oppbevares

Uåpnet hetteglass

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Klargjort sprøyte

Når KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er overført fra hetteglasset til sprøyten, er kjemisk og fysisk stabilitet vist i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C (beskyttet mot lys) og i opptil 24 timer ved romtemperatur (under vanlig rombelysning). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 8 timer ved romtemperatur eller 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøringen har funnet sted

under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Perioden på 24 timer kan inkludere opptil 8 timer ved romtemperatur (ved eller under 25 °C). Kast oppløsningen hvis oppbevaringstiden overskrider disse grensene. Hvis den fylte sprøyten oppbevares i kjøleskap, må den oppnå romtemperatur i minst 30 minutter før administrering. Den fylte sprøyten skal ikke fryses.

Ikke spar på rester av injeksjonsvæsken til senere bruk. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale regler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KEYTRUDA

Virkestoffet er pembrolizumab.

Ett hetteglass med 2,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 395 mg pembrolizumab. Ett hetteglass med 4,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 790 mg pembrolizumab. Hver ml med injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 165 mg pembrolizumab.

Andre innholdsstoffer er rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sukrose, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan KEYTRUDA ser ut og innholdet i pakningen

KEYTRUDA er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,3 – 5,9. Det er tilgjengelig i esker med ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD 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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering

KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning skal kun administreres av helsepersonell.
KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er klar til bruk. Ikke fortynn KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.
Ikke rist hetteglasset.

Klargjøring av sprøyten

- Temperer hetteglasset med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning til romtemperatur i minst 30 minutter.
- Ett uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap (temperatur ved eller under 25 °C) i opptil 24 timer før klargjøring for administrering.
- Oppløsningen skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før administrering. KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglass som inneholder synlige partikler.
- KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning er kompatibel med sprøyter av polypropylen og polykarbonat samt overførings- og injeksjonskanyler av rustfritt stål.
- Trekk opp nødvendig volum, enten 2,4 ml (395 mg) eller 4,8 ml (790 mg), med en steril sprøyte og en overføringskanyle (anbefalt 18-21G) i henhold til anbefalt dosering. For å unngå tilstopping av kanylen, bytt til en hypodermisk injeksjonskanyle (25-30G, 13 mm) umiddelbart før subkutan injeksjon.

Oppbevaring av klargjort sprøyte

- Legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel og bør brukes umiddelbart etter at det er trukket opp fra hetteglasset. Hvis det ikke brukes umiddelbart, oppbevar sprøyten med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning med påsatt overføringskanyle og hette (se oppbevaringstid for klargjort sprøyte i avsnitt 5).
- Ved oppbevaring i kjøleskap, må den fylte sprøyten tempereres til romtemperatur i minst 30 minutter før bruk.
- Den fylte sprøyten skal ikke fryses.

Administrering

- Injiser KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning i det subkutane vevet i låret eller abdomen, og unngå området nærmere enn 5 cm fra navlen. Ikke injiser i hud som er skadet, ømt, flassende, har blåmerker, arr eller røde flekker. Injiser én dose på 2,4 ml KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning (395 mg) subkutan hver 3. uke over 1 minutt. Injiser én dose på 4,8 ml KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning (790 mg) subkutan hver 6. uke over 2 minutter. Varier injeksjonsstedene for påfølgende injeksjoner. Under behandling med KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning må andre subkutane legemidler ikke administreres på samme sted som KEYTRUDA injeksjonsvæske, oppløsning.
- KEYTRUDA er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hetteglasset skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.