

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentráta obsahuje 100 mg pembrolizumabu.

Každý ml koncentráta obsahuje 25 mg pembrolizumabu.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne) produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, pH 5,2 – 5,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu (pozri časť 5.1).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba indikovaná dospelým na liečbu resekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc s vysokým rizikom rekurencie (selekčné kritériá, pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc s vysokým rizikom rekurencie po úplnej resekcii a chemoterapii na báze platiny (selekčné kritériá, pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách.

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách.

KEYTRUDA je v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých.

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s $TPS \geq 1\%$ a ktorí dostali minimálne jeden predchádzajúci chemoterapeutický režim. Pacienti s pozitívitou mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách majú pred podaním KEYTRUDY dostávať aj cielenú liečbu.

Malígny pleurálny mezotelióm (malignant pleural mesothelioma, MPM)

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platinu indikovaná ako liečba prvej línie neresekovateľného non-epiteloidného malígneho pleurálneho mezoteliómu u dospelých.

Klasický Hodgkinov lymfóm (classical Hodgkin lymphoma, cHL)

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších s relabujúcim alebo refraktérnym klasickým Hodgkinovým lymfómom po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou.

Uroteliálny karcinóm

KEYTRUDA je v kombinácii s enfortumab vedotínom indikovaná ako liečba prvej línie neresekovateľného alebo metastatického uroteliálneho karcinómu u dospelých.

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu u dospelých, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou obsahujúcou platinu (pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu u dospelých, u ktorých liečba chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu nie je vhodná a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou kombinovaného pozitívneho skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 (pozri časť 5.1).

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)

KEYTRUDA je v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu a 5-fluóruracil (5-FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 (pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu rekurentného alebo metastatického skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou TPS $\geq 50\%$ a u ktorých došlo k progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platinu (pozri časť 5.1).

Karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC)

KEYTRUDA je v kombinácii s axitinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých (pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých (pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých s karcinómom z renálnych buniek so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcií metastatických lézií (selekčné kritériá, pozri časť 5.1).

Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (mismatch repair deficient, dMMR)

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC)

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná dospelým s MSI-H alebo dMMR kolorektálnym karcinómom v nasledujúcich podmienkach:

- liečba prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu;
- liečba neresekovateľného alebo metastatického kolorektálneho karcinómu po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu.

Iné ako kolorektálne karcinómy

KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu nasledujúcich MSI-H alebo dMMR nádorov u dospelých s:

- pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu v akýchkoľvek podmienkach a ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie;
- neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe.

Ezofágový karcinóm

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 (pozri časť 5.1).

Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (triple-negative breast cancer, TNBC)

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie (pozri časť 5.1).

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou indikovaná na liečbu lokálne rekurentného neresekovateľného alebo metastatického trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 a ktorí v minulosti neboli liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie (pozri časť 5.1).

Endometriálny karcinóm (endometrial carcinoma, EC)

KEYTRUDA je v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom indikovaná na liečbu prvej línie primárneho pokročilého alebo rekurentného endometriálneho karcinómu u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

KEYTRUDA je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná na liečbu pokročilého alebo rekurentného endometriálneho karcinómu u dospelých, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu v akýchkoľvek podmienkach a ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie.

Cervikálny karcinóm

KEYTRUDA je v kombinácii s chemorádioterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) indikovaná na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 u dospelých, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu.

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho indikovaná na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 .

Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofágového prechodu (gastroesophageal junction, GEJ)

KEYTRUDA je v kombinácii s trastuzumabom, chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platinu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, pozitívneho na HER-2, u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platinu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, negatívneho na HER-2, u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 (pozri časť 5.1).

Karcinóm biliárneho traktu (biliary tract carcinoma, BTC)

KEYTRUDA je v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu biliárneho traktu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Testovanie PD-L1

Ak je to stanovené v indikácii, výber pacientov na liečbu KEYTRUDOU na základe expresie PD-L1 v nádore sa má potvrdiť validovaným testom (pozri časti 4.1, 4.4, 4.8 a 5.1).

Testovanie MSI/MMR

Ak je to stanovené v indikácii, výber pacientov na liečbu KEYTRUDOU na základe stavu MSI-H/dMMR v nádore sa má potvrdiť validovaným testom (pozri časti 4.1 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka KEYTRUDY u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

Odporúčaná dávka KEYTRUDY vo forme monoterapie u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších s cHL alebo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s melanómom je 2 mg/kg telesnej hmotnosti (bodyweight, bw) (až do maximálnej dávky 200 mg) každé 3 týždne podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

Pri použití v rámci kombinovanej liečby, pozri súhrn charakteristických vlastností (SPC) súbežne podávanej liečby.

Pacienti sa majú liečiť KEYTRUDOU do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (a až do maximálnej dĺžky trvania liečby, ak je pre indikáciu stanovená). Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. počiatočné prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo nové malé lézie počas prvých niekoľkých

mesiacov, po ktorých nasledovalo zmenšenie nádoru). U klinicky stabilizovaných pacientov s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa odporúča pokračovať v liečbe až dovtedy, kým sa progresia ochorenia nepotvrdí.

Na adjuvantnú liečbu melanómu, NSCLC alebo RCC sa má KEYTRUDA podávať až do rekurencie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo počas obdobia do jedného roku.

Pri neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe resekovateľného NSCLC majú byť pacienti liečení KEYTRUDOU v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantných podmienkach 4 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 2 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neakceptovateľnej toxicity, po čom nasleduje adjuvantná liečba KEYTRUDOU vo forme monoterapie 13 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 7 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacientom, u ktorých dôjde k progresii ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo k neakceptovateľnej toxicite súvisiacim s neoadjuvantnou liečbou KEYTRUDOU v kombinácii s chemoterapiou, sa nesmie podávať adjuvantná liečba KEYTRUDOU vo forme monoterapie.

Pri neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe TNBC majú byť pacienti liečení KEYTRUDOU v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantných podmienkach 8 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 4 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neakceptovateľnej toxicity, po čom nasleduje adjuvantná liečba KEYTRUDOU vo forme monoterapie 9 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 5 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacientom, u ktorých dôjde k progresii ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo k neakceptovateľnej toxicite súvisiacim s neoadjuvantnou liečbou KEYTRUDOU v kombinácii s chemoterapiou, sa nesmie podávať adjuvantná liečba KEYTRUDOU vo forme monoterapie.

Pri lokálne pokročilom cervikálnom karcinóme majú byť pacienti liečení KEYTRUDOU súbežne s chemorádioterapiou, po čom nasleduje liečba KEYTRUDOU vo forme monoterapie. KEYTRUDA sa môže podávať v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až po dobu 24 mesiacov.

Oddialenie dávky alebo ukončenie liečby (pozri tiež časť 4.4)

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky KEYTRUDY. Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa má podanie KEYTRUDY oddialiť alebo sa má liečba KEYTRUDOU ukončiť tak, ako je opísané v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy liečby KEYTRUDOU

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie	Závažnosť	Úprava liečby
Pneumonitída	2. stupeň	Oddial'te podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň*
	3. alebo 4. stupeň alebo rekurentný 2. stupeň	Natrvalo ukončíte
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Oddial'te podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň*
	4. stupeň alebo rekurentný 3. stupeň	Natrvalo ukončíte
Nefritída	2. stupeň s hodnotou kreatinínu > 1,5- až ≤ 3-násobok hornej hranice normálu (ULN)	Oddial'te podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň*
	≥ 3. stupeň s hodnotou kreatinínu > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončíte

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie	Závažnosť	Úprava liečby
Endokrinopatie	Insuficiencia nadobličiek a hypofyzitída 2. stupňa	Oddiaľte podanie liečby až kým stav nie je kontrolovaný hormonálnou substitučnou liečbou
	Insuficiencia nadobličiek alebo symptomatická hypofyzitída 3. alebo 4. stupňa Diabetes mellitus 1. typu spojený s hyperglykémiou stupňa ≥ 3 (glukóza > 250 mg/dl alebo $> 13,9$ mmol/l), alebo spojený s ketoacidózou Hypertyreóza stupňa ≥ 3	Oddiaľte podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň* Ak je to potrebné, u pacientov s endokrinopatiami 3. alebo 4. stupňa, ktoré sa upravili na 2. alebo nižší stupeň a sú kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou, ak je indikovaná, sa môže zvážiť pokračovanie podávania pembrolizumabu po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Inak sa má liečba ukončiť.
	Hypotyreóza	Hypotyreózu je možné zvládnuť substitučnou liečbou bez prerušenia liečby.
Hepatitída POZNÁMKA: pri zvýšeníach pečenných enzýmov u pacientov s RCC liečených pembrolizumabom v kombinácii s axitinibom , pozri usmernenia týkajúce sa dávkovania, ktoré nasledujú za touto tabuľkou.	2. stupeň s hladinou aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT) > 3 - až 5 -násobok ULN alebo s hladinou celkového bilirubínu $> 1,5$ - až 3 -násobok ULN	Oddiaľte podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň*
	Stupeň ≥ 3 s hladinou AST alebo ALT > 5 -násobok ULN alebo s hladinou celkového bilirubínu > 3 -násobok ULN	Natrvalo ukončíte
	V prípade metastáz v pečeni s počiatočným zvýšením hladiny AST alebo ALT 2. stupňa, hepatitídy so zvýšením hladiny AST alebo ALT o ≥ 50 % a pretrvávajúcim ≥ 1 týždeň	Natrvalo ukončíte
Kožné reakcie	Stevens-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN) 3. stupňa alebo podozrenie na tieto reakcie	Oddiaľte podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň*
	SJS alebo TEN 4. stupňa alebo potvrdený SJS alebo TEN	Natrvalo ukončíte
Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie	Na základe závažnosti a typu reakcie (2. stupeň alebo 3. stupeň)	Oddiaľte podanie až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň*
	Myokarditída 3. alebo 4. stupňa Encefalitída 3. alebo 4. stupňa Guillainov-Barrého syndróm 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte
	4. stupeň alebo rekurentný 3. stupeň	Natrvalo ukončíte

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie	Závažnosť	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte

Poznámka: stupne toxicity sú v súlade s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4 (NCI-CTCAE v.4).

* Liečba KEYTRUDOU sa má natrvalo ukončiť, ak sa toxicita súvisiaca s liečbou neupraví v priebehu 12 týždňov po poslednej dávke KEYTRUDY na 0. – 1. stupeň, alebo ak sa dávka kortikosteroidov nedá v priebehu 12 týždňov znížiť na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne.

Bezpečnosť opätovného začatia liečby pembrolizumabom u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla imunitne sprostredkovaná myokarditída, nie je známa.

Liečba KEYTRUDOU, vo forme monoterapie alebo kombinovanej liečby, sa má natrvalo ukončiť pri imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakciách 4. stupňa alebo rekurentných imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakciách 3. stupňa, pokiaľ nie je v tabuľke 1 uvedené inak.

Pri hematologickej toxicite 4. stupňa sa má podanie KEYTRUDY oddialiť iba u pacientov s cHL, až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň.

KEYTRUDA v kombinácii s axitinibom pri RCC

Pri pacientoch s RCC liečených KEYTRUDOU v kombinácii s axitinibom, pozri SPC ohľadne dávkovania axitinibu. Pri použití v kombinácii s pembrolizumabom sa môže zvážiť eskalácia dávky axitinibu nad úvodnú dávku 5 mg v intervaloch šesť týždňov alebo dlhšie (pozri časť 5.1).

Pri zvýšeníach pečňových enzýmov u pacientov s RCC liečených KEYTRUDOU v kombinácii s axitinibom:

- Ak je ALT alebo AST ≥ 3 -násobok ULN, ale < 10 -násobok ULN bez súbežného zvýšenia celkového bilirubínu ≥ 2 -násobok ULN, má sa podanie KEYTRUDY aj axitinibu oddialiť, až kým sa tieto nežiaduce reakcie neupraví na 0. – 1. stupeň. Môže sa zvážiť liečba kortikosteroidmi. Po zotavení sa môže zvážiť rechallenge (opätovné nasadenie liečby) jedným liečivom alebo postupný rechallenge oboma liečivami. Pri rechallenge s axitinibom sa môže zvážiť zníženie dávky podľa SPC lieku s obsahom axitinibu.
- Ak je ALT alebo AST ≥ 10 -násobok ULN alebo > 3 -násobok ULN so súbežným zvýšením celkového bilirubínu ≥ 2 -násobok ULN, má sa liečba KEYTRUDOU aj axitinibom natrvalo ukončiť a môže sa zvážiť liečba kortikosteroidmi.

KEYTRUDA v kombinácii s lenvatinibom

Pri použití v kombinácii s lenvatinibom sa má podľa vhodnosti prerušiť liečba jedným alebo oboma liekmi. Podanie lenvatinibu sa má oddialiť, dávka sa má znížiť alebo liečba ukončiť v súlade s pokynmi v SPC lenvatinibu pre kombináciu s pembrolizumabom. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky KEYTRUDY.

Pacienti liečení KEYTRUDOU musia dostať kartu pacienta a byť poučení o rizikách liečby KEYTRUDOU (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. KEYTRUDA sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. KEYTRUDA sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť KEYTRUDY u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené s výnimkou pediatrických pacientov s melanómom alebo cHL. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

KEYTRUDA je určená na intravenózne použitie. Musí sa podávať infúziou počas 30 minút. KEYTRUDA sa nesmie podávať formou rýchlej alebo bolusovej intravenózne injekcie.

Pri podávaní KEYTRUDY ako súčasť kombinovanej liečby s intravenóznou chemoterapiou sa má KEYTRUDA podať ako prvá.

Pri podávaní KEYTRUDY ako súčasť kombinovanej liečby s enfortumab vedotínom sa má KEYTRUDA podať po enfortumab vedotíne, keď sa podávajú v rovnaký deň.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hodnotenie stavu PD-L1

Na hodnotenie stavu PD-L1 v nádore je dôležité vybrať dobre validovanú a robustnú metodológiu, aby sa minimalizovali falošne negatívne alebo falošne pozitívne zistenia.

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytli imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie, vrátane závažných a fatálnych prípadov. Väčšina imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií objavujúcich sa počas liečby pembrolizumabom bola reverzibilná a zvládnutá prerušením podávania pembrolizumabu, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou. Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa objavili aj po poslednej dávke pembrolizumabu. Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém sa môžu objaviť súčasne.

Pri podozrení na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť ich adekvátne vyhodnotenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie iných príčin. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má oddialiť podanie pembrolizumabu a majú sa podať kortikosteroidy. Po úprave na stupeň ≤ 1 sa má začať postupne znižovať dávka kortikosteroidu a so znižovaním pokračovať počas minimálne 1 mesiaca. Na základe obmedzených údajov z klinických štúdií u pacientov, ktorých imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie nebolo možné zvládnuť použitím kortikosteroidov, sa môže zväziť podanie iných systémových imunosupresív.

Pembrolizumab sa môže opätovne začať podávať v priebehu 12 týždňov po poslednej dávke KEYTRUDY, ak sa nežiaduca reakcia upraví na stupeň ≤ 1 a ak sa dávka kortikosteroidu znížila na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne.

Liečba pembrolizumabom sa musí natrvalo ukončiť pri navrátení sa akejkolvek imunitne sprostredkovej nežiaducej reakcie 3. stupňa a pri akejkolvek toxicite imunitne sprostredkovej nežiaducej reakcie 4. stupňa, okrem endokrinopatií, ktoré sú kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou (pozri časti 4.2 a 4.8).

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásila pneumonitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky pneumonitídy. Podozrenie na pneumonitídu sa má potvrdiť rádiografickým zobrazením a majú sa vylúčiť iné príčiny. Pri udalostiach stupňa ≥ 2 sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 - 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent, po ktorej nasleduje postupné znižovanie dávky); pri pneumonitíde 2. stupňa sa má podanie pembrolizumabu oddialiť a pri pneumonitíde 3. stupňa, 4. stupňa alebo pri opätovne sa vyskytujúcej pneumonitíde 2. stupňa natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná kolitída

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásila kolitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky kolitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny. Pri udalostiach stupňa ≥ 2 sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 - 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent, po ktorej nasleduje postupné znižovanie dávky); pri kolitíde 2. alebo 3. stupňa sa má podanie pembrolizumabu oddialiť a pri kolitíde 4. stupňa alebo rekurentnej kolitíde 3. stupňa natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Má sa zvážiť možné riziko gastrointestinálnej perforácie.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásila hepatitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na zmeny pečevných funkcií (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického hodnotenia) a príznaky hepatitídy, a majú sa vylúčiť iné príčiny. Majú sa podať kortikosteroidy (úvodná dávka 0,5 - 1 mg/kg/deň (pri udalostiach 2. stupňa) a 1 - 2 mg/kg/deň (pri udalostiach stupňa ≥ 3) prednizónu alebo ekvivalent, po ktorej nasleduje postupné znižovanie dávky) a na základe závažnosti zvýšenia hladín pečevných enzýmov sa má podanie pembrolizumabu oddialiť alebo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná nefritída

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásila nefritída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na zmeny vo funkcii obličiek a majú sa vylúčiť iné príčiny poruchy funkcie obličiek. Pri udalostiach stupňa ≥ 2 sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 - 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent, po ktorej nasleduje postupné znižovanie dávky) a na základe závažnosti zvýšenia hladiny kreatinínu sa má podanie pembrolizumabu pri nefritíde 2. stupňa oddialiť a pri nefritíde 3. alebo 4. stupňa natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Pri liečbe pembrolizumabom sa pozorovali závažné endokrinopatie zahŕňajúce insuficienciu nadobličiek, hypofyzitídu, diabetes mellitus 1. typu, diabetickú ketoacidózu, hypotyreózu a hypertyreózu.

V prípadoch imunitne sprostredkovaných endokrinopatií môže byť potrebná dlhodobá hormonálna substitučná liečba.

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásila insuficiencia nadobličiek (primárna a sekundárna). U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa tiež hlásila hypofyzitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky insuficiencie nadobličiek a hypofyzitídy (vrátane hypopituitarizmu) a majú sa vylúčiť iné príčiny. Na liečbu insuficiencie nadobličiek sa majú podať kortikosteroidy a podľa klinickej indikácie iná hormonálna substitučná liečba. Pri insuficiencii nadobličiek alebo hypofyzitíde 2. stupňa sa má podanie pembrolizumabu oddialiť až dovtedy, kým nie je udalosť kontrolovaná hormonálnou substitučnou liečbou. Pri insuficiencii nadobličiek alebo symptomatickej hypofyzitíde 3. alebo 4. stupňa sa má podanie pembrolizumabu oddialiť alebo sa má liečba ukončiť. Po postupnom znížení dávky kortikosteroidu, ak je potrebné, sa môže zvážiť

pokračovanie podávania pembrolizumabu (pozri časť 4.2). Aby sa zabezpečila primeraná hormonálna substitučná liečba, majú sa sledovať funkcia hypofýzy a hladiny hormónov.

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásil diabetes mellitus 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na hyperglykémii alebo iné prejavy a príznaky diabetu. Pri diabetes mellitus 1. typu sa má podať inzulín a v prípadoch diabetu 1. typu spojeného s hyperglykémiiou alebo ketoacidózou stupňa ≥ 3 sa má podanie pembrolizumabu oddialiť až do dosiahnutia metabolickej kontroly (pozri časť 4.2).

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásili poruchy štítnej žľazy vrátane hypotyreózy, hypertyreózy a tyreoiditídy a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby. U pacientov s HNSCC, ktorí v minulosti absolvovali rádioterapiu, sa častejšie hlási hypotyreóza. Pacienti majú byť sledovaní na zmeny vo funkcii štítnej žľazy (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického hodnotenia) a klinické prejavy a príznaky porúch štítnej žľazy. Hypotyreózu je možné zvládnuť substitučnou liečbou bez prerušenia liečby a bez podania kortikosteroidov. Hypertyreóza sa môže liečiť symptomaticky. Pri hypertyreóze stupňa ≥ 3 sa má podanie pembrolizumabu oddialiť až dovtedy, kým sa neupraví na stupeň ≤ 1 . Aby sa zabezpečila primeraná hormonálna substitučná liečba, majú sa sledovať funkcia štítnej žľazy a hladiny hormónov.

U pacientov s endokrinopatiami 3. alebo 4. stupňa, ktoré sa upravili na 2. stupeň alebo nižší a ktoré sú v prípade indikácie kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou, sa môže zvážiť pokračovanie podávania pembrolizumabu po postupnom znížení dávky kortikosteroidov, ak je potrebné. Inak sa má liečba ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Imunitne sprostredkované nežiaduce kožné reakcie

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásili imunitne sprostredkované závažné kožné reakcie (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre podozrenie na závažné kožné reakcie a majú sa vylúčiť iné príčiny. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie pembrolizumabu oddialiť pri kožných reakciách 3. stupňa až kým sa neupraví na stupeň ≤ 1 alebo natrvalo ukončiť pri kožných reakciách 4. stupňa a majú sa podať kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.8). V prípade podozrenia na SJS alebo TEN sa má podanie pembrolizumabu oddialiť a pacienta je potrebné poslať na špecializované oddelenie na vyšetrenie a liečbu. V prípade potvrdenia SJS alebo TEN sa má liečba pembrolizumabom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pri zvažovaní použitia pembrolizumabu u pacienta, u ktorého v minulosti počas predchádzajúcej liečby inými imunostimulačnými protirakovinovými liečivami došlo k závažnej alebo život ohrozujúcej nežiaducej kožnej reakcii, je potrebná opatrnosť.

Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách alebo v rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa hlásili nasledujúce ďalšie klinicky významné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie: uveitída, artritída, myozitída, myokarditída, pankreatitída, Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm, hemolytická anémia, sarkoidóza, encefalitída, myelitída, vaskulitída, sklerotizujúca cholangitída, gastritída, neinfekčná cystitída, hypoparatyreoidizmus a perikarditída (pozri časti 4.2 a 4.8).

Na základe závažnosti a typu nežiaducej reakcie sa má pri udalostiach 2. alebo 3. stupňa oddialiť podanie pembrolizumabu a majú sa podať kortikosteroidy.

Pembrolizumab sa môže opätovne začať podávať v priebehu 12 týždňov po poslednej dávke KEYTRUDY, ak sa nežiaduca reakcia upraví na stupeň ≤ 1 a ak sa dávka kortikosteroidu znížila na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne.

Liečba pembrolizumabom sa musí natrvalo ukončiť pri navrátení sa akejkolvek imunitne sprostredkovanej nežiaducej reakcie 3. stupňa a pri akejkolvek imunitne sprostredkovanej nežiaducej reakcii 4. stupňa.

Pri myokarditíde, encefalitíde alebo Guillainovom-Barrého syndróme 3. alebo 4. stupňa sa má liečba pembrolizumabom natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Nežiaduce reakcie súvisiace s transplantáciou

Rejekcia transplantovaného solídneho orgánu

U pacientov liečených inhibítormi PD-1 bola po uvedení lieku na trh hlásená rejekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba pembrolizumabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejekcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby pembrolizumabom v porovnaní s rizikom novej rejekcie orgánu.

Komplikácie pri alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell transplant, HSCT)

Alogénna HSCT po liečbe pembrolizumabom

U pacientov s cHL podstupujúcich alogénnu HSCT sa po predchádzajúcej expozícii pembrolizumabu pozorovali prípady reakcie štetu proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD) a hepatálneho venookluzívneho ochorenia (veno-occlusive disease, VOD). Kým nebudú k dispozícii ďalšie údaje, pre každý individuálny prípad sa má starostlivo zvážiť potenciálny prínos HSCT a možné zvýšené riziko komplikácií súvisiacich s transplantáciou (pozri časť 4.8).

Alogénna HSCT pred liečbou pembrolizumabom

U pacientov s alogénnou HSCT v anamnéze sa po liečbe pembrolizumabom hlásila akútna GVHD, vrátane fatálnej GVHD. U pacientov, u ktorých sa po transplantáčnom zákroku objavila GVHD, môže byť po liečbe pembrolizumabom zvýšené riziko GVHD. U pacientov s alogénnou HSCT v anamnéze zvážte prínos liečby pembrolizumabom oproti riziku novej GVHD.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov dostávajúcich pembrolizumab sa hlásili závažné reakcie súvisiace s infúziou, vrátane precitlivenosti a anafylaxie (pozri časť 4.8). Pri reakciách súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa sa má infúzia zastaviť a podávanie pembrolizumabu natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Pacienti s reakciou súvisiacou s infúziou 1. alebo 2. stupňa môžu naďalej dostávať pembrolizumab pri pozornom sledovaní; môže sa zvážiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

Použitie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou

Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou sa má u pacientov vo veku ≥ 75 rokov používať s opatnosťou po dôkladnom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnom základe (pozri časť 5.1).

Opatrenia pri špecifických ochoreniach

Použitie pembrolizumabu u pacientov s uroteliálnym karcinómom, ktorí v minulosti dostávali chemoterapiu obsahujúcu platínu

Lekári musia pred začatím liečby u pacientov s horšími prognostickými charakteristikami a/alebo agresívnym ochorením zvážiť oneskorený nástup účinku pembrolizumabu. Pri uroteliálnom karcinóme sa pri pembrolizumabe v porovnaní s chemoterapiou pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 2 mesiacov (pozri časť 5.1). Faktory spájajúce sa s včasnými úmrtiami boli rýchlo progredujúce ochorenie počas predchádzajúcej liečby platínou a metastázy v pečeni.

Použitie pembrolizumabu u pacientov s uroteliálnym karcinómom, u ktorých je liečba chemoterapiou obsahujúcou cisplatínu považovaná za nevhodnú a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 10

Základné a prognostické charakteristiky ochorenia v populácii štúdie KEYNOTE-052 zahŕňali podiel pacientov, u ktorých bola vhodná kombinácia založená na karboplatíne a u ktorých sa prínos liečby hodnotil v komparatívnej štúdii (KEYNOTE-361). V štúdii KEYNOTE-361 sa pri monoterapii pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 6 mesiacov od začiatku liečby nasledovaný dlhodobým prínosom týkajúcim sa prežívania (pozri časť 5.1). Nebolo možné identifikovať žiadny špecifický faktor (faktory) súvisiaci so skorými úmrtiami. Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s uroteliálnym karcinómom, u ktorých je kombinovaná chemoterapia na báze karboplatíny považovaná za vhodnú, zvážiť oneskorený nástup účinku pembrolizumabu. Štúdia KEYNOTE-052 tiež zahŕňala pacientov, u ktorých bola vhodná monochemoterapia, pre ktorých nie sú k dispozícii žiadne randomizované údaje. Navyše, u krehkejších pacientov (napr. výkonnostný stav podľa ECOG 3), u ktorých bola chemoterapia považovaná za nevhodnú, nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti. Vzhľadom na absenciu týchto údajov sa má pembrolizumab v tejto populácii používať s opatrnosťou po dôkladnom zvážení možného rizika a prínosu na individuálnom základe.

Použitie pembrolizumabu na liečbu prvej línie u pacientov s NSCLC

Vo všeobecnosti sa pozoruje vyššia frekvencia nežiaducich reakcií pri kombinovanej liečbe s pembrolizumabom v porovnaní s monoterapiou pembrolizumabom alebo samotnou chemoterapiou, čo odzrkadľuje príspevok každej z týchto zložiek (pozri časti 4.2 a 4.8). Priame porovnanie pembrolizumabu pri použití v kombinácii s chemoterapiou a pri monoterapii pembrolizumabom nie je k dispozícii.

Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s NSCLC, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 a ktorí neboli v minulosti liečení, zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby (monoterapia pembrolizumabom alebo pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou).

Pri monoterapii pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou sa v štúdii KEYNOTE-042 pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 4 mesiacov po začatí liečby, po ktorých nasledoval dlhodobý prínos týkajúci sa prežívania (pozri časť 5.1).

Použitie pembrolizumabu na liečbu prvej línie u pacientov s HNSCC

Vo všeobecnosti sa pozoruje vyššia frekvencia nežiaducich reakcií pri kombinovanej liečbe s pembrolizumabom v porovnaní s monoterapiou pembrolizumabom alebo samotnou chemoterapiou, čo odzrkadľuje príspevok každej z týchto zložiek (pozri časť 4.8).

Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s HNSCC, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1, zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby (monoterapia pembrolizumabom alebo pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou) (pozri časť 5.1).

Použitie pembrolizumabu na liečbu pacientov s pokročilým alebo rekurentným MSI-H alebo dMMR endometriálnym karcinómom

Priame porovnanie pembrolizumabu pri použití v kombinácii s lenvatinibom oproti monoterapii pembrolizumabom nie je k dispozícii. Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s pokročilým alebo rekurentným MSI-H alebo dMMR endometriálnym karcinómom zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby (monoterapia pembrolizumabom alebo pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom).

Použitie pembrolizumabu na adjuvantnú liečbu pacientov s melanómom

Pozorovala sa tendencia k zvýšenej frekvencii výskytu ťažkých a závažných nežiaducich reakcií u pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Údaje týkajúce sa bezpečnosti pembrolizumabu u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v podmienkach adjuvantnej liečby melanómu sú obmedzené.

Použitie pembrolizumabu v kombinácii s axitinibom na liečbu prvej línie u pacientov s RCC

Pri podávaní pembrolizumabu spolu s axitinibom sa u pacientov s pokročilým RCC hlásili vyššie ako očakávané frekvencie výskytu zvýšenia ALT a AST 3. a 4. stupňa (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby sa majú sledovať hladiny pečeňových enzýmov. Môže sa zväžiť častejšie sledovanie hladín pečeňových enzýmov v porovnaní s frekvenciou pri použití týchto liečiv v rámci monoterapie. Je potrebné dodržiavať medicínske usmernenia pre liečbu každým z liečiv (pozri časť 4.2 a SPC lieku s obsahom axitinibu).

Použitie pembrolizumabu na liečbu prvej línie u pacientov s MSI-H/dMMR CRC

V štúdií KEYNOTE-177 boli pomery rizika pre udalosti celkového prežívania vyššie pri pembrolizumabe v porovnaní s chemoterapiou počas prvých 4 mesiacov liečby, po ktorých pri pembrolizumabe nasledoval dlhodobý prínos týkajúci sa prežívania (pozri časť 5.1).

Použitie pembrolizumabu na liečbu prvej línie u pacientov s BTC

Cholangitída a infekcie biliárneho traktu nie sú u pacientov s BTC zriedkavé. V štúdií KEYNOTE-966 sa udalosti cholangitídy hlásili v oboch liečebných skupinách (11,2 % [n = 59] účastníkov v skupine s pembrolizumabom plus chemoterapia a 10,3 % [n = 55] účastníkov v skupine s placebom plus chemoterapia). V štúdií KEYNOTE-966 mali pacienti s biliárnymi stentami a drénami (n = 74) zvýšené riziko cholangitídy a infekcií biliárneho traktu (39,4 % [n = 13] účastníkov v skupine s pembrolizumabom plus chemoterapia oproti 29,3 % [n = 12] účastníkov v skupine s placebom plus chemoterapia). Pacienti s BTC (najmä pacienti s biliárnymi stentami) majú byť pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch pozorne sledovaní pre výskyt cholangitídy alebo infekcií biliárneho traktu.

Pacienti vyradení z klinických štúdií

Pacienti s nasledujúcimi zdravotnými stavmi boli vyradení z klinických štúdií: aktívne metastázy v CNS; výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2 (s výnimkou uroteliálneho karcinómu a RCC); infekcia HIV, infekcia hepatitídy B alebo hepatitídy C (s výnimkou BTC); aktívne systémové autoimunitné ochorenie; intersticiálna choroba pľúc; pneumonitída v minulosti, vyžadujúca liečbu systémovými kortikosteroidmi; závažná precitlivosť na iné monoklonálne protilátky v anamnéze; pacienti dostávajúci imunosupresívnu liečbu; anamnéza závažných imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií pri liečbe ipilimumabom definovaných ako akákoľvek toxicita 4. alebo toxicita 3. stupňa vyžadujúca liečbu kortikosteroidmi (> 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent) počas viac ako 12 týždňov. Pacienti s aktívnymi infekciami boli z klinických štúdií vyradení a vyžadovalo sa, aby sa ich infekcia pred podaním pembrolizumabu vyliečila. Pacienti s aktívnymi infekciami vyskytujúcimi sa počas liečby pembrolizumabom boli manažovaní vhodnou liečbou. Pacienti s počiatočnými klinicky významnými abnormalitami obličiek (kreatinín $> 1,5 \times \text{ULN}$) alebo pečene (bilirubín $> 1,5 \times \text{ULN}$, ALT, AST $> 2,5 \times \text{ULN}$ bez metastáz v pečeni) boli vyradení z klinických štúdií, preto sú informácie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene obmedzené.

U pacientov s očným melanómom sú k dispozícii obmedzené údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti KEYTRUDY (pozri časť 5.1).

Po starostlivom zvážení možného zvýšeného rizika sa pri príslušnej lekárskej starostlivosti u týchto pacientov môže pembrolizumab použiť.

Karta pacienta

Všetci lekári predpisujúci KEYTRUDU musia byť dôkladne oboznámení s informáciami pre lekára a usmerneniami k liečbe. Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby KEYTRUDOU. Pacient dostane kartu pacienta pri každom predpísaní lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

S pembrolizumabom sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické liekové interakčné štúdie. Keďže sa pembrolizumab z krvného obehu odstraňuje katabolizmom, nepredpokladajú sa žiadne metabolické liekové interakcie.

Pred začatím podávania pembrolizumabu sa má predísť použitiu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí podávania pembrolizumabu na liečbu imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Kortikosteroidy možno použiť aj ako premedikáciu na antiemetickú profylaxiu a/alebo na zmiernenie nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou, keď sa pembrolizumab používa v kombinácii s chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby pembrolizumabom a počas minimálne 4 mesiacov po poslednej dávke pembrolizumabu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití pembrolizumabu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie s pembrolizumabom na zvieratách sa nevykonali; na modeloch gravidity u myši sa však preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 naruša toleranciu k plodu a vedie k zvýšenej miere potratu plodu (pozri časť 5.3). Tieto výsledky poukazujú na možné riziko, že podávanie pembrolizumabu počas gravidity môže na základe mechanizmu účinku spôsobovať poškodenie plodu vrátane zvýšených mier potratov alebo narodenia mŕtvych plodov. O ľudských imunoglobulínoch G4 (IgG4) je známe, že prestupujú placentárnou bariérou, a keďže pembrolizumab je IgG4, existuje možnosť prenosu pembrolizumabu z matky na vyvíjajúci sa plod. Pembrolizumab sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pembrolizumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pembrolizumab vylučuje do ľudského mlieka. Keďže je známe, že sa protilátky môžu vylučovať do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu pembrolizumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pembrolizumabom pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa možných účinkov pembrolizumabu na fertilitu. Na základe 1-mesačných a 6-mesačných štúdií toxicity po opakovanom podávaní sa na reprodukčných orgánoch samcov a samíc opíc neobjavili žiadne významné účinky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pembrolizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Po podaní pembrolizumabu sa u niektorých pacientov hlásili závrat a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pembrolizumab je najčastejšie spájaný s imunitne sprostredkovanými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, sa upravila po začatí primeranej liečby alebo po ukončení podávania pembrolizumabu (pozri nižšie „Popis vybraných nežiaducich reakcií“). Frekvencie výskytu zahrnuté nižšie a v tabuľke 2 sú založené na všetkých hlásených nežiaducich liekových reakciách bez ohľadu na hodnotenie príčinnej súvislosti podľa skúšajúceho.

Pembrolizumab vo forme monoterapie (pozri časť 4.2)

Bezpečnosť pembrolizumabu vo forme monoterapie sa hodnotila v klinických štúdiách u 7 631 pacientov s rôznymi typmi nádorov a pri štyroch dávkach (2 mg/kg bw každé 3 týždne, 200 mg každé 3 týždne alebo 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne). V tejto populácii pacientov bol medián času pozorovania 8,5 mesiacov (rozsa: 1 deň až 39 mesiacov) a najčastejšími nežiaducimi reakciami pri pembrolizumabe boli únava (31 %), hnačka (22 %) a nevoľnosť (20 %). Závažnosť väčšiny hlásených

nežiaducích reakcií pri monoterapii bola 1. alebo 2. stupňa. Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami boli imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie a závažné nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4). Pri monoterapii pembrolizumabom v podmienkach adjuvantnej liečby boli výskytu imunitne sprostredkovaných nežiaducích reakcií všetkých stupňov 37 % a 3. – 5. stupňa 9 % a pri liečbe v metastatických podmienkach boli výskytu imunitne sprostredkovaných nežiaducích reakcií všetkých stupňov 25 % a 3. – 5. stupňa 6 %. V podmienkach adjuvantnej liečby neboli identifikované žiadne nové imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie.

Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou (CRT) (pozri časť 4.2)

Keď sa pembrolizumab podáva v kombinácii, pred začatím liečby pozri SPC jednotlivých zložiek kombinovanej liečby.

Bezpečnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou alebo CRT sa hodnotila v klinických štúdiách u 6 334 pacientov s rôznymi typmi nádorov dostávajúcich 200 mg, 2 mg/kg bw alebo 10 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týždne. V tejto populácii pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami nevoľnosť (52 %), anémia (51 %), únava (36 %), hnačka (35 %), zápcha (32 %), vracanie (28 %), znížený počet neutrofilov (27 %) a znížená chuť do jedla (27 %). Výskyt nežiaducích reakcií 3. – 5. stupňa u pacientov s NSCLC bol 69 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 61 % pre samotnú chemoterapiu, u pacientov s HNSCC bol 85 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 84 % pre chemoterapiu plus cetuximab, u pacientov s ezofágovým karcinómom bol 86 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 83 % pre samotnú chemoterapiu, u pacientov s TNBC bol 80 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 77 % pre samotnú chemoterapiu, u pacientov s cervikálnym karcinómom bol 77 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom (chemoterapia s bevacizumabom alebo bez neho alebo v kombinácii s CRT) a 71 % pre chemoterapiu s bevacizumabom alebo bez neho alebo samotnú CRT, u pacientov s karcinómom žalúdka bol 74 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom (chemoterapia s trastuzumabom alebo bez neho) a 68 % pre chemoterapiu s trastuzumabom alebo bez neho, u pacientov s karcinómom biliárneho traktu bol 85 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 84 % pre samotnú chemoterapiu, u pacientov s EC bol 59 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 46 % pre samotnú chemoterapiu a u pacientov s malígnym pleurálnym mezoteliómom bol 44 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom a 30 % pre samotnú chemoterapiu.

Pembrolizumab v kombinácii s inhibítorom tyrozínkinázy (tyrosine kinase inhibitor, TKI) (pozri časť 4.2)

Keď sa pembrolizumab podáva v kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom, pred začatím liečby pozri SPC axitinibu alebo lenvatinibu. Pre ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti lenvatinibu súvisiace s pokročilým RCC, pozri SPC lieku Kisplyx, a pokročilým EC, pozri SPC lieku Lenvima. Pre ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti axitinibu pri zvýšení hladín pečeňových enzýmov, pozri tiež časť 4.4.

Bezpečnosť pembrolizumabu v kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom pri pokročilom RCC a v kombinácii s lenvatinibom pri pokročilom EC sa hodnotila v klinických štúdiách u celkovo 1 456 pacientov s pokročilým RCC alebo pokročilým EC dostávajúcich 200 mg pembrolizumabu každé 3 týždne náležite buď s 5 mg axitinibu dvakrát denne alebo s 20 mg lenvatinibu jedenkrát denne. V týchto populáciách pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hnačka (58 %), hypertenzia (54 %), hypotyreóza (46 %), únava (41 %), znížená chuť do jedla (40 %), nevoľnosť (40 %), artralgia (30 %), vracanie (28 %), úbytok telesnej hmotnosti (28 %), dysfónia (28 %), abdominálna bolesť (28 %), proteinúria (27 %), syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie (26 %), vyrážka (26 %), stomatitída (25 %), zápcha (25 %), muskuloskeletálna bolesť (23 %), bolesť hlavy (23 %) a kašeľ (21 %). Výskyt nežiaducích reakcií 3. – 5. stupňa bol u pacientov s RCC 80 % pre pembrolizumab v kombinácii buď s axitinibom alebo lenvatinibom a 71 % pre samotný sunitinib. Výskyt nežiaducích reakcií 3. – 5. stupňa bol u pacientov s EC 89 % pre pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom a 73 % pre samotnú chemoterapiu.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s pembrolizumabom vo forme monoterapie alebo v kombinácii s chemoterapiou alebo CRT, či inými protinádorovými liečivami alebo hlásené počas používania pembrolizumabu po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 2. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa objavujú pri pembrolizumabe alebo zložkách kombinovanej liečby podávaných samostatne, sa môžu vyskytnúť počas kombinovanej liečby týmito liekmi aj keď sa tieto reakcie nehlásili v klinických štúdiách s kombinovanou liečbou.

Pre ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti pri podávaní pembrolizumabu vo forme kombinovanej liečby, pozri SPC jednotlivých zložiek kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených pembrolizumabom[†]

Trieda orgánových systémov MedDRA a kategória frekvencie	Monoterapia	V kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou	V kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom
Infekcie a nákazy			
Veľmi časté			infekcia močových ciest
Časté	pneumónia	pneumónia	pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia	anémia, neutropénia, trombocytopénia	anémia
Časté	trombocytopénia, neutropénia, lymfopénia	febrilná neutropénia, leukopénia, lymfopénia	neutropénia, trombocytopénia, lymfopénia, leukopénia
Menej časté	leukopénia, imunitná trombocytopénia, eozinofília	hemolytická anémia*, eozinofília	eozinofília
Zriedkavé	hemolytická anémia*, hemofagocytová lymfohistiocytóza, čistá aplázia červených krviniek	imunitná trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému			
Časté	reakcia súvisiaca s infúziou*	reakcia súvisiaca s infúziou*	reakcia súvisiaca s infúziou*
Menej časté	sarkoidóza*		
Zriedkavé		sarkoidóza	
Neznáme	reakcia transplantovaného solídneho orgánu		
Poruchy endokrinného systému			
Veľmi časté	hypotyreóza*	hypotyreóza*	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza	insuficiencia nadobličiek*, hypertyreóza*, tyreoiditída*	insuficiencia nadobličiek*, hypertyreóza, tyreoiditída*
Menej časté	insuficiencia nadobličiek*, hypofyzitída*, tyreoiditída*	hypofyzitída*	hypofyzitída*

Trieda orgánových systémov MedDRA a kategória frekvencie	Monoterapia	V kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou	V kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom
Zriedkavé	hypoparatyreoidizmus	hypoparatyreoidizmus	hypoparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	znížená chuť do jedla	hypokaliémia, znížená chuť do jedla	znížená chuť do jedla
Časté	hyponatriémia, hypokaliémia, hypokalcémia	hyponatriémia, hypokalcémia	hyponatriémia, hypokaliémia, hypokalcémia
Menej časté	diabetes mellitus 1. typu*	diabetes mellitus 1. typu*	diabetes mellitus 1. typu*
Psychické poruchy			
Veľmi časté		nespavosť	
Časté	nespavosť		nespavosť
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	bolesť hlavy	periférna neuropatia, bolesť hlavy, závrat	bolesť hlavy, dysgeúzia
Časté	závrat, periférna neuropatia, letargia, dysgeúzia	dysgeúzia	závrat, periférna neuropatia, letargia
Menej časté	myastenický syndróm*, epilepsia	encefalitída*, epilepsia, letargia	myastenický syndróm*, encefalitída*
Zriedkavé	Guillainov-Barrého syndróm*, encefalitída*, myelitída*, optická neuritída, meningitída (aseptická)*	myastenický syndróm*, Guillainov-Barrého syndróm*, myelitída, optická neuritída, meningitída (aseptická)	optická neuritída
Poruchy oka			
Časté	suché oko	suché oko	suché oko
Menej časté	uveitída*	uveitída*	uveitída*
Zriedkavé	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm		Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté	srdcová arytmia‡ (vrátane atriálnej fibrilácie)	srdcová arytmia‡ (vrátane atriálnej fibrilácie)	srdcová arytmia‡ (vrátane atriálnej fibrilácie)
Menej časté	myokarditída, perikarditída*, perikardiálna efúzia	myokarditída*, perikarditída*, perikardiálna efúzia	myokarditída, perikardiálna efúzia
Poruchy ciev			
Veľmi časté			hypertenzia
Časté	hypertenzia	hypertenzia	
Menej časté		vaskulitída*	vaskulitída*
Zriedkavé	vaskulitída*		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ	dyspnoe, kašeľ	dyspnoe, kašeľ
Časté	pneumonitída*	pneumonitída*	pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	hnačka, abdominálna bolesť*, nevoľnosť*, vracanie, zápcha	hnačka, nevoľnosť*, vracanie, abdominálna bolesť*, zápcha	hnačka, abdominálna bolesť*, nevoľnosť*, vracanie, zápcha

Trieda orgánových systémov MedDRA a kategória frekvencie	Monoterapia	V kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou	V kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom
Časté	kolitída*, sucho v ústach	kolitída*, gastritída*, sucho v ústach	kolitída*, pankreatitída*, gastritída*, sucho v ústach
Menej časté	pankreatitída*, gastritída*, gastrointestinálna ulcerácia*	pankreatitída*, gastrointestinálna ulcerácia*	gastrointestinálna ulcerácia*
Zriedkavé	exokrinná pankreatická insuficiencia, perforácia tenkého čreva, celiakia	exokrinná pankreatická insuficiencia, perforácia tenkého čreva, celiakia	perforácia tenkého čreva
Neznáme			exokrinná pankreatická insuficiencia, celiakia
Poruchy pečene a žľových ciest			
Časté	hepatitída*	hepatitída*	hepatitída*
Zriedkavé	sklerotizujúca cholangitída	sklerotizujúca cholangitída*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	pruritus*, vyrážka*	vyrážka*, alopecia, pruritus*	vyrážka*, pruritus*
Časté	závažné kožné reakcie*, erytém, dermatitída, suchá koža, vitiligo*, ekzém, alopecia, akneiformná dermatitída	závažné kožné reakcie*, dermatitída, erytém, suchá koža, akneiformná dermatitída, ekzém	závažné kožné reakcie*, dermatitída, suchá koža, erytém, akneiformná dermatitída, alopecia
Menej časté	psoriáza, lichenoidná keratóza*, papuly, zmeny sfarbenia vlasov	psoriáza, lichenoidná keratóza*, vitiligo*, papuly	ekzém, lichenoidná keratóza*, psoriáza, vitiligo*, papuly, zmeny sfarbenia vlasov
Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, nodózný erytém, toxická epidermálna nekrolýza	Stevensov-Johnsonov syndróm, nodózný erytém, zmeny sfarbenia vlasov	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*, artralgia	muskuloskeletálna bolesť*, artralgia	artralgia, muskuloskeletálna bolesť*, myozitída*, bolesť v končatine
Časté	myozitída*, bolesť v končatine, artritída*	myozitída*, bolesť v končatine, artritída*	artritída*
Menej časté	tendosynovitída*	tendosynovitída*	tendosynovitída*
Zriedkavé	Sjögrenov syndróm	Sjögrenov syndróm	Sjögrenov syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté		akútne poškodenie obličky	nefritída*
Menej časté	nefritída*	nefritída*, neinfekčná cystitída	

Trieda orgánových systémov MedDRA a kategória frekvencie	Monoterapia	V kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou	V kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom
Zriedkavé	neinfekčná cystitída		neinfekčná cystitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	únavu, asténiu, edém*, pyrexia	únavu, asténiu, pyrexia, edém*	únavu, asténiu, edém*, pyrexia
Časté	ochorenie podobné chrípke, zimnica	ochorenie podobné chrípke, zimnica	ochorenie podobné chrípke, zimnica
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté		zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, hyperkalciémia, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, hyperkalciémia	zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, hyperkalciémia

Trieda orgánových systémov MedDRA a kategória frekvencie	Monoterapia	V kombinácii s chemoterapiou alebo chemorádioterapiou	V kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom
Menej časté	zvýšená hladina amylázy	zvýšená hladina amylázy	

[†]Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 2 nemusia byť v plnej miere pripísateľné samotnému pembrolizumabu, môžu sa sčasti pripisovať aj základnému ochoreniu alebo iným liekom použitým v kombinácii.

[‡]Na základe štandardného pojmu zahŕňajúceho bradyarytmie a tachyarytmie.

*Nasledujúce pojmy predstavujú skupinu súvisiacich udalostí, ktoré opisujú skôr zdravotný stav ako jednotlivú udalosť:

- hemolytická anémia (autoimunitná hemolytická anémia a hemolytická anémia s negatívnym výsledkom Coombsovho testu)
- reakcia súvisiaca s infúziou (precitlivenosť na liečivo, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia, precitlivenosť, reakcia z precitlivenosti súvisiaca s infúziou, syndróm uvoľnenia cytokínov a sérová choroba)
- sarkoidóza (kožná sarkoidóza a pľúcna sarkoidóza)
- hypotyreóza (myxedém, imunitne sprostredkovaná hypotyreóza a autoimunitná hypotyreóza)
- insuficiencia nadobličiek (Addisonova choroba, akútna insuficiencia kôry nadobličiek a sekundárna insuficiencia kôry nadobličiek)
- tyreoiditída (autoimunitná tyreoiditída, tichá tyreoiditída, porucha štítnej žľazy, akútna tyreoiditída a imunitne sprostredkovaná tyreoiditída)
- hypertyreóza (Gravesova choroba)
- hypofyzitída (hypopituitarizmus a lymfocytárna hypofyzitída)
- diabetes mellitus 1. typu (diabetická ketoacidóza)
- myastenický syndróm (myasténia gravis, vrátane exacerbácie)
- encefalitída (autoimunitná encefalitída a neinfekčná encefalitída)
- Guillainov-Barrého syndróm (axonálna neuropatia a demyelinizačná polyneuropatia)
- myelitída (vrátane transverzálny myelitídy)
- aseptická meningitída (meningitída a neinfekčná meningitída)
- uveitída (chorioretinitída, iritída a iridocyklitída)
- myokarditída (autoimunitná myokarditída)
- perikarditída (autoimunitná perikarditída, pleuroperikarditída a myoperikarditída)
- vaskulitída (vaskulitída centálneho nervového systému, aortitída a veľkobunková arteritída)
- pneumonitída (intersticiálna choroba pľúc, organizujúca pneumónia, imunitne sprostredkovaná pneumonitída, imunitne sprostredkovaná choroba pľúc a autoimunitná choroba pľúc)
- abdominálna bolesť (abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v spodnej časti brucha)
- kolitída (mikroskopická kolitída, enterokolitída, hemoragická enterokolitída, autoimunitná kolitída a imunitne sprostredkovaná enterokolitída)
- gastritída (erozívna gastritída, hemoragická gastritída a imunitne sprostredkovaná gastritída)
- pankreatitída (autoimunitná pankreatitída, akútna pankreatitída a imunitne sprostredkovaná pankreatitída)
- gastrointestinálna ulcerácia (žalúdokový vred a duodenálny vred)
- hepatitída (autoimunitná hepatitída, imunitne sprostredkovaná hepatitída, liekmi spôsobené poškodenie pečene a akútna hepatitída)
- sklerotizujúca cholangitída (imunitne sprostredkovaná cholangitída)
- pruritus (urtikária, papulózná urtikária a genitálny pruritus)
- vyrážka (erytematózná vyrážka, folikulárna vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózná vyrážka, pruritická vyrážka, vezikulárna vyrážka a genitálna vyrážka)
- závažné kožné reakcie (exfoliatívna vyrážka, pemfigus a nasledujúce reakcie ≥ 3 . stupňa: kožná vaskulitída, bulózná dermatitída, exfoliatívna dermatitída, generalizovaná exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, lichen planus, orálny lichen planus, pemfigoid, pruritus, genitálny pruritus, vyrážka, erytematózná vyrážka, makulopapulózna vyrážka, svrbivá vyrážka, pustulózná vyrážka, nekróza kože a toxická kožná vyrážka)
- vitiligo (depigmentácia kože, hypopigmentácia kože a hypopigmentácia očného viečka)
- lichenoidná keratóza (lichen planus a lichen sclerosus)
- muskuloskeletálna bolesť (muskuloskeletálny diskomfort, bolesť chrbta, muskuloskeletálna stuhnutosť, muskuloskeletálna bolesť hrudníka a tortikolis)
- myozitída (myalgia, myopatia, nekrotizujúca myozitída, reumatická polymyalgia a rabdomyolýza)
- artritída (opuch kĺbov, polyartritída, efúzia kĺbu, autoimunitná artritída a imunitne sprostredkovaná artritída)
- tendosynovitída (tendonitída, synovitída a bolesť šľachy)
- nefritída (autoimunitná nefritída, imunitne sprostredkovaná nefritída, tubulointersticiálna nefritída a zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek alebo akútne poškodenie obličiek s dôkazom nefritídy, nefrotický syndróm, glomerulonefritída, membranózna glomerulonefritída a akútna glomerulonefritída)
- edém (periférny edém, generalizovaný edém, nadbytok tekutín, zadržiavanie tekutín, edém očného viečka a edém pery, edém tváre, lokalizovaný edém a edém okolo oka)

Pembrolizumab v kombinácii s enfortumab vedotínom (pozri časť 4.2)

Keď sa pembrolizumab podáva v kombinácii s enfortumab vedotínom, pred začatím liečby pozri SPC enfortumab vedotínu.

Bezpečnosť pembrolizumabu v kombinácii s enfortumab vedotínom sa hodnotila u 564 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom dostávajúcich 200 mg pembrolizumabu v 1. deň a 1,25 mg/kg enfortumab vedotínu v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Pozorovalo sa, že incidencia nežiaducich reakcií pre kombináciu pembrolizumabu s enfortumab vedotínom bola celkovo vyššia ako pri monoterapii pembrolizumabom, čo odzrkadľuje príspevok enfortumab vedotínu a dlhšie trvanie liečby pri kombinovanej terapii.

Nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti podobné nežiaducim reakciám pozorovaným u pacientov dostávajúcich pembrolizumab alebo enfortumab vedotín vo forme monoterapie. Incidencia makulopapulóznej vyrážky všetkých stupňov bola 36 % (10 % 3. – 4. stupňa), čo je vyššie ako bolo pozorované pri monoterapii pembrolizumabom.

Frekvencie nežiaducich udalostí boli vo všeobecnosti vyššie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, obzvlášť pri závažných nežiaducich udalostiach (56,3 % a 35,3 %, v uvedenom poradí) a udalostiach ≥ 3 . stupňa (80,3 % a 64,2 %, v uvedenom poradí), čo je podobné pozorovaniam pri komparátore vo forme chemoterapie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje k nasledovným imunitne sprostredkovaným nežiaducim reakciám sú získané od pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali pembrolizumab v štyroch dávkach (2 mg/kg bw každé 3 týždne, 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne alebo 200 mg každé 3 týždne) (pozri časť 5.1). Usmernenia k manažmentu týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4)

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

U 324 pacientov (4,2 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla pneumonitída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 143 (1,9 %) pacientov, 3. stupňa u 81 (1,1 %) pacientov, 4. stupňa u 19 (0,2 %) pacientov a 5. stupňa u 9 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 3,9 mesiacov (rozsah: 2 dni až 27,2 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 2,0 mesiace (rozsah: 1 deň až 51,0+ mesiacov).

Pneumonitída sa vyskytla častejšie u pacientov s predchádzajúcim ožiarением hrudníka v anamnéze (8,1 %) ako u pacientov, ktorí v minulosti neabsolvovali ožiarenie hrudníka (3,9 %). Pneumonitída viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 131 (1,7 %) pacientov. Pneumonitída sa upravila u 196 pacientov, u 6 s následkami.

U 230 pacientov s NSCLC (6,1 %) sa vyskytla pneumonitída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 103 (2,7 %) pacientov, 3. stupňa u 63 (1,7 %) pacientov, 4. stupňa u 17 (0,4 %) pacientov a 5. stupňa u 10 (0,3 %) pacientov. Pneumonitída sa vyskytla u 8,9 % pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s ožiarением hrudníka v anamnéze. U pacientov s cHL sa výskyt pneumonitídy (všetky stupne) pohyboval od 5,2 % do 10,8 % u pacientov s cHL v štúdii KEYNOTE-087 (n = 210) a štúdii KEYNOTE-204 (n = 148), v uvedenom poradí.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

U 158 pacientov (2,1 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla kolitída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 49 (0,6 %) pacientov, 3. stupňa u 82 (1,1 %) pacientov a 4. stupňa u 6 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy bol 4,3 mesiacov (rozsah: 2 dni až 24,3 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 1,1 mesiacov (rozsah: 1 deň až 45,2 mesiacov). Kolitída viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 48 (0,6 %) pacientov. Kolitída sa upravila u 132 pacientov, u 2 s následkami. U pacientov s CRC liečených pembrolizumabom vo forme monoterapie (n = 153) bol výskyt kolitídy 6,5 % (všetky stupne) s 2,0 % 3. stupňa a 1,3 % 4. stupňa.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

U 80 pacientov (1,0 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla hepatitída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 12 (0,2 %) pacientov, 3. stupňa u 55 (0,7 %) pacientov a 4. stupňa u 8 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 3,5 mesiacov (rozsah: 8 dní až 26,3 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 1,3 mesiacov (rozsah: 1 deň až 29,0+ mesiacov). Hepatitída viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 37 (0,5 %) pacientov. Hepatitída sa upravila u 60 pacientov.

Imunitne sprostredkovaná nefritída

U 37 pacientov (0,5 %) dostávajúcich pembrolizumab vo forme monoterapie sa vyskytla nefritída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 11 (0,1 %) pacientov, 3. stupňa u 19 (0,2 %) pacientov a 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu nefritídy bol 4,2 mesiacov (rozsah: 12 dní až 21,4 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 3,3 mesiacov (rozsah: 6 dní až 28,2+ mesiacov). Nefritída viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 17 (0,2 %) pacientov. Nefritída sa upravila u 25 pacientov, u 5 s následkami. U pacientov s neskvamóznym NSCLC liečených pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu (n = 488) bol výskyt nefritídy 1,4 % (všetky stupne) s 0,8 % 3. stupňa a 0,4 % 4. stupňa.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

U 74 pacientov (1,0 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla insuficiencia nadobličiek zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 34 (0,4 %) pacientov, 3. stupňa u 31 (0,4 %) pacientov a 4. stupňa u 4 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 5,4 mesiacov (rozsah: 1 deň až 23,7 mesiacov). Medián dĺžky trvania sa nedosiahol (rozsah: 3 dni až 40,1+ mesiacov). Insuficiencia nadobličiek viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 13 (0,2 %) pacientov. Insuficiencia nadobličiek sa upravila u 28 pacientov, u 11 s následkami.

U 52 pacientov (0,7 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla hypofyzitída zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 23 (0,3 %) pacientov, 3. stupňa u 24 (0,3 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu hypofyzitídy bol 5,9 mesiacov (rozsah: 1 deň až 17,7 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 3,6 mesiacov (rozsah: 3 dni až 48,1+ mesiacov). Hypofyzitída viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 14 (0,2 %) pacientov. Hypofyzitída sa upravila u 23 pacientov, u 8 s následkami.

U 394 pacientov (5,2 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla hypertyreóza zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 108 (1,4 %) pacientov a 3. stupňa u 9 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 1,4 mesiacov (rozsah: 1 deň až 23,2 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 1,6 mesiacov (rozsah: 4 dni až 43,1+ mesiacov). Hypertyreóza viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 4 (0,1 %) pacientov. Hypertyreóza sa upravila u 326 (82,7 %) pacientov, u 11 s následkami. U pacientov s melanómom, NSCLC a RCC liečených monoterapiou pembrolizumabom v adjuvantných podmienkach (n = 2 060) bol výskyt hypertyreózy 11,0 %, z toho väčšina bola 1. alebo 2. stupňa.

U 939 pacientov (12,3 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytla hypotyreóza zahŕňajúca prípady 2. stupňa u 687 (9,0 %) pacientov a 3. stupňa u 8 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 3,4 mesiacov (rozsah: 1 deň až 25,9 mesiacov). Medián dĺžky trvania sa nedosiahol (rozsah: 2 dni až 63,0+ mesiacov). Hypotyreóza viedla k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 6 (0,1 %) pacientov. Hypotyreóza sa upravila u 216 (23,0 %) pacientov, u 16 s následkami. U pacientov s cHL (n = 389) bol výskyt hypotyreózy 17 %, z toho všetky boli prípady 1. alebo 2. stupňa. U pacientov s HNSCC liečených pembrolizumabom vo forme monoterapie (n = 909) bol výskyt hypotyreózy 16,1 % (všetky stupne) s 0,3 % 3. stupňa. U pacientov s HNSCC liečených pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-FU (n = 276) bol výskyt hypotyreózy 15,2 %, z toho všetky boli prípady 1. alebo 2. stupňa. U pacientov liečených pembrolizumabom v kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom (n = 1 456) bol výskyt hypotyreózy 46,2 % (všetky stupne) s 0,8 % 3. alebo 4. stupňa. U pacientov s melanómom, NSCLC a RCC liečených monoterapiou pembrolizumabom v adjuvantných podmienkach (n = 2 060) bol výskyt hypotyreózy 18,5 %, z toho väčšina bola 1. alebo 2. stupňa.

Imunitne sprostredkované nežiaduce kožné reakcie

U 130 pacientov (1,7 %) dostávajúcich pembrolizumab sa vyskytli imunitne sprostredkované závažné kožné reakcie zahŕňajúce prípady 2. stupňa u 11 (0,1 %) pacientov, 3. stupňa u 103 (1,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu závažných kožných reakcií bol 2,8 mesiacov (rozsah: 2 dni až 25,5 mesiacov). Medián dĺžky trvania bol 1,9 mesiacov (rozsah: 1 deň až 47,1+ mesiacov). Závažné kožné reakcie viedli k ukončeniu podávania pembrolizumabu u 18 (0,2 %) pacientov. Závažné kožné reakcie sa upravili u 95 pacientov, u 2 s následkami.

Pozorovali sa zriedkavé prípady SJS a TEN, pričom niektoré z nich mali fatálne následky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Komplikácie pri alogénnej HSCT pri cHL

Spomedzi 14 pacientov v štúdiu KEYNOTE-013, ktorí po liečbe pembrolizumabom podstúpili alogénnu HSCT, sa u 6 pacientov hlásila akútna GVHD a u 1 pacienta sa hlásila chronická GVHD, z ktorých žiadna nebola fatálna. U dvoch pacientov sa objavilo hepatálne VOD, z ktorých jedno bolo fatálne. U jedného pacienta sa po transplantácii objavil syndróm z prihojenia štepu (engraftment syndrome).

Spomedzi 32 pacientov v štúdiu KEYNOTE-087, ktorí po liečbe pembrolizumabom podstúpili alogénnu HSCT, sa u 16 pacientov hlásila akútna GVHD a u 7 pacientov sa hlásila chronická GVHD, z ktorých dve boli fatálne. U žiadneho pacienta sa neobjavilo hepatálne VOD. U žiadneho pacienta sa po transplantácii neobjavil syndróm z prihojenia štepu.

Spomedzi 14 pacientov v štúdiu KEYNOTE-204, ktorí po liečbe pembrolizumabom podstúpili alogénnu HSCT, sa u 8 pacientov hlásila akútna GVHD a u 3 pacientov sa hlásila chronická GVHD, z ktorých žiadna nebola fatálna. U žiadneho pacienta sa neobjavilo hepatálne VOD. U jedného pacienta sa po transplantácii objavil syndróm z prihojenia štepu.

Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov pri kombinácii pembrolizumabu s axitinibom pri RCC

V klinickej štúdiu u pacientov s RCC, ktorí neboli v minulosti liečení, dostávajúcich pembrolizumab v kombinácii s axitinibom sa pozoroval vyšší ako očakávaný výskyt zvýšenia ALT (20 %) a zvýšenia AST (13 %) 3. a 4. stupňa. Medián času do nástupu zvýšenia ALT bol 2,3 mesiacov (rozsah: 7 dní až 19,8 mesiacov). U pacientov s ALT $\geq$ 3-násobok ULN (2. – 4. stupeň, n = 116) sa zvýšenie ALT upravilo na 0. – 1. stupeň u 94 %. Päťdesiatdeväť percent pacientov so zvýšením ALT dostávalo systémové kortikosteroidy. Spomedzi pacientov, ktorí sa zotavili, 92 (84 %) podstúpilo rechallenge buď pembrolizumabom (3 %) alebo axitinibom (31 %) vo forme monoterapie alebo oboma liečivami (50 %). Spomedzi týchto pacientov, u 55 % nedošlo k žiadnemu opätovnému výskytu zvýšenia ALT > 3-násobok ULN a tí pacienti, u ktorých došlo k opätovnému výskytu zvýšenia ALT > 3-násobok ULN, sa všetci zotavili. Nevyskytli sa žiadne hepatálne udalosti 5. stupňa.

Laboratórne abnormality

Spomedzi pacientov liečených pembrolizumabom v monoterapii bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zmene laboratórnej abnormality na 3. alebo 4. stupeň oproti východiskovej hodnote, nasledovný: 9,9 % pre znížený počet lymfocytov, 7,3 % pre zníženú hladinu sodíka, 5,7 % pre zníženú hladinu hemoglobínu, 4,6 % pre zvýšenú hladinu glukózy, 4,5 % pre zníženú hladinu fosfátu, 3,1 % pre zvýšenú hladinu ALT, 2,9 % pre zvýšenú hladinu AST, 2,6 % pre zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy, 2,2 % pre zníženú hladinu draslíka, 2,1 % pre znížený počet neutrofilov, 1,7 % pre zvýšenú hladinu bilirubínu, 1,7 % pre znížený počet trombocytov, 1,7 % pre zvýšenú hladinu draslíka, 1,6 % pre zvýšenú hladinu vápnika, 1,4 % pre zníženú hladinu albumínu, 1,3 % pre zníženú hladinu vápnika, 1,2 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu, 0,8 % pre znížený počet leukocytov, 0,8 % pre zvýšenú hladinu horčíka, 0,6 % pre zníženú hladinu glukózy, 0,2 % pre zníženú hladinu horčíka a 0,2 % pre zvýšenú hladinu sodíka.

Spomedzi pacientov liečených pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou alebo CRT bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zmene laboratórnej abnormality na 3. alebo 4. stupeň oproti východiskovej hodnote, nasledovný: 37,6 % pre znížený počet neutrofilov, 30,9 % pre znížený počet lymfocytov, 24,4 % pre znížený počet leukocytov, 20,7 % pre zníženú hladinu hemoglobínu, 12,4 % pre znížený počet trombocytov, 9,3 % pre zníženú hladinu sodíka, 7,9 % pre zníženú hladinu draslíka, 7,3 % pre zníženú hladinu fosfátu, 5,5 % pre zvýšenú hladinu glukózy, 5,1 % pre zvýšenú hladinu ALT, 4,6 % pre zvýšenú hladinu AST, 3,5 % pre zníženú hladinu vápnika, 3,1 % pre zvýšenú hladinu bilirubínu, 3,0 % pre zvýšenú hladinu draslíka, 3,0 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu, 2,4 % pre zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy, 2,3 % pre zníženú hladinu albumínu, 1,6 % pre zvýšenú hladinu vápnika, 0,9 % pre zníženú hladinu glukózy a 0,4 % pre zvýšenú hladinu sodíka.

Spomedzi pacientov liečených pembrolizumabom v kombinácii s axitinibom alebo lenvatiniibom bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zmene laboratórnej abnormality na 3. alebo 4. stupeň oproti východiskovej hodnote, nasledovný: 23,0 % pre zvýšenú hladinu lipázy (u pacientov liečených pembrolizumabom a axitinibom sa nestanovovalo), 12,3 % pre znížený počet lymfocytov, 11,4 % pre zníženú hladinu sodíka, 11,2 % pre zvýšenú hladinu amylázy, 11,2 % pre zvýšenú hladinu triglyceridov, 10,4 % pre zvýšenú hladinu ALT, 8,9 % pre zvýšenú hladinu AST, 7,8 % pre zvýšenú hladinu glukózy, 6,8 % pre zníženú hladinu fosfátu, 6,1 % pre zníženú hladinu draslíka, 5,1 % pre zvýšenú hladinu draslíka, 4,5 % pre zvýšenú hladinu cholesterolu, 4,4 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu, 4,2 % pre zníženú hladinu hemoglobínu, 4,0 % pre znížený počet neutrofilov, 3,1 % pre zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy, 3,0 % pre znížený počet trombocytov, 2,8 % pre zvýšenú hladinu bilirubínu, 2,2 % pre zníženú hladinu vápnika, 2,2 % pre zvýšenú hladinu horčika, 1,7 % pre znížený počet leukocytov, 1,5 % pre zníženú hladinu horčika, 1,5 % pre zvýšený protrombínový INR, 1,4 % pre zníženú hladinu glukózy, 1,2 % pre zníženú hladinu albumínu, 1,0 % pre zvýšenú hladinu vápnika, 0,4 % pre zvýšenú hladinu sodíka a 0,1 % pre zvýšenú hladinu hemoglobínu.

Imunogenita

V klinických štúdiách u pacientov liečených pembrolizumabom vo forme monoterapie v dávke 2 mg/kg bw každé tri týždne, 200 mg každé tri týždne alebo 10 mg/kg bw každé dva alebo tri týždne malo 36 (1,8 %) z 2 034 hodnotiteľných pacientov pozitívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti pembrolizumabu vyvolaných liečbou, z ktorých 9 (0,4 %) pacientov malo neutralizujúce protilátky proti pembrolizumabu. Pri vzniku protilátok viažucich sa na pembrolizumab alebo neutralizujúcich protilátok sa nepozoroval dôkaz zmeneného farmakokinetického alebo bezpečnostného profilu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť pembrolizumabu vo forme monoterapie sa hodnotila u 161 pediatrických pacientov vo veku 9 mesiacov až 17 rokov s pokročilým melanómom, lymfómom alebo pokročilými, relabujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi pozitívnymi na PD-L1 pri dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne v štúdiu fázy I/II, KEYNOTE-051. Populácia s cHL (n = 22) zahŕňala pacientov vo veku 11 až 17 rokov. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému u dospelých liečených pembrolizumabom. Najčastejšie nežiaduce reakcie (hlásené u minimálne 20 % pediatrických pacientov) boli pyrexia (33 %), vracanie (30 %), bolesť hlavy (26 %), bolesť brucha (22 %), anémia (21 %), kašeľ (21 %) a zápcha (20 %). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených pri monoterapii boli stupňa závažnosti 1 alebo 2. Sedemdesiatšesť (47,2 %) pacientov malo 1 alebo viac nežiaducich reakcií 3. až 5. stupňa, z ktorých 5 (3,1 %) pacientov malo 1 alebo viac nežiaducich reakcií, ktoré viedli k úmrtiu. Frekvencie výskytu sú založené na základe všetkých hlásených nežiaducich liekových reakcií, bez ohľadu na príčinnú súvislosť podľa hodnotenia skúšajúceho. Údaje týkajúce sa dlhodobej bezpečnosti pembrolizumabu u dospievajúcich s melanómom v štádiách IIB, IIC a III liečených v adjuvantných podmienkach nie sú v súčasnosti k dispozícii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa predávkovania pembrolizumabom.

V prípade predávkovania sa pacienti musia pozorne sledovať na prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a má sa začať s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory PD-1/PDL-1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1), ATC kód: L01FF02

Mechanizmus účinku

KEYTRUDA je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek, pri ktorom sa dokázalo, že sa podieľa na kontrole T-bunkových imunitných odpovedí. KEYTRUDA zosilňuje T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí, blokádou väzby PD-1 s PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru.

Antiangiogénny účinok lenvatinibu (multi-TKI) v kombinácii s imunostimulačným účinkom pembrolizumabu (anti-PD-1) vedie k mikroprostrediu nádoru s vyššou aktiváciou T-buniek, čo napomáha prekonaniu primárnej a získanej rezistencie voči imunoterapii a môže zlepšiť odpovede nádorov v porovnaní s podávaním každej liečby samostatne. V predklinických myších modeloch preukázali inhibítory PD-1 plus TKI posilnenú protinádorovú aktivitu v porovnaní s podávaním každého liečiva samostatne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách melanómu alebo v minulosti liečeného NSCLC sa hodnotili dávky pembrolizumabu 2 mg/kg bw každé 3 týždne, 10 mg/kg bw každé 3 týždne a 10 mg/kg bw každé 2 týždne. Na základe modelovania a simulácie vzťahov dávky/expozície nie sú pri účinnosti a bezpečnosti pembrolizumabu medzi dávkami 200 mg každé 3 týždne, 2 mg/kg bw každé 3 týždne a 400 mg každých 6 týždňov žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti (pozri časť 4.2).

Melanóm

KEYNOTE-006: Kontrolovaná štúdia u pacientov s melanómom v minulosti neliečených ipilimumabom

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe pokročilého melanómu u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení ipilimumabom sa skúmali v multicentrickej, otvorenej, kontrolovanej štúdii fázy III KEYNOTE-006. Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 10 mg/kg bw každé 2 (n = 279) alebo 3 týždne (n = 277) alebo ipilimumabu v dávke 3 mg/kg bw každé 3 týždne (n = 278). U pacientov s mutáciou melanómu BRAF V600E sa nevyžadovalo, aby v minulosti dostávali liečbu inhibítorom BRAF.

Pacienti boli liečení pembrolizumabom do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Klinicky stabilizovaným pacientom s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa umožnilo zotrvať v liečbe až dovtedy, kým sa nepotvrdila progresia ochorenia. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 12. týždni, potom každých 6 týždňov do 48. týždňa, následne každých 12 týždňov.

Z 834 pacientov bolo 60 % mužov, 44 % malo ≥ 65 rokov (medián veku bol 62 rokov [rozsah: 18 - 89]) a 98 % bolo bielej rasy. Šesťdesiatpäť percent pacientov malo ochorenie v štádiu M1c, 9 % malo v anamnéze metastázy v mozgu, 66 % nedostalo v minulosti žiadnu liečbu a 34 % dostalo v minulosti jednu liečbu. Tridsaťjeden percent malo výkonnostný stav podľa ECOG 1, 69 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 32 % malo zvýšenú hladinu LDH. Mutácie BRAF boli hlásené u 302 (36 %) pacientov. Medzi pacientmi s nádormi s mutáciou BRAF bolo 139 (46 %) v minulosti liečených inhibítorom BRAF.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS; posúdené prostredníctvom integrovaného rádiologického a onkologického hodnotenia [*Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO] s použitím kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych

nádoroch [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST], verzia 1.1) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a dĺžka trvania odpovede. Kľúčové ukazovatele účinnosti u pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom z finálnej analýzy vykonanej po minimálnom období sledovania 21 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 3. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS na základe finálnej analýzy sú znázornené na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-006

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týždne n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 týždne n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg bw každé 3 týždne n = 278
OS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Hodnota p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	Nedosiahlo sa (24; NA)	Nedosiahlo sa (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Hodnota p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Najlepšia objektívna odpoveď			
ORR % (95 % IS)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Úplná odpoveď	13 %	12 %	5 %
Čiastočná odpoveď	23 %	25 %	8 %
Dĺžka trvania odpovede[‡]			
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (2,0; 22,8+)	Nedosiahla sa (1,8; 22,8+)	Nedosiahla sa (1,1+; 23,8+)
% pretrvávajúcich v 18. mesiaci	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s ipilimumabom) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

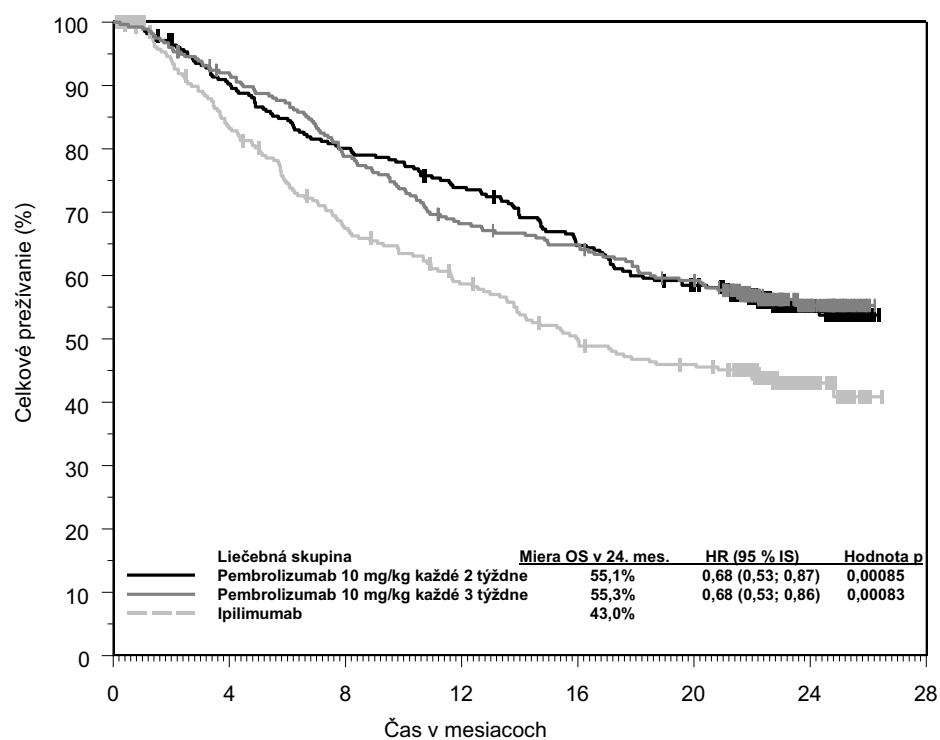
[†] Na základe stratifikovaného log-rank testu

[‡] Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

[§] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

NA = nie je k dispozícii

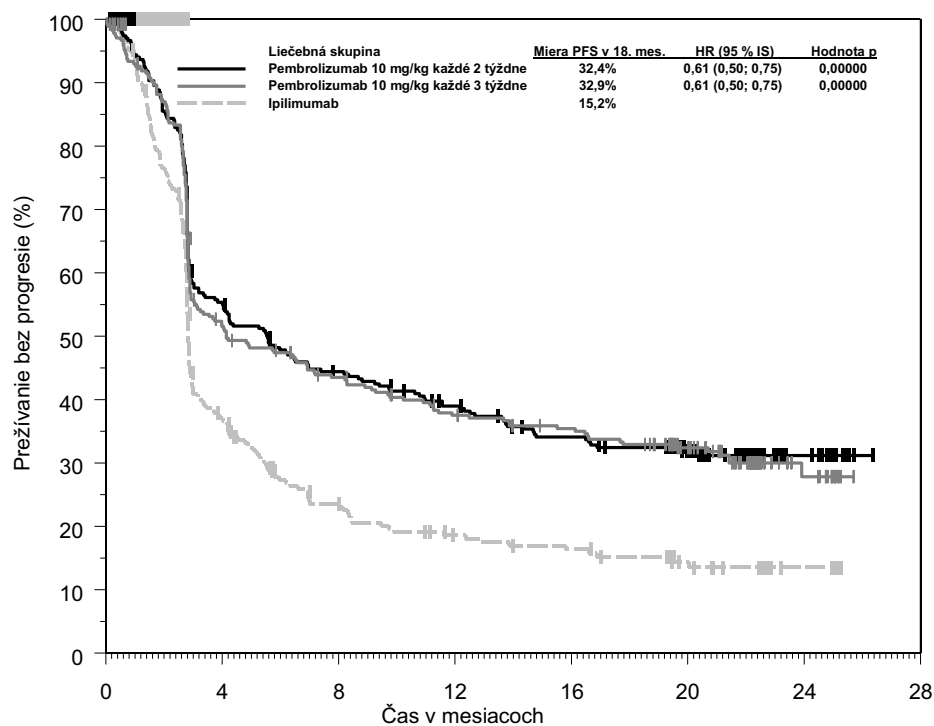
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdi KEYNOTE-006 (populácia podľa liečebného zámeru (intent to treat, ITT))



Počet v riziku

Pembrolizumab 10 mg/kg každé 2 týždne:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg každé 3 týždne:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdi KEYNOTE-006 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

Pembrolizumab 10 mg/kg každé 2 týždne:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg každé 3 týždne:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrolovaná štúdia u pacientov s melanómom v minulosti liečených ipilimumabom

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe pokročilého melanómu u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení ipilimumabom a v prípade pozitivity mutácie BRAF V600 liečení inhibítorom BRAF alebo MEK, sa skúmali v multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii KEYNOTE-002. Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 2 (n = 180) alebo 10 mg/kg bw (n = 181) každé 3 týždne alebo chemoterapie (n = 179; zahŕňajúcej dakarbazín, temozolomid, karboplatinu, paklitaxel alebo karboplatinu + paklitaxel). Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením alebo pacienti, ktorí dostávali imunosupresíva; ďalšími kritériami pre vyradenie boli anamnéza závažných alebo život ohrozujúcich imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií pri liečbe ipilimumabom, definovaných ako akákoľvek toxicita 4. stupňa alebo toxicita 3. stupňa vyžadujúca liečbu kortikosteroidmi (> 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentnej dávky) počas viac ako 12 týždňov; pretrvávajúce nežiaduce reakcie ≥ 2. stupňa z predchádzajúcej liečby ipilimumabom; závažná precitlivosť na iné monoklonálne protilátky v anamnéze; pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc v anamnéze; infekcia HIV, hepatitídy B alebo hepatitídy C a výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2.

Pacienti boli liečení pembrolizumabom do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Klinicky stabilizovaným pacientom s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa umožnilo zotrvať v liečbe až dovtedy, kým sa nepotvrdila progresia ochorenia. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 12. týždni, potom každých 6 týždňov do 48. týždňa, následne každých 12 týždňov. Pacienti dostávajúci chemoterapiu, u ktorých sa objavila nezávisle potvrdená progresia ochorenia po prvom naplánovanom hodnotení ochorenia, mali umožnený prechod na liečbu pembrolizumabom v dávke 2 mg/kg bw alebo 10 mg/kg bw každé 3 týždne pri dvojito zaslepení.

Z 540 pacientov bolo 61 % mužov, 43 % malo ≥ 65 rokov (medián veku bol 62 rokov [rozsah: 15 – 89]) a 98 % bolo bielej rasy. Osemdesiatdva percent malo ochorenie v štádiu M1c, 73 % dostalo minimálne dve a 32 % pacientov dostalo tri alebo viac predchádzajúcich systémových terapií pokročilého melanómu. Štyridsaťpäť percent malo výkonnostný stav podľa ECOG 1, 40 % malo zvýšenú hladinu LDH a 23 % malo nádor s mutáciou BRAF.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS posúdené prostredníctvom IRO s použitím RECIST verzie 1.1 a OS. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede. Kľúčové ukazovatele účinnosti z finálnej analýzy u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení ipilimumabom, sú zhrnuté v tabuľke 4 a na obrázku 3 je znázornená Kaplanova-Meierova krivka PFS. Obe skupiny s pembrolizumabom mali lepšie PFS ako chemoterapia bez rozdielu medzi dávkami pembrolizumabu. Vo finálnej analýze OS, ktorá nebola upravená na možné skresľujúce účinky prechodu medzi liečbami, nebol štatisticky významný rozdiel medzi pembrolizumabom a chemoterapiou. Z pacientov randomizovaných do skupiny s chemoterapiou 55 % prestúpilo a následne dostávalo liečbu pembrolizumabom.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdii KEYNOTE-002

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týždne n = 181	Chemoterapia n = 179
PFS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týždne n = 181	Chemoterapia n = 179
Hodnota p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Najlepšia objektívna odpoveď			
ORR % (95 % IS)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Úplná odpoveď	3 %	7 %	0 %
Čiastočná odpoveď	19 %	20 %	5 %
Dĺžka trvania odpovede[§]			
Medián v mesiacoch (rozsah)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nedosiahla sa (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pretrvávajúcich v 12. mesiaci	73 % [¶]	79 % [¶]	0 % [¶]

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

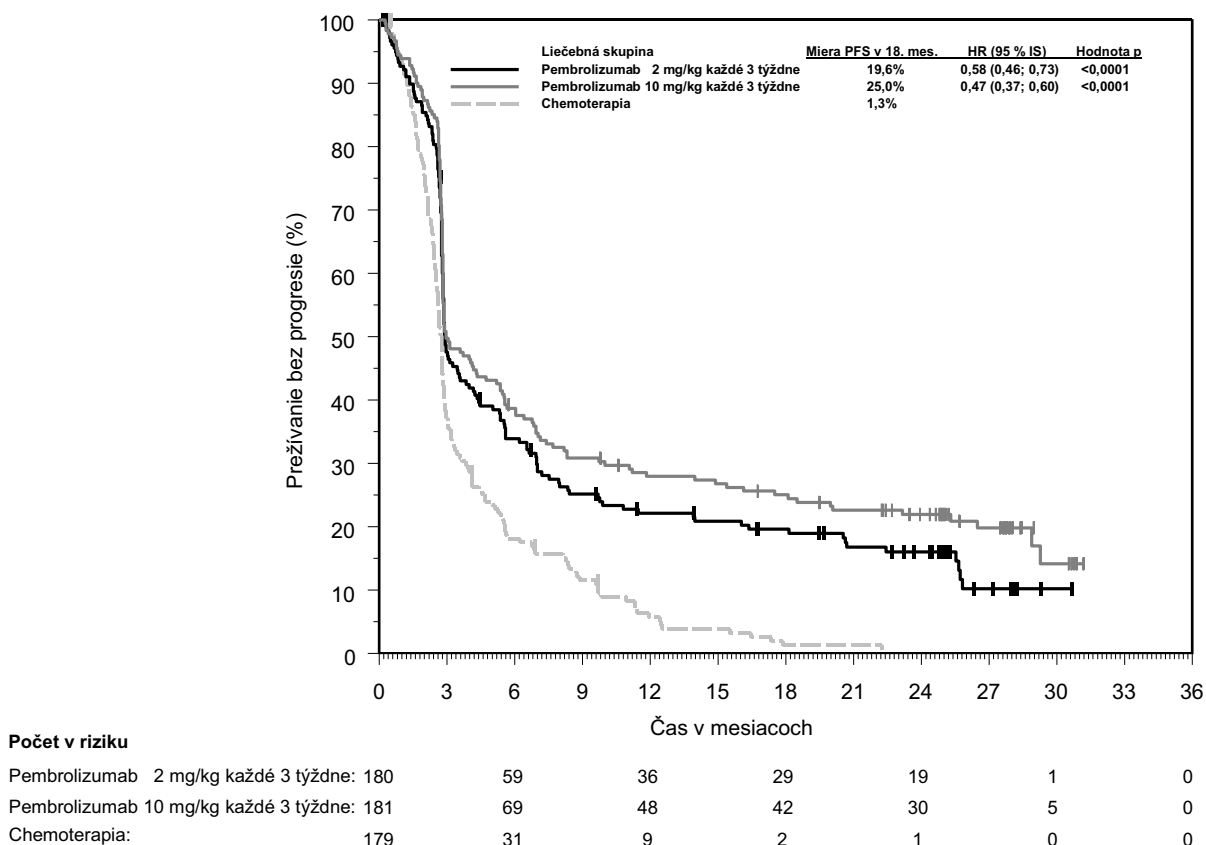
† Na základe stratifikovaného log-rank testu

‡ Po upravení vzhľadom na multiplicitu štatisticky nevýznamné

§ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou v rámci finálnej analýzy

¶ Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-002 (populácia podľa liečebného zámeru)



KEYNOTE-001: Otvorená štúdia u pacientov s melanómom v minulosti neliečených alebo liečených ipilimumabom

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu u pacientov s pokročilým melanómom sa skúmali v nekontrolovanej, otvorenej štúdiu KEYNOTE-001. Účinnosť sa hodnotila u 276 pacientov z dvoch definovaných skupín, z ktorých jedna zahŕňala pacientov v minulosti liečených ipilimumabom (a v prípade pozitivity mutácie BRAF V600 liečených inhibítorom BRAF alebo MEK) a druhá

zahŕňala pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom. Pacienti boli náhodne zaradení na podávanie pembrolizumabu v dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne alebo 10 mg/kg bw každé 3 týždne. Pacienti boli liečení pembrolizumabom do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Klinicky stabilizovaným pacientom s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa umožnilo zotrvať v liečbe až dovtedy, kým sa nepotvrdila progresia ochorenia. Kritériá pre vyradenie boli podobné kritériám v štúdií KEYNOTE-002.

Z 89 pacientov dostávajúcich pembrolizumab v dávke 2 mg/kg bw, ktorí boli v minulosti liečení ipilimumabom, bolo 53 % mužov, 33 % malo ≥ 65 rokov a medián veku bol 59 rokov (rozsah: 18 – 88). Okrem dvoch pacientov boli všetci bielej rasy. Osemdesiatštyri percent malo ochorenie v štádiu M1c a 8 % pacientov malo v anamnéze metastázy v mozgu. Sedemdesiat percent dostalo minimálne dve a 35 % pacientov dostalo tri alebo viac predchádzajúcich systémových terapií pokročilého melanómu. Mutácie BRAF sa hlásili u 13 % z populácie v štúdií. Všetci pacienti s nádormi s mutáciou BRAF boli v minulosti liečení inhibítorom BRAF.

Z 51 pacientov dostávajúcich pembrolizumab v dávke 2 mg/kg bw, ktorí v minulosti neboli neliečení ipilimumabom, bolo 63 % mužov, 35 % malo ≥ 65 rokov a medián veku bol 60 rokov (rozsah: 35 – 80). Okrem jedného pacienta boli všetci bielej rasy. Šesťdesiattri percent malo ochorenie v štádiu M1c a 2 % pacientov mali v anamnéze metastázy v mozgu. Štyridsaťpäť percent sa v minulosti neliečilo žiadnou liečbou na pokročilý melanóm. Mutácie BRAF sa hlásili u 20 (39 %) pacientov. Medzi pacientmi s nádormi s mutáciou BRAF bolo 10 (50 %) v minulosti liečených inhibítorom BRAF.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR na základe posúdenia nezávislým hodnotením s použitím RECIST 1.1. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli miera kontroly ochorenia (disease control rate, DCR; zahŕňajúca úplnú odpoveď, čiastočnú odpoveď a stabilizované ochorenie), dĺžka trvania odpovede, PFS a OS. Odpoveď nádoru sa hodnotila v 12-týždňových intervaloch. Kľúčové ukazovatele účinnosti u pacientov dostávajúcich pembrolizumab v dávke 2 mg/kg bw, ktorí v minulosti boli alebo neboli liečení ipilimumabom, sú na základe minimálnej doby sledovania 30 mesiacov u všetkých pacientov zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-001

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne u pacientov v minulosti liečených ipilimumabom n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne u pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom n = 51
Najlepšia objektívna odpoveď* podľa IRO[†]		
ORR % (95 % IS)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Úplná odpoveď	7 %	12 %
Čiastočná odpoveď	19 %	24 %
Miera kontroly ochorenia % [‡]	48 %	49 %
Dĺžka trvania odpovede[§]		
Medián v mesiacoch (rozsah)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% pretrvávajúcich v 24. mesiaci [¶]	75 %	71 %
PFS		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Miera PFS v 12. mesiaci	34 %	38 %

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne u pacientov v minulosti liečených ipilimumabom n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne u pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom n = 51
OS		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	18,9 (11, nie je k dispozícii)	28,0 (14, nie je k dispozícii)
Miera OS v 24. mesiaci	44 %	56 %

* Zahŕňa pacientov bez počiatočne merateľného ochorenia podľa nezávislého rádiologického vyšetrenia

† IRO = integrované rádiologické a onkologické hodnotenie s použitím RECIST 1.1

* Na základe najlepšej odpovede v podobe stabilizovaného ochorenia alebo lepšieho stavu

§ Na základe pacientov s potvrdenou odpoveďou podľa nezávislého hodnotenia, so začiatkom od dátumu kedy bola odpoveď prvýkrát zaznamenaná; n = 23 u pacientov v minulosti liečených ipilimumabom; n = 18 u pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom

¶ Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Výsledky u pacientov v minulosti liečených ipilimumabom (n = 84) a pacientov v minulosti neliečených ipilimumabom (n = 52), ktorí dostávali pembrolizumab v dávke 10 mg/kg bw každé 3 týždne, boli podobné výsledkom, ktoré sa pozorovali u pacientov dostávajúcich 2 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týždne.

Analýzy podskupín populácie

Stav mutácie BRAF v melanóme

V štúdií KEYNOTE-002 sa ako súčasť finálnej analýzy vykonala analýza podskupiny pacientov bez prítomnosti mutácie BRAF (wild type BRAF) (n = 414; 77 %) alebo s mutáciou BRAF s liečbou BRAF v minulosti (n = 126; 23 %) ako je zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti podľa stavu mutácie BRAF v štúdií KEYNOTE-002

Cieľový ukazovateľ	Bez mutácie BRAF		S mutáciou BRAF s liečbou BRAF v minulosti	
	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne (n = 136)	Chemoterapia (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne (n = 44)	Chemoterapia (n = 42)
Pomer rizika pre PFS* (95 % IS)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Pomer rizika pre OS* (95 % IS)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

V štúdií KEYNOTE-006 sa ako súčasť finálnej analýzy vykonala analýza podskupiny pacientov bez prítomnosti mutácie BRAF (n = 525; 63 %), s mutáciou BRAF bez liečby BRAF v minulosti (n = 163; 20 %) a s mutáciou BRAF s liečbou BRAF v minulosti (n = 139; 17 %) ako je zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti podľa stavu mutácie BRAF v štúdiu KEYNOTE-006

	Bez mutácie BRAF		S mutáciou BRAF bez liečby BRAF v minulosti		S mutáciou BRAF s liečbou BRAF v minulosti	
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne (spojená analýza)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne (spojená analýza)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne (spojená analýza)	Ipilimumab (n = 52)
Pomer rizika pre PFS* (95 % IS)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Pomer rizika pre OS* (95 % IS)	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 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s ipilimumabom) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

Stav PD-L1 v melanóme

V štúdiu KEYNOTE-002 sa ako súčasť finálnej analýzy vykonala analýza podskupiny pacientov s pozitívnym výsledkom na PD-L1 (expresia PD-L1 v ≥ 1 % nádorových a s nádorom súvisiacich imunitných buniek v porovnaní so všetkými životaschopnými nádorovými bunkami – skóre MEL) oproti pacientom s negatívnym výsledkom na PD-L1. Expresia PD-L1 sa testovala retrospektívne pomocou imunohistochemickej (IHC) analýzy s 22C3 anti-PD-L1 protilátkou. Medzi pacientmi, u ktorých bolo možné vyhodnotiť expresiu PD-L1 (79 %), bolo 69 % (n = 294) s pozitívnym výsledkom na PD-L1 a 31 % (n = 134) bolo s negatívnym výsledkom na PD-L1. Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v štúdiu KEYNOTE-002

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne	Chemoterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne	Chemoterapia
	Pozitívny výsledok na PD-L1		Negatívny výsledok na PD-L1	
Pomer rizika pre PFS* (95 % IS)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Pomer rizika pre OS* (95 % IS)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

V štúdiu KEYNOTE-006 sa ako súčasť finálnej analýzy vykonala analýza podskupiny pacientov s pozitívnym výsledkom na PD-L1 (n = 671; 80 %) oproti pacientom s negatívnym výsledkom na PD-L1 (n = 150; 18 %). Medzi pacientmi, u ktorých bolo možné vyhodnotiť expresiu PD-L1 (98 %), bolo 82 % s pozitívnym výsledkom na PD-L1 a 18 % bolo s negatívnym výsledkom na PD-L1. Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 sú zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti podľa exprese PD-L1 v štúdiu KEYNOTE-006

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne (spojená analýza)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 alebo 3 týždne (spojená analýza)	Ipilimumab
	Pozitívny výsledok na PD-L1		Negatívny výsledok na PD-L1	
Pomer rizika pre PFS* (95 % IS)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Pomer rizika pre OS* (95 % IS)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s ipilimumabom) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

Očný melanóm

U 20 osôb s očným melanómom zahrnutých do štúdie KEYNOTE-001 sa nehlásili žiadne objektívne odpovede, stabilizované ochorenie sa hlásilo u 6 pacientov.

KEYNOTE-716: Placebom kontrolovaná štúdia adjuvantnej liečby u pacientov s resekciou melanómu v štádiách IIB alebo IIC

Účinnosť pembrolizumabu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-716 u pacientov s resekovaným melanómom v štádiách IIB alebo IIC. Celkovo 976 pacientov bolo randomizovaných (1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 200 mg každé tri týždne (alebo pediatrickú [12 až 17 rokov] dávku 2 mg/kg intravenózne [až do maximálnej dávky 200 mg] každé tri týždne) (n = 487) alebo placebo (n = 489) po dobu až jedného roku alebo až do rekurencie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa T štádia 8. vydania Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu, alebo pacienti s mukóznym alebo očným melanómom. Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí v minulosti podstúpili liečbu melanómu inú ako chirurgický zákrok. Pacienti podstupovali zobrazovacie vyšetrenie každých šesť mesiacov od randomizácie až do 4. roku a následne jedenkrát v 5. roku od randomizácie alebo až do rekurencie, podľa toho, čo nastalo skôr.

Východiskové charakteristiky u 976 pacientov boli: medián veku 61 rokov (rozsah: 16 – 87; 39 % vo veku 65 rokov alebo starší; 2 dospelávajúci pacienti [jeden v každej liečebnej skupine]); 60 % mužov a výkonnostný stav podľa ECOG 0 (93 %) a 1 (7 %). Šesťdesiatštyri percent malo ochorenie v štádiu IIB a 35 % v štádiu IIC.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez rekurencie (recurrence-free survival, RFS) podľa hodnotenia skúšajúceho v celej populácii, pričom RFS bolo definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej rekurencie (lokálne, regionálne alebo vzdialené metastázy) alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr. Sekundárnymi ukazovateľmi boli prežívanie bez vzdialených metastáz (distant metastasis-free survival, DMFS) a OS v celej populácii. V čase tejto analýzy sa OS formálne nehodnotilo. V rámci svojej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy táto štúdia pôvodne preukázala štatisticky významné zlepšenie RFS (HR 0,65; 95 % IS: 0,46; 0,92; hodnota p = 0,00658) u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s placebom. Výsledky hlásené z vopred špecifikovanej finálnej analýzy RFS s mediánom času sledovania 20,5 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 10. Aktualizované výsledky RFS s mediánom času sledovania 38,5 mesiacov boli v súlade s finálnou analýzou RFS u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s placebom (HR 0,62; 95 % IS: 0,49; 0,79) (pozri obrázok 4). V štúdiu sa v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s mediánom času sledovania 26,9 mesiacov preukázalo štatisticky významné zlepšenie DMFS (HR 0,64; 95 % IS: 0,47; 0,88; hodnota p = 0,00292) u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s placebom. Výsledky hlásené v rámci vopred špecifikovanej finálnej analýzy DMFS s mediánom času sledovania 38,5 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 10 a na obrázku 5.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-716

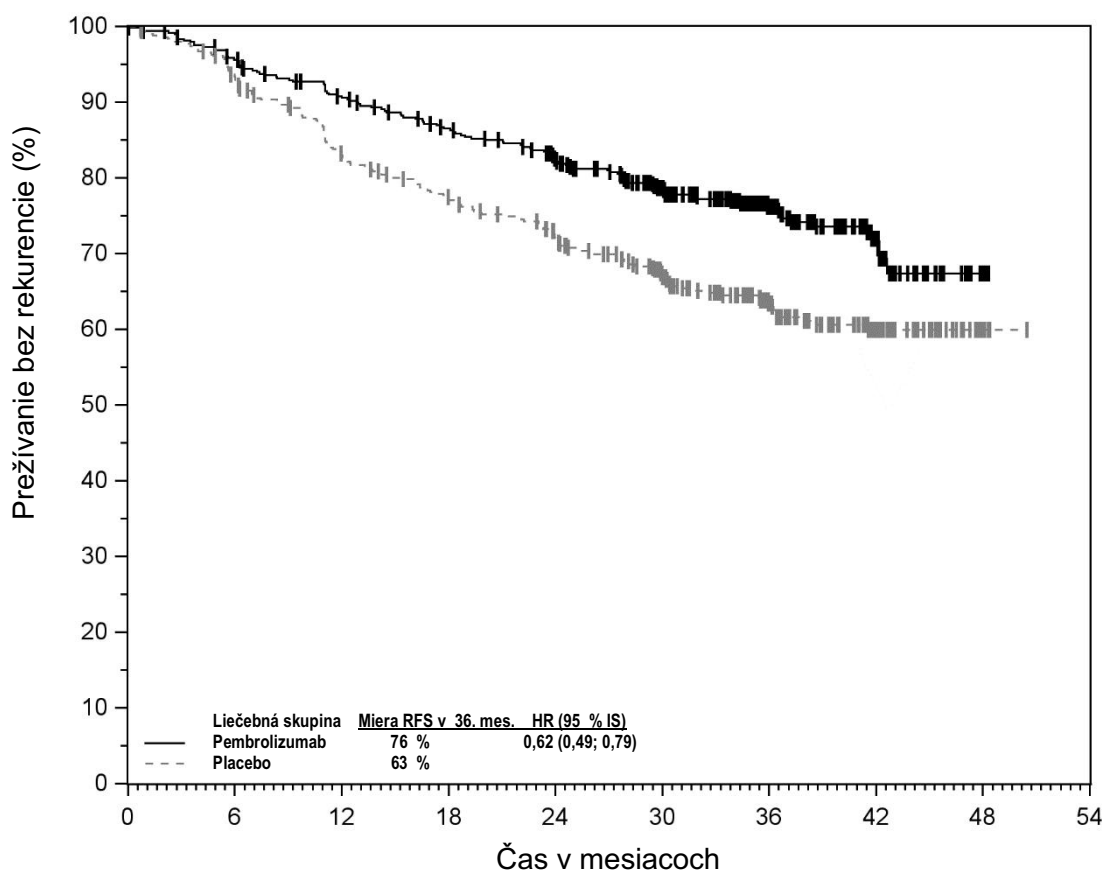
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 487	Placebo n = 489
RFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	72 (15 %)	115 (24 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (29,9; NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,61 (0,45; 0,82)	
Hodnota p (stratifikovaný log-rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[†] Nominálna hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaná podľa T štádia 8. vydania Amerického spoločného výboru pre rakovinu (AJCC)

NR = nedosiahol sa

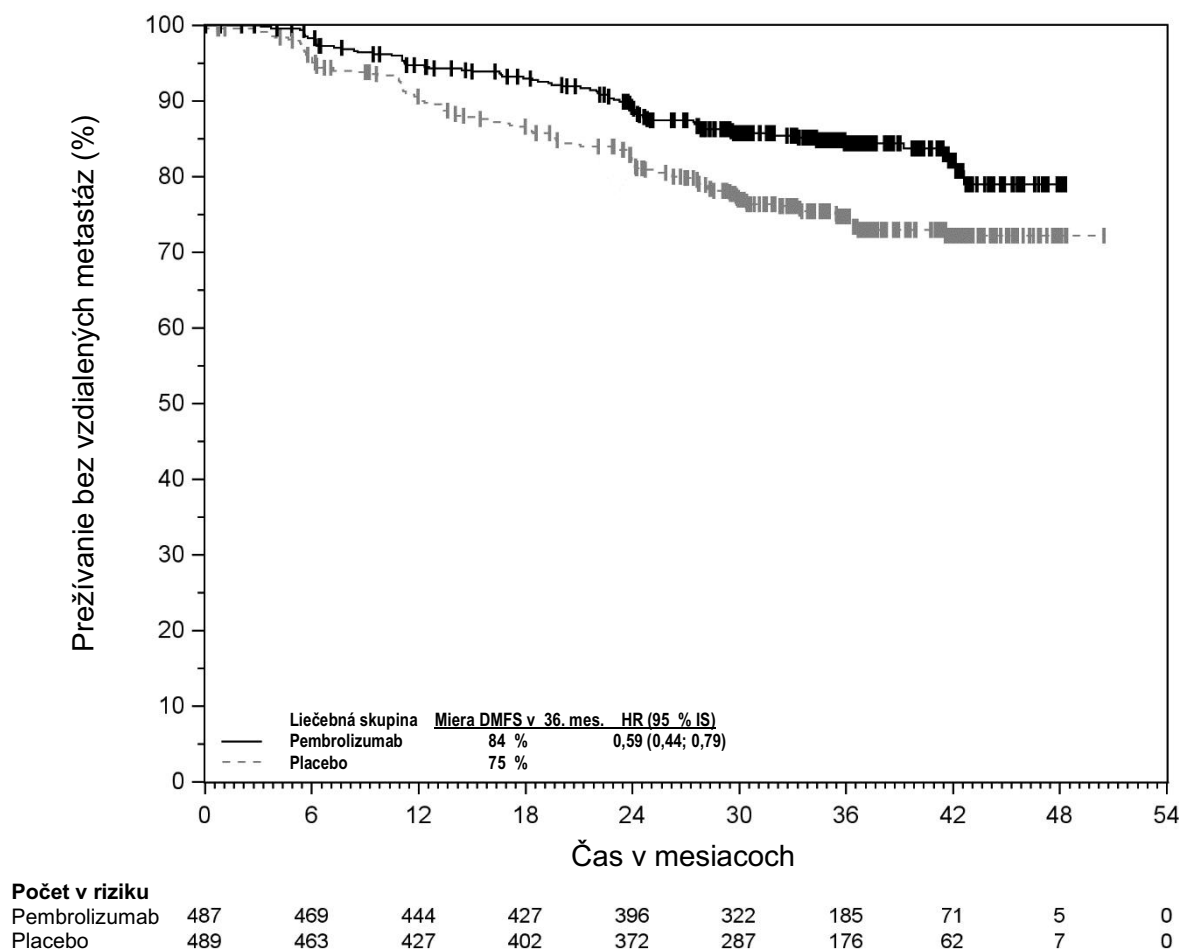
Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rekurencie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-716 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez vzdialených metastáz podľa liečebnej skupiny v štúdi KEYNOTE-716 (populácia podľa liečebného zámeru)



KEYNOTE-054: Placebom kontrolovaná štúdia adjuvantnej liečby u pacientov s úplnou resekciou melanómu v štádiu III

Účinnosť pembrolizumabu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdi KEYNOTE-054 u pacientov s úplne resekovaným melanómom v štádiách IIIA (> 1 mm metastáza do lymfatickej uzliny), IIIB alebo IIIC. Celkovo 1 019 dospelých pacientov bolo randomizovaných (1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 200 mg každé tri týždne (n = 514) alebo placeba (n = 505) počas jedného roku až do rekurencie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia 7. vydania AJCC (IIIA oproti IIIB oproti IIIC s 1 – 3 pozitívnymi lymfatickými uzlinami oproti IIIC s ≥ 4 pozitívnymi lymfatickými uzlinami) a geografickej oblasti (Severná Amerika, európske krajiny, Austrália a iné krajiny, ako bolo určené). Pacienti museli podstúpiť disekciu lymfatickej uzliny a ak bola indikovaná rádioterapia, tak museli podstúpiť rádioterapiu počas 13 týždňov pred začiatkom liečby. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu, alebo pacienti s mukóznym alebo očným melanómom. Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí v minulosti podstúpili liečbu melanómu inú ako chirurgický zákrok alebo interferón pre hrubé primárne melanómy bez dôkazu postihnutia lymfatickej uzliny. Pacienti po prvej dávke pembrolizumabu podstupovali zobrazovacie vyšetrenie každých 12 týždňov počas prvých dvoch rokov, potom každých 6 mesiacov v priebehu 3. až 5. roku a následne ročne.

Východiskové charakteristiky u 1 019 pacientov boli: medián veku 54 rokov (25 % vo veku 65 rokov alebo starší); 62 % mužov; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (94 %) a 1 (6 %). Šestnásť percent malo ochorenie v štádiu IIIA; 46 % v štádiu IIIB; 18 % v štádiu IIIC (s 1 – 3 pozitívnymi lymfatickými uzlinami) a 20 % v štádiu IIIC (s ≥ 4 pozitívnymi lymfatickými uzlinami); 50 % malo pozitívnu mutáciu BRAF V600 a 44 % bolo bez prítomnosti mutácie BRAF. Expresia PD-L1 sa testovala retrospektívne pomocou IHC analýzy s 22C3 anti-PD-L1 protilátkou; 84 % pacientov malo melanóm pozitívny na PD-L1 (expresia PD-L1 ≥ 1 % nádorových a s nádorom súvisiacich imunitných buniek v porovnaní so všetkými životaschopnými nádorovými bunkami). Rovnaký bodovací systém (skóre MEL) bol použitý pre metastatický melanóm.

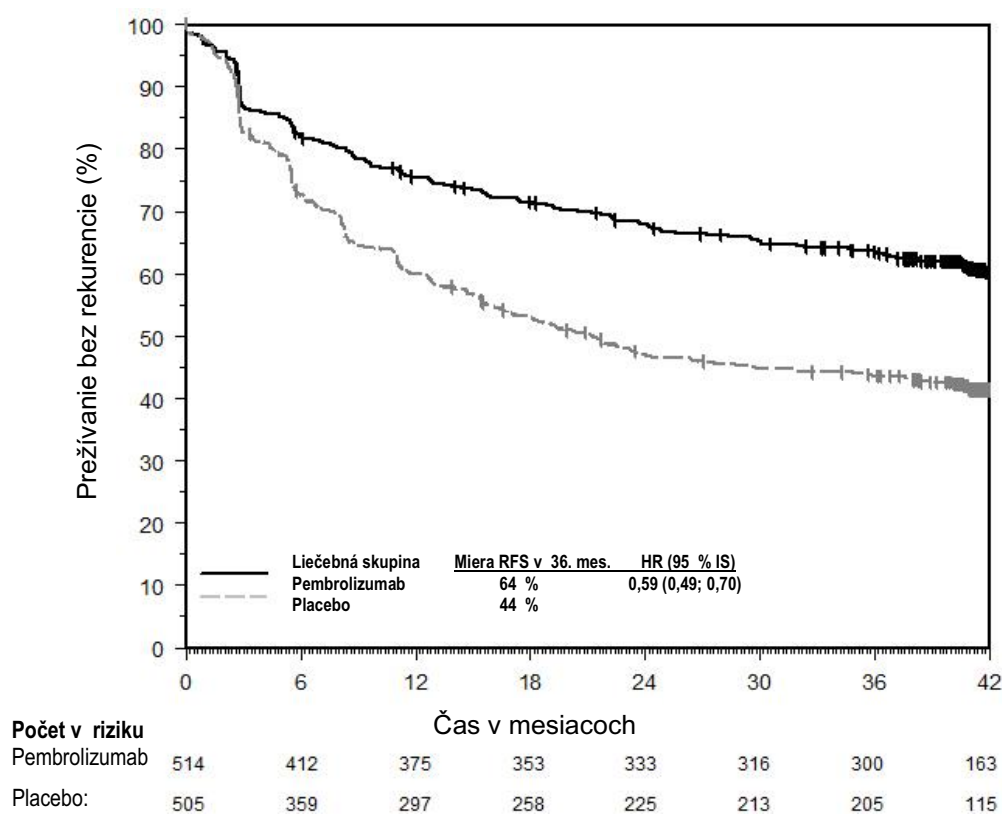
Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli RFS podľa hodnotenia skúšajúceho v celej populácii a v populácii s nádormi pozitívnymi na PD-L1, pričom RFS bolo definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej rekurencie (lokálne, regionálne alebo vzdialené metastázy) alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr. Sekundárnymi ukazovateľmi boli DMFS a OS v celej populácii a v populácii s nádormi pozitívnymi na PD-L1. V čase týchto analýz sa OS formálne nehodnotilo. V rámci svojej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy táto štúdia pôvodne preukázala štatisticky významné zlepšenie RFS (HR 0,57; 98,4 % IS: 0,43; 0,74; hodnota $p < 0,0001$) u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s placebom. Aktualizované výsledky účinnosti s mediánom času sledovania 45,5 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 11 a na obrázkoch 6 a 7.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-054

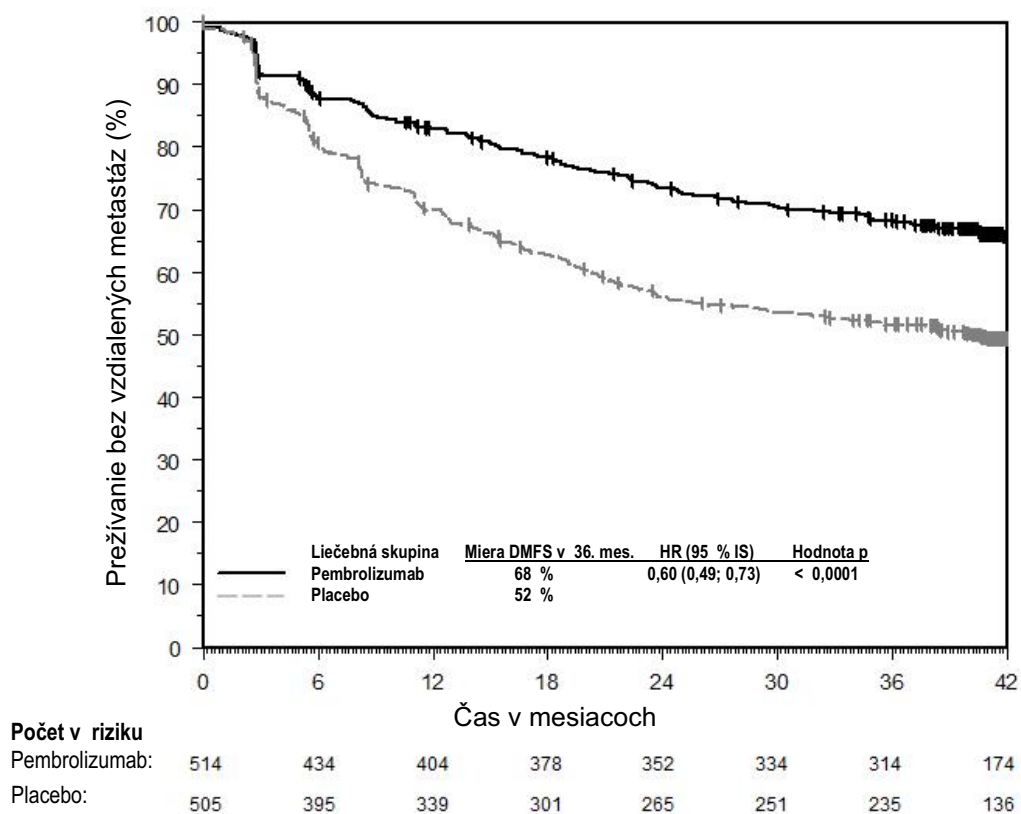
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 514	Placebo n = 505
RFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	203 (40 %)	288 (57 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	173 (34 %)	245 (49 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR	40,0 (27,7; NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,60 (0,49; 0,73)	
Hodnota p (stratifikovaný log-rank)	< 0,0001	

* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika
NR = nedosiahol sa

Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rekurencie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-054 (populácia podľa liečebného zámeru)



Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez vzdialených metastáz podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-054 (populácia podľa liečebného zámeru)



Prínos týkajúci sa RFS a DMFS sa preukázal konzistentne naprieč podskupinami zahŕňajúcimi expresiu PD-L1 v nádore, stav mutácie BRAF a štádium ochorenia (s použitím 7. vydania AJCC). Tieto výsledky boli konzistentné pri reklasifikácii v *post-hoc* analýze podľa systému štádií súčasného 8. vydania AJCC.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

KEYNOTE-671: Kontrolovaná štúdia neoadjuvantnej a adjuvantnej liečby u pacientov

s resekovateľným nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu ako neoadjuvantnej liečby a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantnej liečby sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii KEYNOTE-671. Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli v minulosti neliečení pacienti s resekovateľným NSCLC, u ktorých bolo vysoké riziko (štádium II, IIIA alebo IIIB (N2) podľa 8. vydania AJCC) rekurencie, bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore na základe stanovenia diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pre zaradenie do štúdie nebolo povinné testovanie genómových nádorových aberácií alebo onkogénnych riadiacich mechanizmov (driver).

Nasledujúce selekčné kritériá definujú pacientov s vysokým rizikom rekurencie, ktorí sú zahrnutí v terapeutickej indikácii a odrážajú populáciu pacientov so štádiom II – IIIB (N2) podľa 8. vydania systému štádií: veľkosť nádoru > 4 cm; alebo nádory akejkoľvek veľkosti, ktoré sú sprevádzané buď stavom N1 alebo N2; alebo nádory, ktoré sú invazívne do torakálnych štruktúr (priamo prenikajú do parietálnej pleury, hrudnej steny, bránice, frenického nervu, mediastinálnej pleury, parietálneho perikardia, mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, rekurentného laryngálneho nervu, pažeráka, tela stavca, karíny); alebo nádory, ktoré postihujú hlavnú priedušku pri veľkosti nádoru > 4 cm; alebo nádory s veľkosťou > 4 cm, ktoré spôsobujú obštrukčnú atelektázu, ktorá siaha až k hilu; alebo nádory so samostatným uzlíkom (uzlíkmi) v rovnakom laloku alebo odlišnom ipsilaterálnom laloku ako primárny pľúcny karcinóm.

Ak bola indikovaná, pacienti pred adjuvantnou liečbou pembrolizumabom alebo podávaním placeba podstupovali adjuvantnú rádioterapiu. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia (II oproti III), expresie PD-L1 v nádore (TPS $\geq$ 50 % alebo < 50 %), histológie (skvamózna oproti neskvamózna) a geografickej oblasti (východná Ázia oproti iná oblasť ako východná Ázia).

Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- Liečebná skupina A: neoadjuvantná liečba pembrolizumabom 200 mg v 1. deň v kombinácii s cisplatinou 75 mg/m² a buď pemetrexedom 500 mg/m² v 1. deň alebo gemcitabínom 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu po dobu až 4 cyklov. Po chirurgickom zákroku sa pembrolizumab 200 mg podával každé 3 týždne po dobu až 13 cyklov.
- Liečebná skupina B: neoadjuvantné podávanie placeba v 1. deň v kombinácii s cisplatinou 75 mg/m² a buď pemetrexedom 500 mg/m² v 1. deň alebo gemcitabínom 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu po dobu až 4 cyklov. Po chirurgickom zákroku sa placebo podávalo každé 3 týždne po dobu až 13 cyklov.

Všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie. Liečba pembrolizumabom alebo podávanie placeba pokračovali až do absolvovania liečby (17 cyklov), do progresie ochorenia, ktorá vylučovala definitívny chirurgický zákrok, do rekurencie ochorenia v adjuvantnej fáze, do progresie ochorenia u tých, ktorí nepodstúpili chirurgický zákrok alebo mali nekompletnú resekciu a vstúpili do adjuvantnej fázy alebo do neakceptovateľnej toxicity. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo na začiatku, v 7. a 13. týždni v rámci neoadjuvantnej fázy a v priebehu 4 týždňov pred začiatkom adjuvantnej fázy. Po začiatku adjuvantnej fázy sa hodnotenie stavu nádoru vykonávalo každých 16 týždňov až do konca 3. roku a následne každých 6 mesiacov.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a prežívanie bez udalosti (event-free survival, EFS) podľa hodnotenia skúšajúceho. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli miera patologickej úplnej

odpovede (pathological complete response, pCR) a miera významnej patologickej odpovede (major pathological response, mPR) podľa zaslepeného nezávislého patologického hodnotenia (blinded independent pathology review, BIPR).

V štúdií KEYNOTE-671 bolo randomizovaných celkovo 797 pacientov: 397 pacientov v skupine s pembrolizumabom a 400 v skupine s placebom. Východiskové charakteristiky boli: medián veku 64 rokov (rozsah: 26 až 83), 45 % vo veku 65 rokov alebo starší; 71 % mužov; 61 % bielej rasy, 31 % ázijskej rasy a 2 % čiernej rasy. Šesťdesiattri percent malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 37 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1; 30 % malo ochorenie v štádiu II a 70 % v štádiu III; 33 % malo TPS ≥ 50 % a 67 % malo TPS < 50 %; 43 % malo nádory so skvamóznou histológiou a 57 % malo nádory s neskvamóznou histológiou; 31 % bolo z východoázijskej oblasti. Štyri percentá pacientov mali mutácie EGFR a u 66 % bol stav mutácie EGFR neznámy. Tri percentá pacientov mali translokácie ALK a u 68 % bol stav translokácie ALK neznámy.

Osemdesiatjeden percent pacientov v skupine s pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu v porovnaní so 76 % pacientov v skupine s chemoterapiou obsahujúcou platinu podstúpilo definitívny chirurgický zákrok.

V štúdií sa u pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu nasledované monoterapiou pembrolizumabom v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placeba v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu nasledované podávaním samotného placeba preukázali štatisticky významné zlepšenia OS, EFS, pCR a mPR. V rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy (medián času sledovania 21,4 mesiacov (rozsah: 0,4 až 50,6 mesiacov)) bol HR pre EFS u pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu nasledované monoterapiou pembrolizumabom v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placeba v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu nasledované podávaním samotného placeba 0,58 (95 % IS: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$). V čase tejto analýzy neboli výsledky týkajúce sa OS úplné.

Kľúčové ukazovatele účinnosti v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy pri mediáne času sledovania 29,8 mesiacov (rozsah: 0,4 až 62,0 mesiacov) sú zhrnuté v tabuľke 12. Kaplanove-Meierove krivky OS a EFS sú znázornené na obrázkoch 8 a 9.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-671

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab s chemoterapiou/ pembrolizumab n = 397	Placebo s chemoterapiou/ placebo n = 400
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	110 (28 %)	144 (36 %)
Medián v mesiacoch* (95 % IS)	NR (NR, NR)	52,4 (45,7; NR)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,72 (0,56; 0,93)	
Hodnota p‡	0,00517	
EFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	174 (44 %)	248 (62 %)
Medián v mesiacoch* (95 % IS)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,59 (0,48; 0,72)	

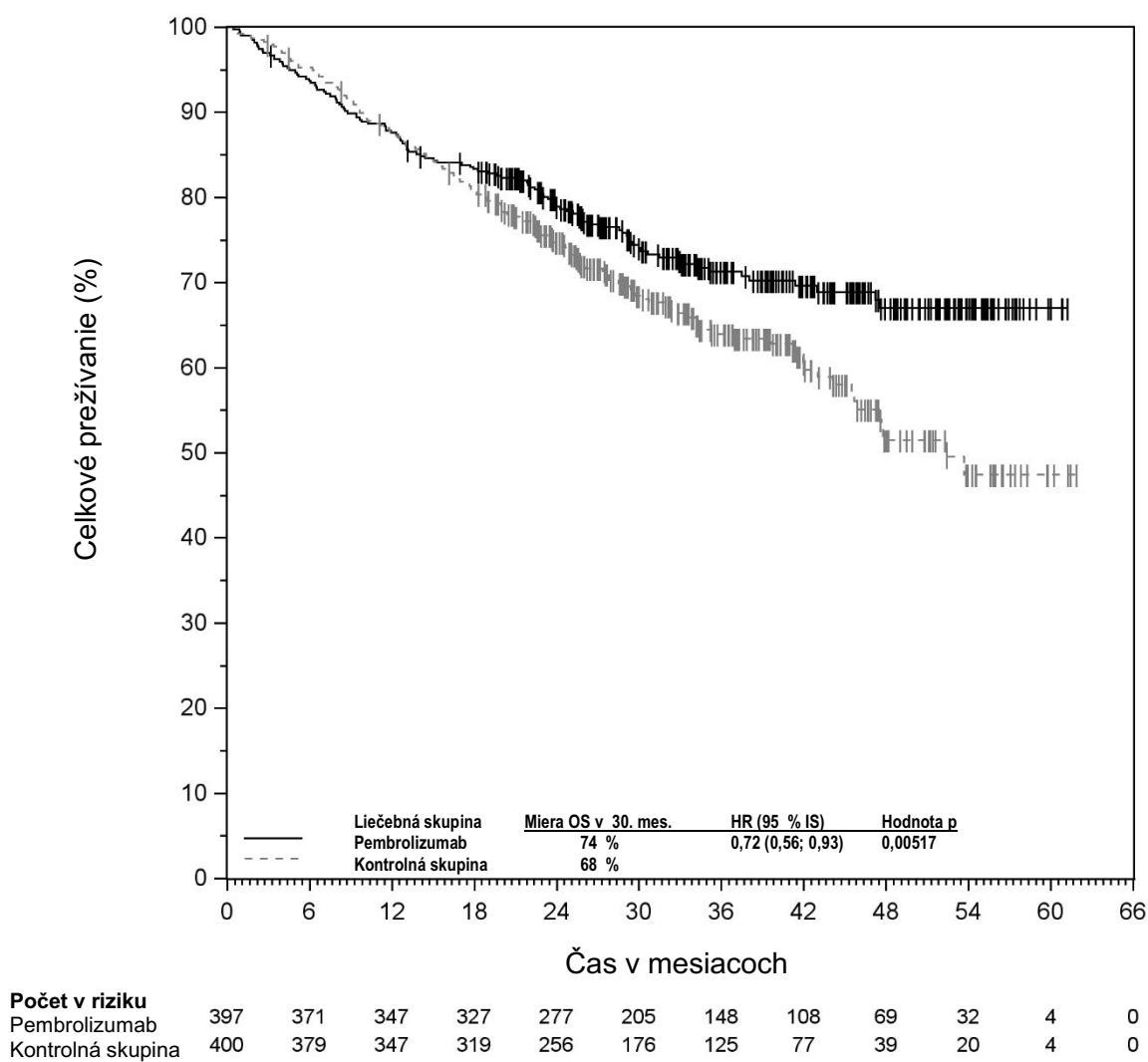
* Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

† Na základe Coxovho regresného modelu s liečbou ako kovariátom, stratifikovaného podľa štádia, expresie PD-L1 v nádore, histológie a geografickej oblasti

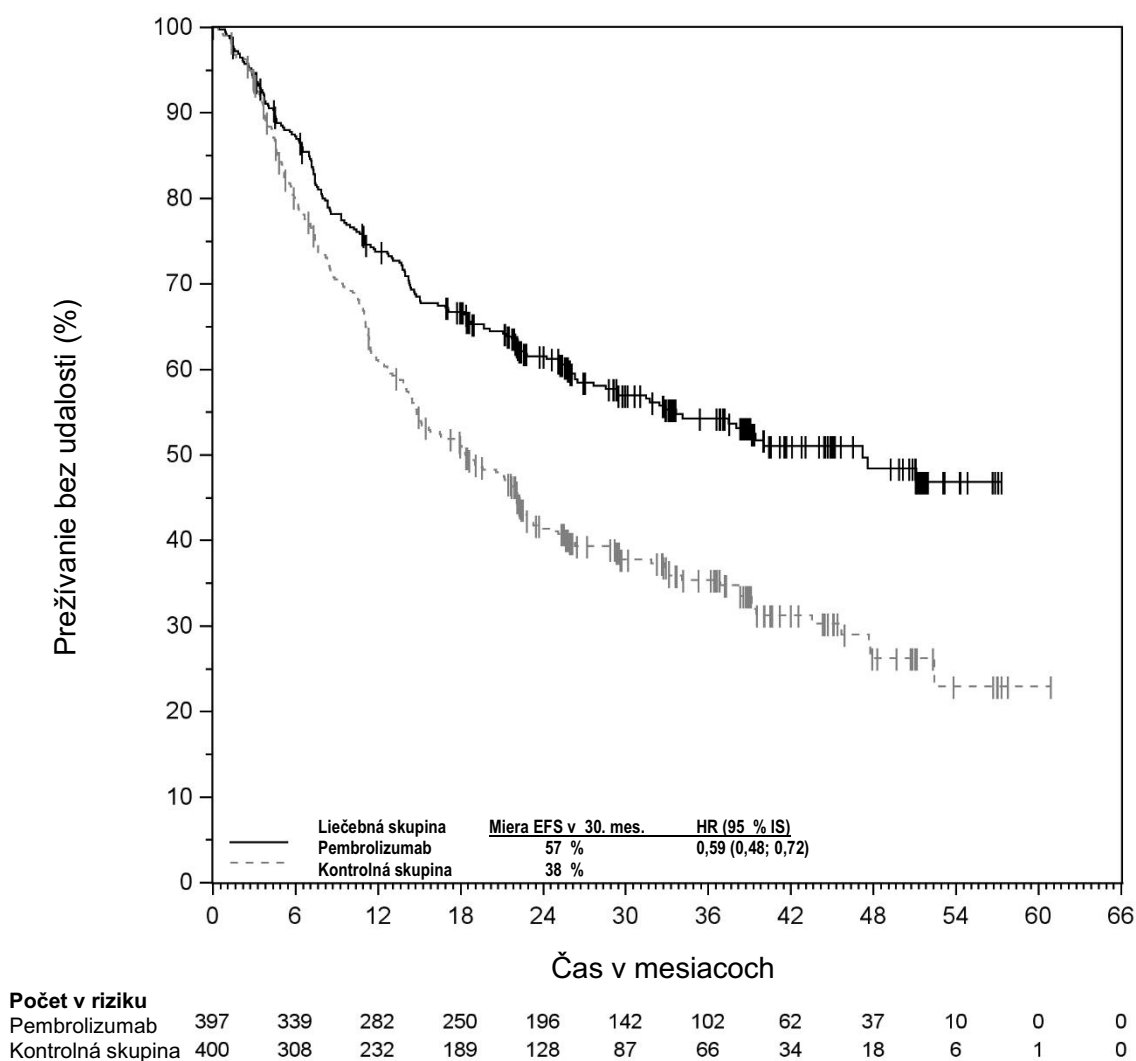
‡ Na základe stratifikovaného log-rank testu

NR = nedosiahol sa

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-671 (populácia podľa liečebného zámeru)



Obrázok 9: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez udalosti podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-671 (populácia podľa liečebného zámeru)



V štúdiu KEYNOTE-671 sa vykonala *post-hoc* exploratívna podskupinová analýza u pacientov, ktorí mali PD-L1 TPS ≥ 50 % (skupina s pembrolizumabom [n = 132; 33 %] oproti skupine s placebom [n = 134; 34 %]); TPS = 1 – 49 % (skupina s pembrolizumabom [n = 127; 32 %] oproti skupine s placebom [n = 115; 29 %]) a TPS < 1 % (skupina s pembrolizumabom [n = 138; 35 %] oproti skupine s placebom [n = 151; 38 %]). HR pre EFS bol 0,48 (95 % IS: 0,33; 0,71) u pacientov s TPS ≥ 50 %, 0,52 (95 % IS: 0,36; 0,73) u pacientov s TPS = 1 – 49 % a 0,75 (95 % IS: 0,56; 1,01) u pacientov s TPS < 1 %. HR pre OS bol 0,55 (95 % IS: 0,33; 0,92) u pacientov s TPS ≥ 50 %, 0,69 (95 % IS: 0,44; 1,07) u pacientov s TPS = 1 – 49 % a 0,91 (95 % IS: 0,63; 1,32) u pacientov s TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: Placebom kontrolovaná štúdia adjuvantnej liečby u pacientov s resekciou NSCLC
Účinnosť pembrolizumabu u pacientov s NSCLC s vysokým rizikom (štádium IB [T2a ≥ 4 cm], II alebo IIIA podľa 7. vydania AJCC) rekurencie po úplnej resekcii, bez ohľadu na stav exprese PD-L1 v nádore, bez predchádzajúcej neoadjuvantnej rádioterapie a/alebo neoadjuvantnej chemoterapie a bez predchádzajúcej alebo plánovanej adjuvantnej rádioterapie aktuálnej malignity sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, trojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-091. Pre zaradenie do štúdie nebolo povinné testovanie genómových nádorových aberácií/onkogénnych riadiacich mechanizmov (driver).

Nasledujúce selekčné kritériá definujú pacientov s vysokým rizikom rekurencie, ktorí sú zahrnutí v terapeutickú indikáciu a odrážajú populáciu pacientov so štádiom IB [T2a ≥ 4 cm], II alebo IIIA

podľa 7. vydania systému štádií: veľkosť nádoru ≥ 4 cm; alebo nádory akejkoľvek veľkosti, ktoré sú sprevádzané stavom N1 alebo N2; alebo nádory, ktoré sú invazívne do torakálnych štruktúr (priamo prenikajú do parietálnej pleury, hrudnej steny, bránice, frenického nervu, mediastinálnej pleury, parietálneho perikardia, mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, rekurentného laryngálneho nervu, pažeráka, tela stavca, karíny); alebo nádory, ktoré postihujú hlavnú priedušku < 2 cm distálne od karíny, avšak bez postihnutia karíny; alebo nádory, ktoré sa spájajú s atelektázou alebo obštrukčnou pneumonitídou celej polovice pľúc; alebo nádory so samostatným uzlíkom (uzlíkmi) v rovnakom laloku alebo odlišnom ipsilaterálnom laloku ako primárny nádor. Do štúdie neboli zahrnutí pacienti, ktorí mali stav N2 s nádormi prenikajúcimi tiež do mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, rekurentného laryngálneho nervu, pažeráka, tela stavca, karíny alebo nádory so samostatným nádorovým uzlíkom (uzlíkmi) v odlišnom ipsilaterálnom laloku.

Pacienti mohli alebo nemuseli užívať adjuvantnú chemoterapiu na základe odporúčania ich lekára. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu; alebo pacienti, ktorí dostali viac ako 4 cykly adjuvantnej chemoterapie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia (IB oproti II oproti IIIA), adjuvantnej chemoterapie (žiadna adjuvantná chemoterapia oproti adjuvantná chemoterapia), stavu PD-L1 (TPS < 1 % [negatívny] oproti TPS 1 – 49 % oproti TPS ≥ 50 %) a geografickej oblasti (západná Európa oproti východná Európa oproti Ázia oproti zvyšok sveta). Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie pembrolizumabu 200 mg (n = 590) alebo placebo (n = 587) intravenózne každé 3 týždne.

Liečba pokračovala až do rekurencie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe stanovenia skúšajúceho, neakceptovateľnej toxicity alebo približne po dobu 1 roka (18 dávok). Pacienti po prvej dávke pembrolizumabu podstúpili zobrazovacie vyšetrenie každých 12 týždňov počas prvého roka, následne každých 6 mesiacov v priebehu 2. a 3. roka a potom jedenkrát ročne až do konca 5. roka. Po 5. roku sa zobrazovacie vyšetrenie vykonávalo podľa lokálnej štandardnej starostlivosti.

Spomedzi 1 177 randomizovaných pacientov, 1 010 (86 %) dostávalo po úplnej resekcii adjuvantnú chemoterapiu na báze platiny. Východiskové charakteristiky u týchto 1 010 pacientov v štúdiu KEYNOTE-091 boli: medián veku 64 rokov (rozsah: 35 až 84), 49 % vo veku 65 rokov alebo starší; 68 % mužov; a 77 % bielej rasy, 18 % ázijskej rasy, 86 % súčasných alebo bývalých fajčiarov. Šesťdesiatjeden percent s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 39 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Dvanásť percent malo ochorenie v štádiu IB ($T2a \geq 4$ cm), 57 % v štádiu II a 31 % v štádiu IIIA. Tridsaťdeväť percent malo expresiu PD-L1 v nádore s TPS < 1 % [negatívna], 33 % malo TPS 1 – 49 %, 28 % malo TPS ≥ 50 %. Sedem percent malo známe mutácie EGFR, tridsaťosem percent bolo bez mutácií EGFR a u päťdesiatšesť percent bol stav mutácie EGFR neznámy. Päťdesiatdva percent bolo zo západnej Európy, 20 % z východnej Európy, 17 % z Ázie a 11 % zo zvyšku sveta.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez ochorenia (disease-free survival, DFS) podľa hodnotenia skúšajúceho v celkovej populácii a v populácii s expresiou PD-L1 v nádore s TPS ≥ 50 %, kde bolo DFS definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej rekurencie (lokálna/regionálna rekurencia, vzdialená metastáza), druhej malignity alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli DFS podľa hodnotenia skúšajúceho v populácii s expresiou PD-L1 v nádore s TPS ≥ 1 % a OS v celkovej populácii a v populáciách s expresiou PD-L1 v nádore s TPS ≥ 50 % a TPS ≥ 1 %.

V štúdiu sa v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s mediánom času sledovania 32,4 mesiacov (rozsah: 0,6 až 68 mesiacov) u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s pacientmi randomizovanými v skupine s placebom preukázalo štatisticky významné zlepšenie DFS v celkovej populácii (HR = 0,76 [95 % IS: 0,63; 0,91; p = 0,0014]). Výsledky účinnosti u pacientov, ktorí v čase finálnej analýzy DFS vykonanej pri mediáne času sledovania 46,7 mesiacov (rozsah: 0,6 až 84,2) dostávali adjuvantnú chemoterapiu, sú zhrnuté v tabuľke 13 a na obrázku 10. V čase tejto analýzy neboli výsledky týkajúce sa OS úplné, s výskytom iba 58 % vopred špecifikovaných udalostí OS v celkovej populácii. Exploratívna analýza OS naznačila trend

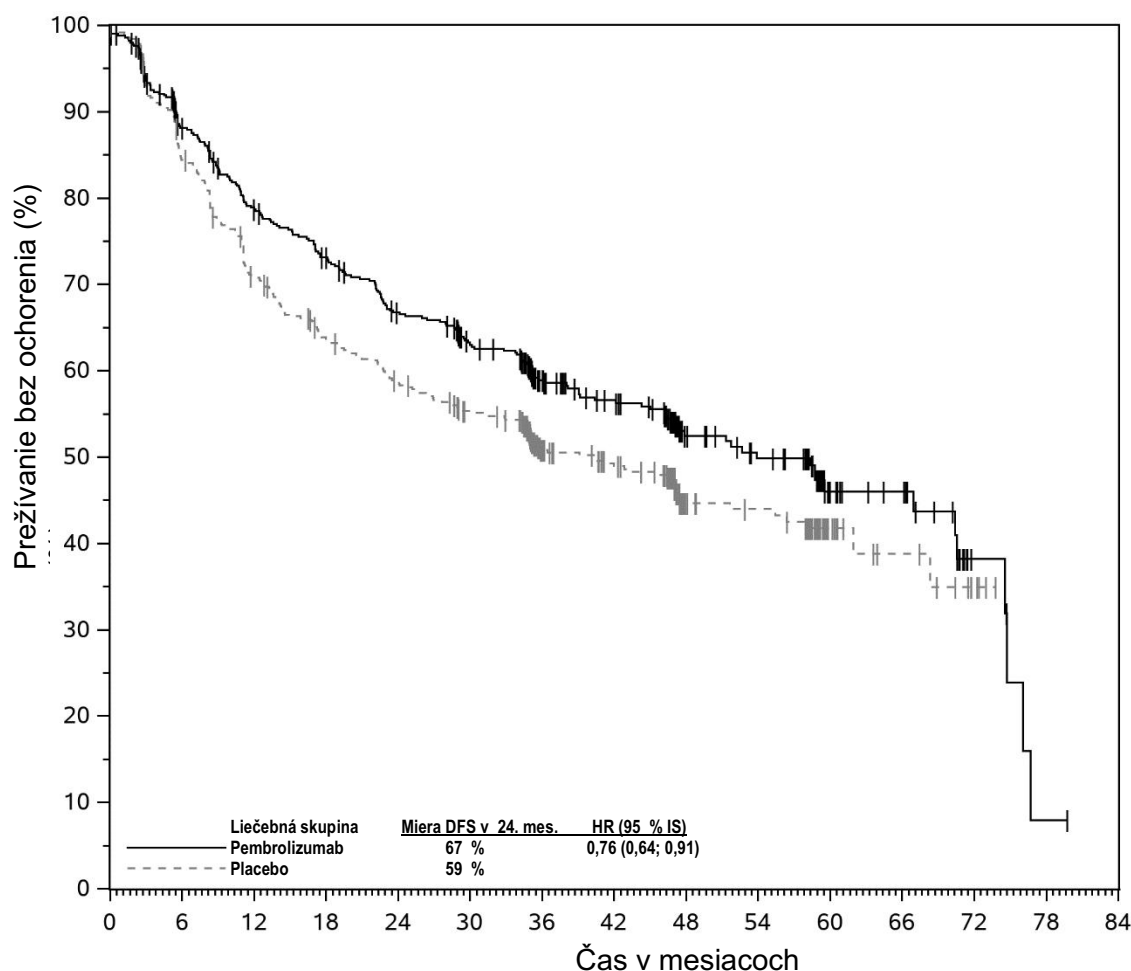
v prospech pembrolizumabu v porovnaní s placebom s HR 0,79 (95 % IS: 0,62; 1,01) u pacientov, ktorí dostávali adjuvantnú chemoterapiu.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-091 u pacientov, ktorí dostávali adjuvantnú chemoterapiu

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 506	Placebo n = 504
DFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	225 (44 %)	262 (52 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,76 (0,64; 0,91)	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Na základe viacrozmerného Coxovho regresného modelu

Obrázok 10: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez ochorenia podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-091 (u pacientov, ktorí dostávali adjuvantnú chemoterapiu)



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

KEYNOTE-024: Kontrolovaná štúdia u pacientov s NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe v minulosti neliečeného metastatického NSCLC sa skúmali v multicentrickej, otvorenej, kontrolovanej štúdií KEYNOTE-024. Pacienti mali expresiu PD-

L1 s TPS $\geq$ 50 % stanoveným diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne (n = 154) alebo chemoterapie obsahujúcej platínu podľa výberu skúšajúceho (n = 151; zahŕňajúcej pemetrexed+karboplatina, pemetrexed+cisplatina, gemcitabín+cisplatina, gemcitabín+karboplatina alebo paklitaxel+karboplatina; pacienti s neskvamóznym NSCLC mohli dostávať udržiavaciu liečbu pemetrexedom). Pacienti boli liečení pembrolizumabom do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Ak bol pacient klinicky stabilizovaný a skúšajúci zhodnotil, že liečba preňho predstavuje klinický prínos, liečba mohla pokračovať aj po progresii ochorenia. Pacienti bez progresie ochorenia mohli byť liečení až do 24 mesiacov. Zo štúdie boli vyradení pacienti s genómovými aberáciami EGFR alebo ALK v nádore; autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu počas dvoch rokov liečby; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu; alebo ktorí absolvovali ožiarenie hrudníka počas predchádzajúcich 26 týždňov v dávke viac ako 30 Gy. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov. Pacienti dostávajúci chemoterapiu, u ktorých sa objavila nezávisle potvrdená progresia ochorenia, mali umožnený prechod na liečbu pembrolizumabom.

Východiskové charakteristiky u 305 pacientov v štúdi KEYNOTE-024 boli: medián veku 65 rokov (54 % vo veku 65 rokov alebo starší); 61 % mužov; 82 % bielej a 15 % ázijskej rasy; 35 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 65 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Charakteristiky ochorenia boli: skvamózny (18 %) a neskvamózny (82 %); metastázy M1 (99 %) a metastázy v mozgu (9 %).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo PFS posúdené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST 1.1. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a ORR (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). Kľúčové ukazovatele účinnosti v celej populácii podľa liečebného zámeru (intent to treat, ITT) sú zhrnuté v tabuľke 14. Výsledky PFS a ORR sú hlásené z predbežnej analýzy pri mediáne sledovania 11 mesiacov. Výsledky OS sú hlásené z finálnej analýzy pri mediáne sledovania 25 mesiacov.

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-024

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 154	Chemoterapia n = 151
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	73 (47 %)	116 (77 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,50 (0,37; 0,68)	
Hodnota p [†]	< 0,001	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	73 (47 %)	96 (64 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,63 (0,47; 0,86)	
Hodnota p [†]	0,002	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Miera objektívnej odpovede		
ORR % (95 % IS)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Úplná odpoveď	4 %	1 %
Čiastočná odpoveď	41 %	27 %
Dĺžka trvania odpovede[‡]		
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov	88 % [§]	59 % [¶]

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Na základe stratifikovaného log-rank testu

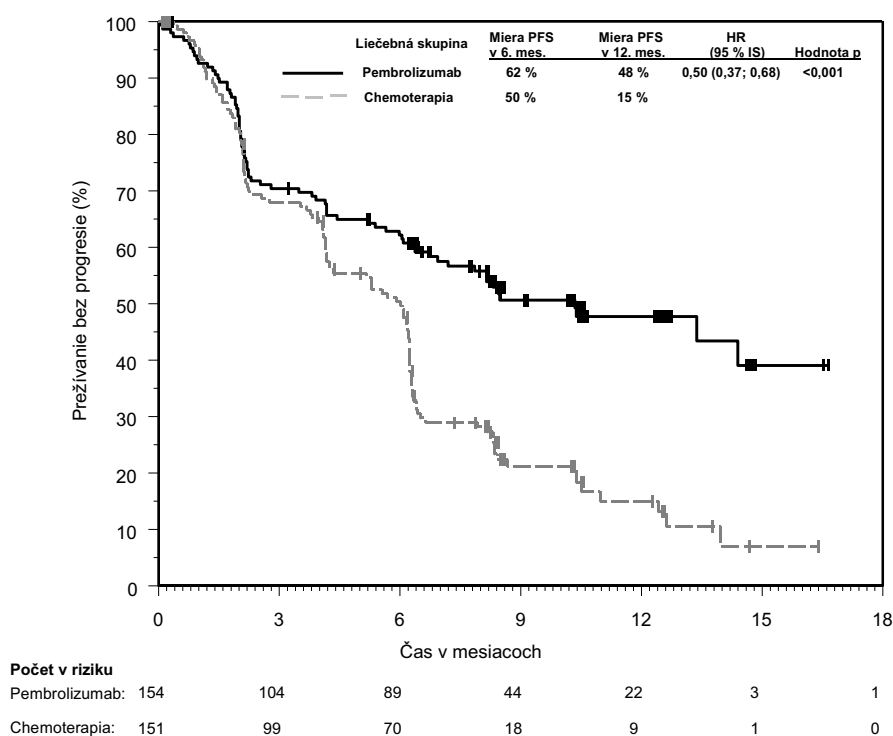
‡ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

§ Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 43 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 6 mesiacov alebo dlhšie

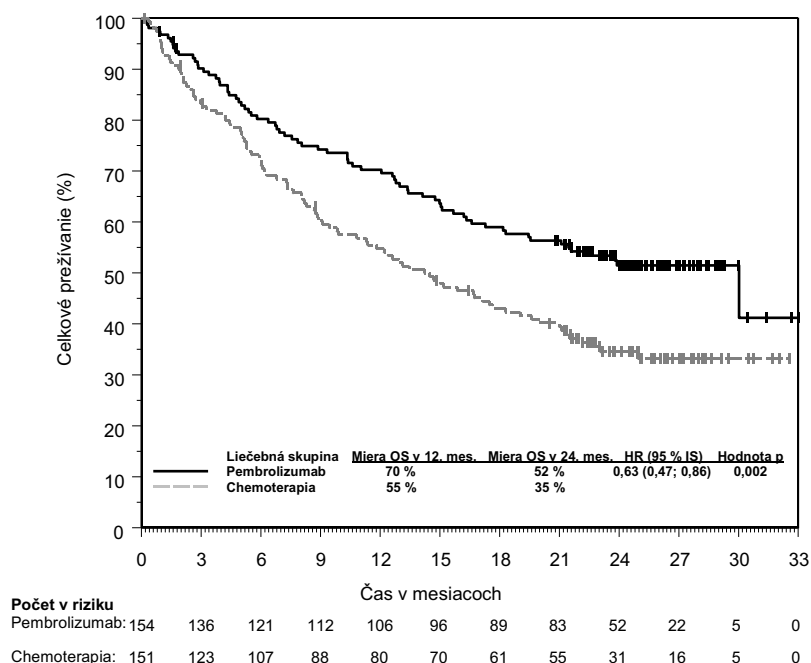
¶ Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 16 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 6 mesiacov alebo dlhšie

NA = nie je k dispozícii

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-024 (populácia podľa liečebného zámeru)



Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-024 (populácia podľa liečebného zámeru)



V analýze podskupiny sa u malého počtu pacientov, ktorí nikdy neboli fajčiarmi, pozoroval pri pembrolizumabe v porovnaní s chemoterapiou znížený prínos v prežívaní; z dôvodu malého počtu pacientov však z týchto údajov nie je možné vyvodiť žiadne definitívne závery.

KEYNOTE-042: Kontrolovaná štúdia u pacientov s NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení
Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe v minulosti neliečeného lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC sa skúmali tiež v multicentrickej, kontrolovanej štúdií KEYNOTE-042. Dizajn

štúdie bol podobný dizajnu štúdie KEYNOTE-024 s výnimkou toho, že pacienti mali expresiu PD-L1 s TPS ≥ 1 % stanoveným diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne (n = 637) alebo chemoterapie obsahujúcej platínu podľa výberu skúšajúceho (n = 637; zahŕňajúcej pemetrexed+karboplatina alebo paklitaxel+karboplatina; pacienti s neskvamóznym NSCLC mohli dostávať udržiavaciu liečbu pemetrexedom). Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov počas prvých 45 týždňov a následne každých 12 týždňov.

Spomedzi 1 274 pacientov v štúdiu KEYNOTE-042 malo 599 (47 %) nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s TPS ≥ 50 % stanoveným diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Východiskové charakteristiky u týchto 599 pacientov zahŕňali: medián veku 63 rokov (45 % vo veku 65 rokov alebo starší); 69 % mužov; 63 % bielej a 32 % ázijskej rasy; 17 % hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; a 31 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 69 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Charakteristiky ochorenia boli: skvamózny (37 %) a neskvamózny (63 %); štádium IIIA (0,8 %); štádium IIIB (9 %); štádium IV (90 %); a liečené metastázy v mozgu (6 %).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS a ORR (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). V štúdiu sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s TPS ≥ 1 %, randomizovaných na podávanie monoterapie pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou (HR 0,82; 95 % IS: 0,71; 0,93 pri finálnej analýze) a u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s TPS ≥ 50 %, randomizovaných na podávanie monoterapie pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou. Kľúčové ukazovatele účinnosti v populácii s TPS ≥ 50 % v rámci finálnej analýzy vykonanej pri mediáne sledovania 15,4 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 15. Kaplanova-Meierova krivka OS pre populáciu s TPS ≥ 50 % na základe finálnej analýzy je znázornená na obrázku 13.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti (PD-L1 TPS ≥ 50 %) v štúdiu KEYNOTE-042

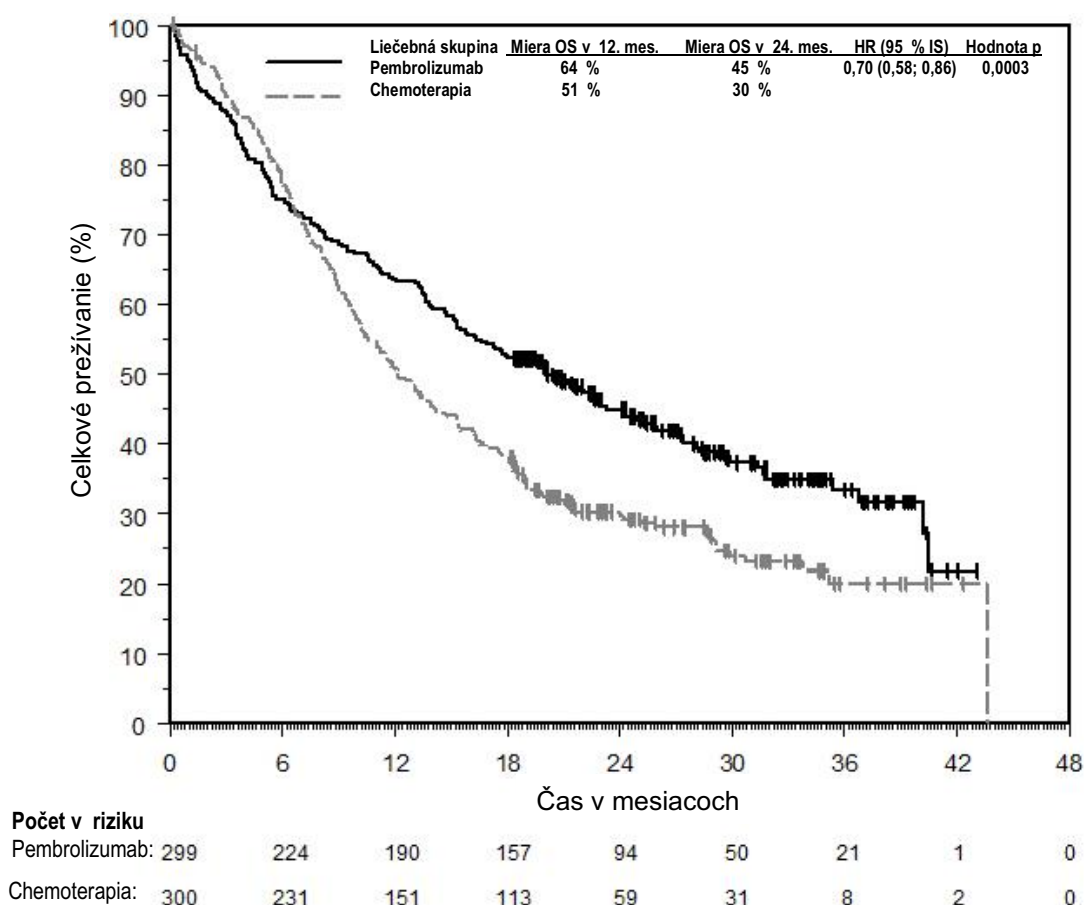
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 299	Chemoterapia n = 300
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	180 (60 %)	220 (73 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,70 (0,58; 0,86)	
Hodnota p†	0,0003	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	238 (80 %)	250 (83 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,84 (0,70; 1,01)	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Miera objektívnej odpovede		
ORR % (95 % IS)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Úplná odpoveď	1 %	0,3 %
Čiastočná odpoveď	38 %	32 %
Dĺžka trvania odpovede‡		
Medián v mesiacoch (rozsah)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% s trvaním ≥ 18 mesiacov	57 %	34 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Na základe stratifikovaného log-rank testu

‡ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-042 (pacienti s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 50 %, populácia podľa liečebného zámeru)



Výsledky *post-hoc* exploratívnej podskupinovej analýzy naznačili trend smerujúci k zníženému prínosu v prežívaní pri pembrolizumabe v porovnaní s chemoterapiou počas prvých 4 mesiacov a aj v priebehu celého trvania liečby u pacientov, ktorí nikdy neboli fajčiarmi. Z dôvodu exploratívnej povahy tejto podskupinovej analýzy však nie je možné vyvodiť žiadne definitívne závery.

KEYNOTE-189: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s neskvamóznym NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií KEYNOTE-189. Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli metastatický neskvamózný NSCLC, žiadna predchádzajúca systémová liečba pre metastatický NSCLC a neprítomnosť genómových aberácií EGFR alebo ALK v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu dvoch rokov pred liečbou; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu; alebo ktorí absolvovali ožiarenie hrudníka počas predchádzajúcich 26 týždňov v dávke viac ako 30 Gy. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na podávanie jedného z nasledujúcich režimov:

- pembrolizumab 200 mg s pemetrexedom 500 mg/m² a cisplatinou 75 mg/m² alebo karboplatinou AUC 5 mg/ml/min podľa výberu skúšajúceho intravenózne každé 3 týždne počas 4 cyklov nasledované pembrolizumabom 200 mg a pemetrexedom 500 mg/m² intravenózne každé 3 týždne (n = 410);
- placebo s pemetrexedom 500 mg/m² a cisplatinou 75 mg/m² alebo karboplatinou AUC 5 mg/ml/min podľa výberu skúšajúceho intravenózne každé 3 týždne počas 4 cyklov nasledované placebom a pemetrexedom 500 mg/m² intravenózne každé 3 týždne (n = 206).

Liečba pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe stanovenia skúšajúcim, do neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov.

Podávanie pembrolizumabu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia na základe BICR definovanej podľa RECIST alebo nad rámec ukončenia liečby pemetrexedom, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. U pacientov, ktorí absolvovali 24 mesiacov liečby alebo mali úplnú odpoveď sa pri progresii ochorenia mohla liečba pembrolizumabom obnoviť a podávať až po dobu ďalšieho 1 roku. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo v 6. a 12. týždni a následne každých 9 týždňov. Pacientom dostávajúcim placebo plus chemoterapiu, u ktorých došlo k nezávisle potvrdenej progresii ochorenia, bola ponúknutá monoterapia pembrolizumabom.

Východiskové charakteristiky u 616 pacientov v štúdiu KEYNOTE-189 boli: medián veku 64 rokov (49 % vo veku 65 rokov alebo starší); 59 % mužov; 94 % bielej a 3 % ázijskej rasy; 43 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 56 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; 31 % PD-L1 negatívni (TPS < 1 %); a 18 % s liečenými alebo neliečenými východiskovými metastázami v mozgu.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 16 a Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS na základe finálnej analýzy s mediánom sledovania 18,8 mesiacov sú znázornené na obrázkoch 14 a 15.

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-189

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab + chemoterapia obsahujúca pemetrexed + platínu n = 410	Placebo + chemoterapia obsahujúca pemetrexed + platínu n = 206
OS*		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	258 (63 %)	163 (79 %)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,56 (0,46; 0,69)	
Hodnota p [‡]	< 0,00001	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	337 (82 %)	197 (96 %)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,49 (0,41; 0,59)	
Hodnota p [‡]	< 0,00001	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Miera objektívnej odpovede		
ORR [§] % (95 % IS)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Úplná odpoveď	1,2 %	0,5 %
Čiastočná odpoveď	47 %	19 %
Hodnota p [¶]	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [#]	53 %	27 %

* Celkovo 113 pacientov (57 %), ktorí ukončili skúšanú liečbu v skupine s placebom plus chemoterapia, prestúpilo na podávanie monoterapie pembrolizumabom alebo dostávalo ako následnú liečbu inhibitor kontrolných bodov (checkpoint inhibitor)

[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

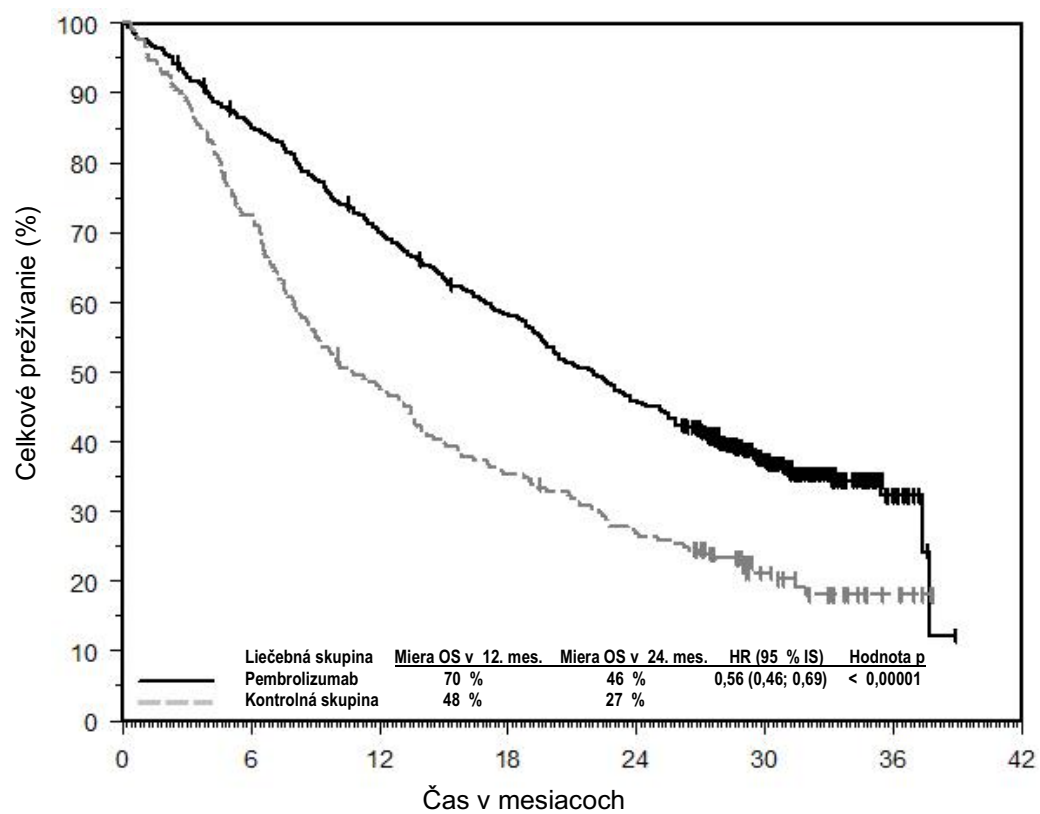
[‡] Na základe stratifikovaného log-rank testu

[§] Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

[¶] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa stavu PD-L1, chemoterapie obsahujúcej platínu a štatútu fajčenia

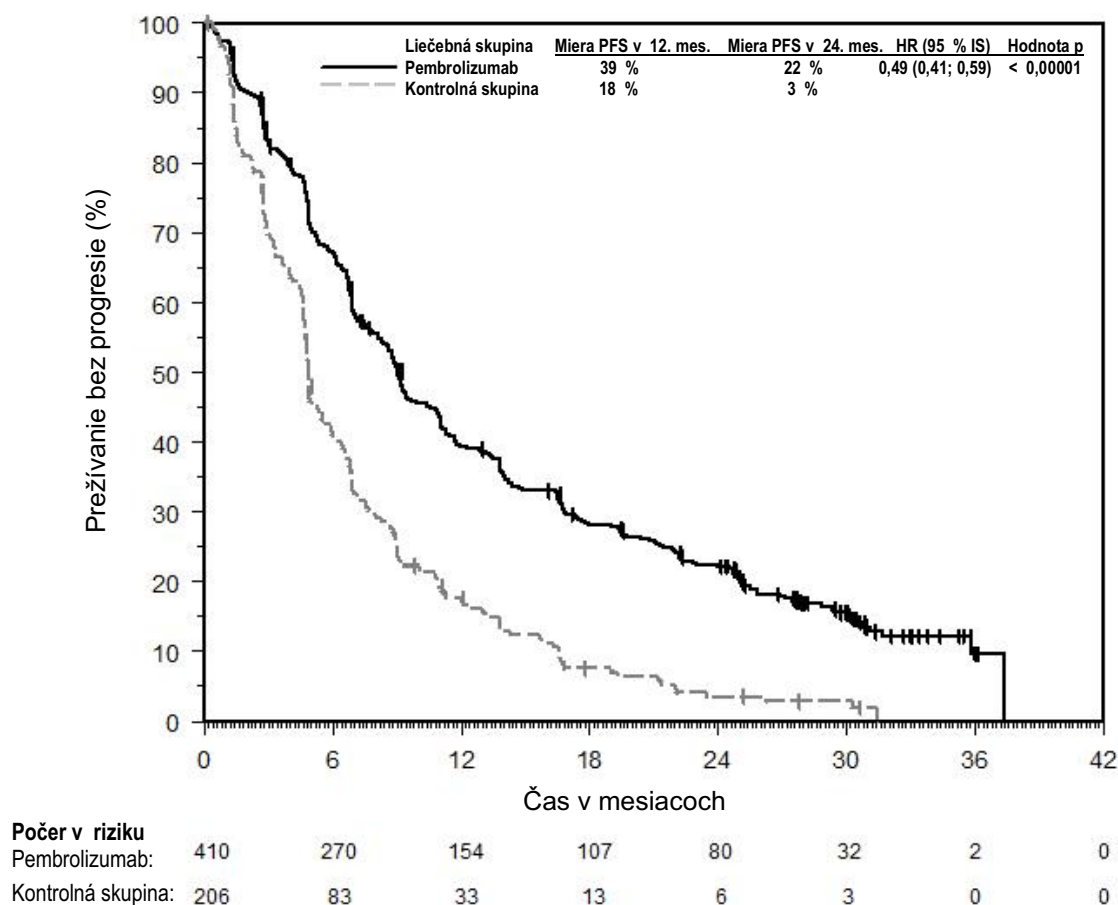
[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 14: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-189 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku	410	347	283	234	184	86	12	0
Pembrolizumab:								
Kontrolná skupina:	206	149	98	72	55	25	5	0

Obrázok 15: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-189 (populácia podľa liečebného zámeru)



V štúdiu KEYNOTE-189 sa vykonala analýza u pacientov, ktorí mali hodnotu PD-L1 TPS < 1 % [kombinácia s pembrolizumabom: n = 127 (31 %) oproti chemoterapii: n = 63 (31 %)], TPS 1 – 49 % [kombinácia s pembrolizumabom: n = 128 (31 %) oproti chemoterapii: n = 58 (28 %)] alebo ≥ 50 % [kombinácia s pembrolizumabom: n = 132 (32 %) oproti chemoterapii: n = 70 (34 %)] (pozri tabuľku 17).

Tabuľka 17: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v štúdiu KEYNOTE-189*

Cieľový ukazovateľ	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia
	TPS < 1 %		TPS 1 až 49 %		TPS ≥ 50 %	
Pomer rizika pre OS† (95 % IS)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Pomer rizika pre PFS† (95 % IS)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Na základe finálnej analýzy

† Pomer rizika (kombinovaná liečba s pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

Do štúdie KEYNOTE-189 bolo v rámci finálnej analýzy zaradených celkovo 57 pacientov s NSCLC vo veku ≥ 75 rokov (35 s kombinovanou liečbou s pembrolizumabom a 22 v kontrolnej skupine). V tejto podskupine štúdie bol hlásený pomer rizika HR = 1,54 [95 % IS 0,76; 3,14] pre OS a HR=1,12 [95 % IS 0,56; 2,22] pre PFS pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom oproti chemoterapii. Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu sú v tejto populácii pacientov obmedzené.

KEYNOTE-407: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov so skvamóznym NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii KEYNOTE-407. Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli metastatický skvamózny NSCLC bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore a žiadna predchádzajúca systémová liečba pre metastatické ochorenie. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu dvoch rokov pred liečbou; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu; alebo ktorí absolvovali ožiarenie hrudníka počas predchádzajúcich 26 týždňov v dávke viac ako 30 Gy. Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádore (TPS < 1 % [negatívna] oproti TPS ≥ 1 %), paklitaxelu alebo nab-paklitaxelu podľa výberu skúšajúceho a geografickej oblasti (východná Ázia oproti iná oblasť ako východná Ázia). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín s podávaním formou intravenózneho infúzie:

- pembrolizumab 200 mg a karboplatina AUC 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov a paklitaxel 200 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov alebo nab-paklitaxel 100 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov, nasledované pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne. Pembrolizumab sa podával pred chemoterapiou v 1. deň.
- placebo a karboplatina AUC 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov a paklitaxel 200 mg/m² v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov alebo nab-paklitaxel 100 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov, nasledované placebom každé 3 týždne.

Liečba pembrolizumabom alebo placebom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe stanovenia pomocou BICR, do neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie pembrolizumabu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos.

Pacientom v skupine s placebom bola v čase progresie ochorenia ponúknutá monoterapia pembrolizumabom.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 6 týždňov až do 18. týždňa, každých 9 týždňov až do 45. týždňa a následne každých 12 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 559 pacientov. Charakteristiky študovanej populácie boli: medián veku 65 rokov (rozsah: 29 až 88); 55 % vo veku 65 rokov alebo starší; 81 % mužov; 77 % bielej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (29 %) a 1 (71 %); a 8 % s liečenými východiskovými metastázami v mozgu. Tridsaťpäť percent malo expresiu PD-L1 v nádore TPS < 1 % [negatívna]; 19 % bolo východoázijskej rasy a 60 % dostávalo paklitaxel.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 18 a Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS na základe finálnej analýzy s mediánom sledovania 14,3 mesiacov sú znázornené na obrázkoch 16 a 17.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-407

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab karboplatina paklitaxel/nab-paklitaxel n = 278	Placebo karboplatina paklitaxel/nab-paklitaxel n = 281
OS*		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	168 (60 %)	197 (70 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,71 (0,58; 0,88)	
Hodnota p [‡]	0,0006	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	217 (78 %)	252 (90 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,57 (0,47; 0,69)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede		
ORR % (95 % IS)	63 % (57, 68)	38 % (33, 44)
Úplná odpoveď	2,2 %	3,2 %
Čiastočná odpoveď	60 %	35 %
Hodnota p [§]	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% s trvaním $\geq$ 12 mesiacov [¶]	38 %	25 %

* Celkovo 138 pacientov (51 %), ktorí ukončili skúšanú liečbu v skupine s placebom plus chemoterapia, prestúpilo na podávanie monoterapie pembrolizumabom alebo dostávalo ako následnú liečbu inhibítor kontrolných bodov (checkpoint inhibitor)

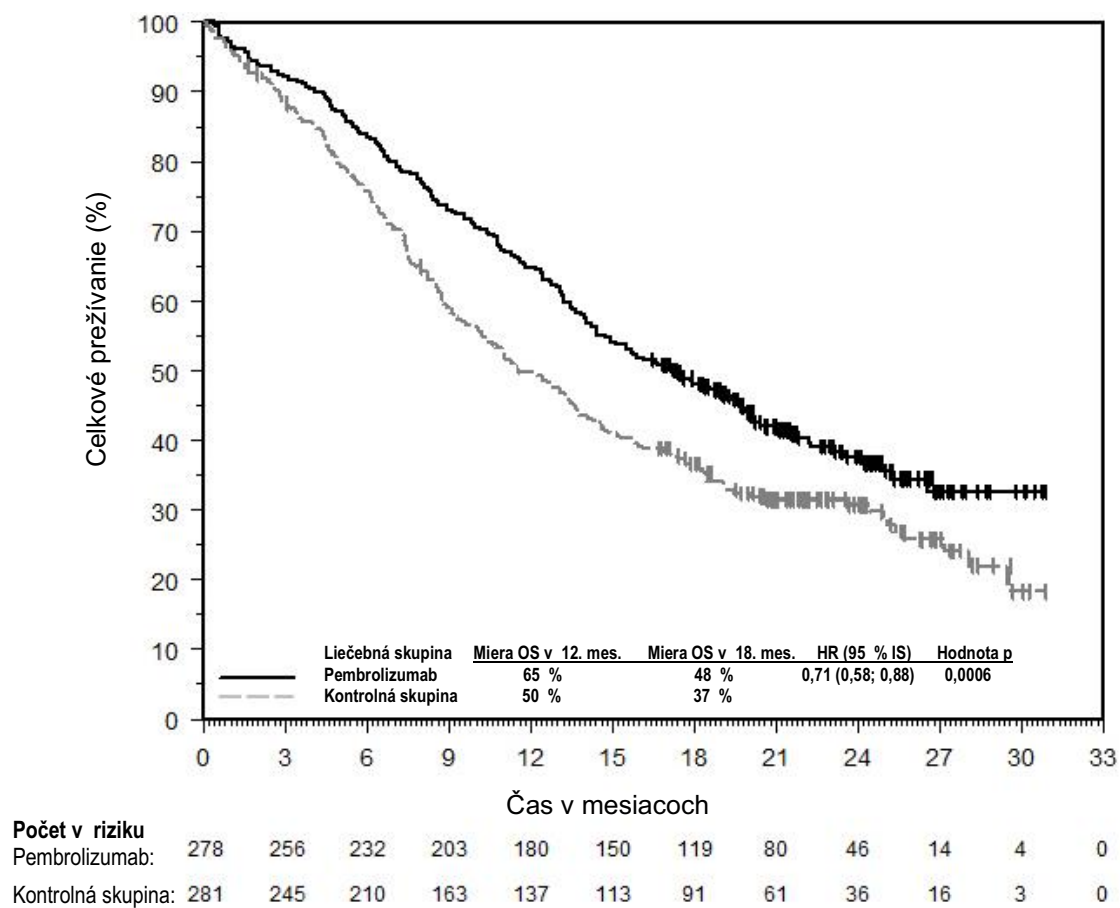
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Na základe stratifikovaného log-rank testu

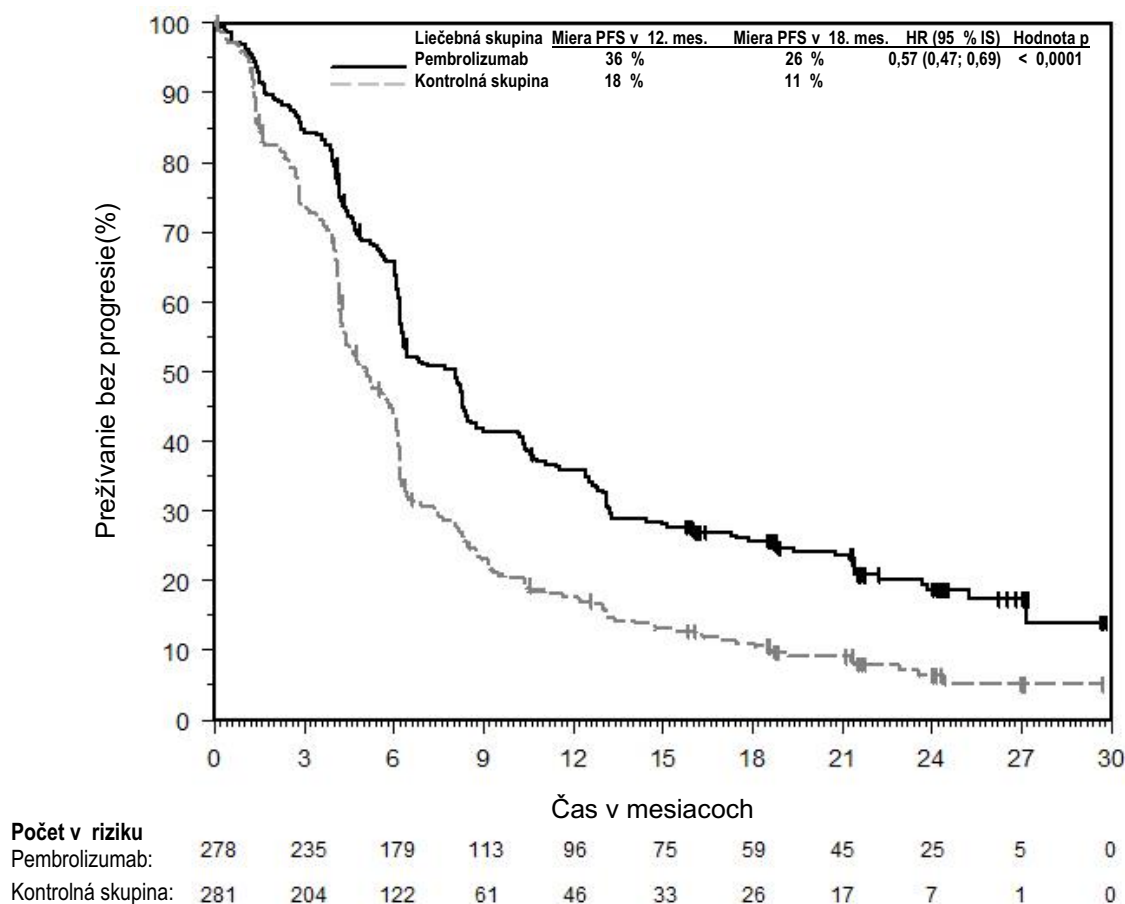
[§] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen

[¶] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 16: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v štúdií KEYNOTE-407



Obrázok 17: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie v štúdi KEYNOTE-407



V štúdi KEYNOTE-407 sa vykonala analýza u pacientov, ktorí mali hodnotu PD-L1 TPS < 1 % [skupina s pembrolizumabom plus chemoterapiou: n = 95 (34 %) oproti skupine s placebom plus chemoterapiou: n = 99 (35 %)], TPS 1 až 49 % [skupina s pembrolizumabom plus chemoterapiou: n = 103 (37 %) oproti skupine s placebom plus chemoterapiou: n = 104 (37 %)] alebo TPS ≥ 50 % [skupina s pembrolizumabom plus chemoterapiou: n = 73 (26 %) oproti skupine s placebom plus chemoterapiou: n = 73 (26 %)] (pozri tabuľku 19).

Tabuľka 19: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v štúdi KEYNOTE-407*

Cieľový ukazovateľ	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia	Kombinovaná liečba s pembrolizumabom	Chemoterapia
	TPS < 1 %		TPS 1 až 49 %		TPS ≥ 50 %	
Pomer rizika pre OS† (95 % IS)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Pomer rizika pre PFS† (95 % IS)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Na základe finálnej analýzy

† Pomer rizika (kombinovaná liečba s pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

Do štúdie KEYNOTE-407 bolo v rámci finálnej analýzy zaradených celkovo 65 pacientov s NSCLC vo veku ≥ 75 rokov (34 s kombinovanou liečbou s pembrolizumabom a 31 v kontrolnej skupine). V tejto podskupine štúdie bol hlásený HR = 0,81 [95 % IS 0,43; 1,55] pre OS, HR=0,61 [95 % IS 0,34; 1,09] pre PFS a ORR 62 % pre kombinovanú liečbu s pembrolizumabom oproti 45 % pre chemoterapiu. Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu sú v tejto populácii pacientov obmedzené.

KEYNOTE-010: Kontrolovaná štúdia u pacientov s NSCLC v minulosti liečených chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe pokročilého NSCLC u pacientov v minulosti liečených chemoterapiou obsahujúcou platínu sa skúmali v multicentrickej, otvorenej, kontrolovanej štúdii KEYNOTE-010. Pacienti mali expresiu PD-L1 s TPS ≥ 1 % stanoveným diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienti s aktivujúcou mutáciou EGFR alebo translokáciou ALK mali pred podaním pembrolizumabu tiež progresiu ochorenia pri schválenej liečbe nádorov s týmito mutáciami. Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 2 mg/kg bw (n = 344) alebo 10 mg/kg bw (n = 346) každé 3 týždne alebo docetaxelu v dávke 75 mg/m² každé 3 týždne (n = 343) do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu; alebo ktorí absolvovali ožiarenie hrudníka počas predchádzajúcich 26 týždňov v dávke viac ako 30 Gy. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov.

Východiskové charakteristiky tejto populácie zahŕňali: medián veku 63 rokov (42 % vo veku 65 rokov alebo starší); 61 % mužov; 72 % bielej a 21 % ázijskej rasy, 34 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 66 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Charakteristiky ochorenia boli: skvamózny (21 %) a neskvamózny (70 %); štádium IIIA (2 %); štádium IIIB (7 %); štádium IV (91 %); stabilné metastázy v mozgu (15 %) a výskyt mutácií EGFR (8 %) alebo ALK (1 %). Predchádzajúca liečba zahŕňala režim dvojkombinácie chemoterapie obsahujúcej platínu (100 %); pacienti dostali jednu (69 %) alebo dve a viac (29 %) línii liečby.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede. Kľúčové ukazovatele účinnosti v celej populácii (TPS ≥ 1 %) a u pacientov s TPS ≥ 50 % sú zhrnuté v tabuľke 20 a na obrázku 18 je znázornená Kaplanova-Meierova krivka OS (TPS ≥ 1 %) na základe finálnej analýzy s mediánom sledovania 42,6 mesiacov.

Tabuľka 20: Odpoveď na pembrolizumab v dávke 2 alebo 10 mg/kg bw každé 3 týždne u v minulosti liečených pacientov s NSCLC v štúdii KEYNOTE-010

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týždne	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týždne	Docetaxel 75 mg/m ² každé 3 týždne
TPS ≥ 1 %			
Počet pacientov	344	346	343
OS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Hodnota p [†]	0,00128	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Hodnota p [†]	0,065	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Miera objektívnej odpovede[‡]			
ORR % (95 % IS)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Úplná odpoveď	2 %	3 %	0 %
Čiastočná odpoveď	18 %	18 %	9 %
Dĺžka trvania odpovede^{‡,§}			
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pretrvávajúcich [¶]	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Počet pacientov	139	151	152
OS			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Hodnota p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Hodnota p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medián v mesiacoch (95 % IS)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Miera objektívnej odpovede[‡]			
ORR % (95 % IS)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Úplná odpoveď	4 %	4 %	0 %
Čiastočná odpoveď	27 %	28 %	9 %
Dĺžka trvania odpovede^{‡,§}			
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pretrvávajúcich [¶]	55 %	47 %	8 %

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s docetaxelom) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

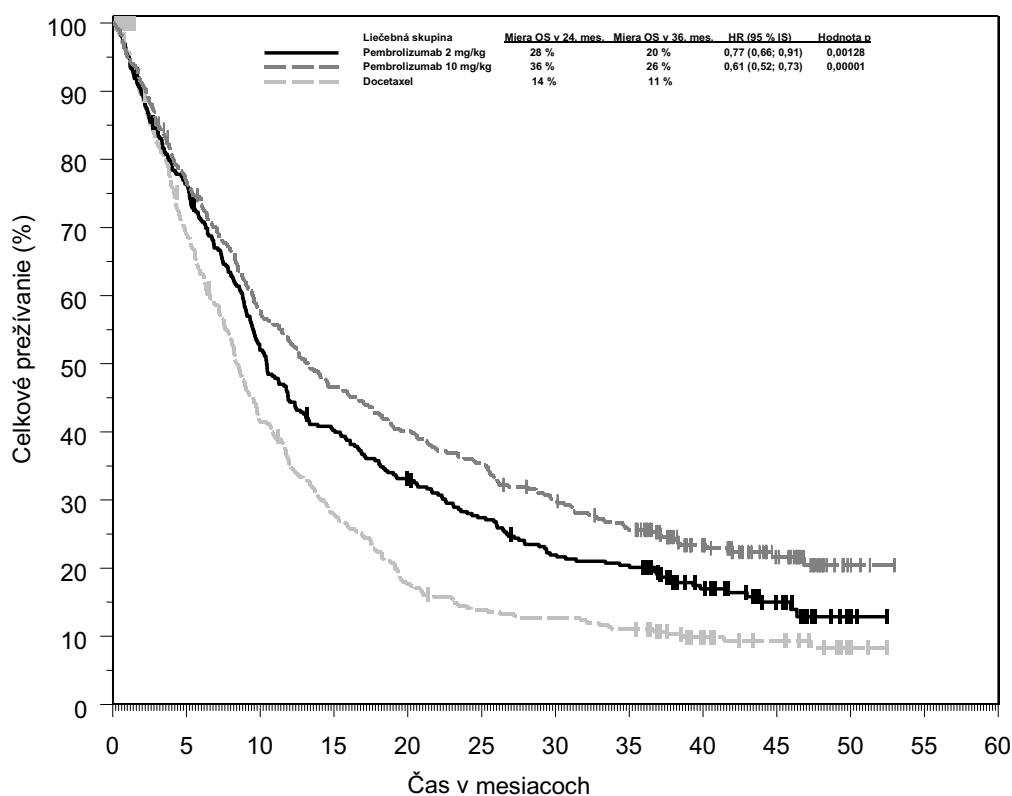
† Na základe stratifikovaného log-rank testu

‡ Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

§ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

¶ Pretrvávajúca odpoveď zahŕňa všetkých pacientov s odpoveďou, ktorí boli v čase analýzy nažive, bez progresie, u ktorých neboli nasadené nové protirakovinové liečby a ktorí neboli určení ako nedosledovateľní

Obrázok 18: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-010 (pacienti s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 1 %, populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Výsledky účinnosti boli podobné v oboch skupinách s pembrolizumabom v dávke 2 mg/kg bw a 10 mg/kg bw. Výsledky účinnosti pre OS boli na základe porovnania jednotlivých skupín konzistentné bez ohľadu na vek vzorky nádoru (novoodobraté oproti archivovaným).

V analýzach podskupín sa pri pembrolizumabe v porovnaní s docetaxelom pozoroval znížený prínos v prežívaní u pacientov, ktorí nikdy nefajčili alebo u pacientov s nádormi s aktivujúcimi mutáciami EGFR, ktorí dostali minimálne chemoterapiu obsahujúcu platínu a inhibitor tyrozínkinázy; vzhľadom na malý počet pacientov však z týchto údajov nie je možné vyvodiť definitívne závery.

Účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu u pacientov s nádormi bez expresie PD-L1 neboli stanovené.

Malígnny pleurálny mezotelióm

KEYNOTE-483: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s neliečeným neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým malígnym pleurálnym mezoteliómom (MPM)

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-483. Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli neresekovateľný pokročilý alebo metastatický MPM bez akejkoľvek predchádzajúcej systémovej liečby pre pokročilé/metastatické ochorenie. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 3 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa histologického podtypu (epiteloidný oproti non-epiteloidný). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín; všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie:

- Pembrolizumab 200 mg s pemetrexedom 500 mg/m² a cisplatinou 75 mg/m² alebo karboplatinou AUC 5 – 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu po dobu až 6

cyklov, nasledované pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne (n = 222). Pembrolizumab sa v 1. deň podával pred chemoterapiou.

- Pemetrexed 500 mg/m² a cisplatina 75 mg/m² alebo karboplatina AUC 5 – 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu po dobu až 6 cyklov (n = 218).

Liečba pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia podľa modifikovaných RECIST 1.1 pre mezotelióm (mRECIST) na základe stanovenia skúšajúcim, do neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 6 týždňov počas 18 týždňov a následne každých 12 týždňov.

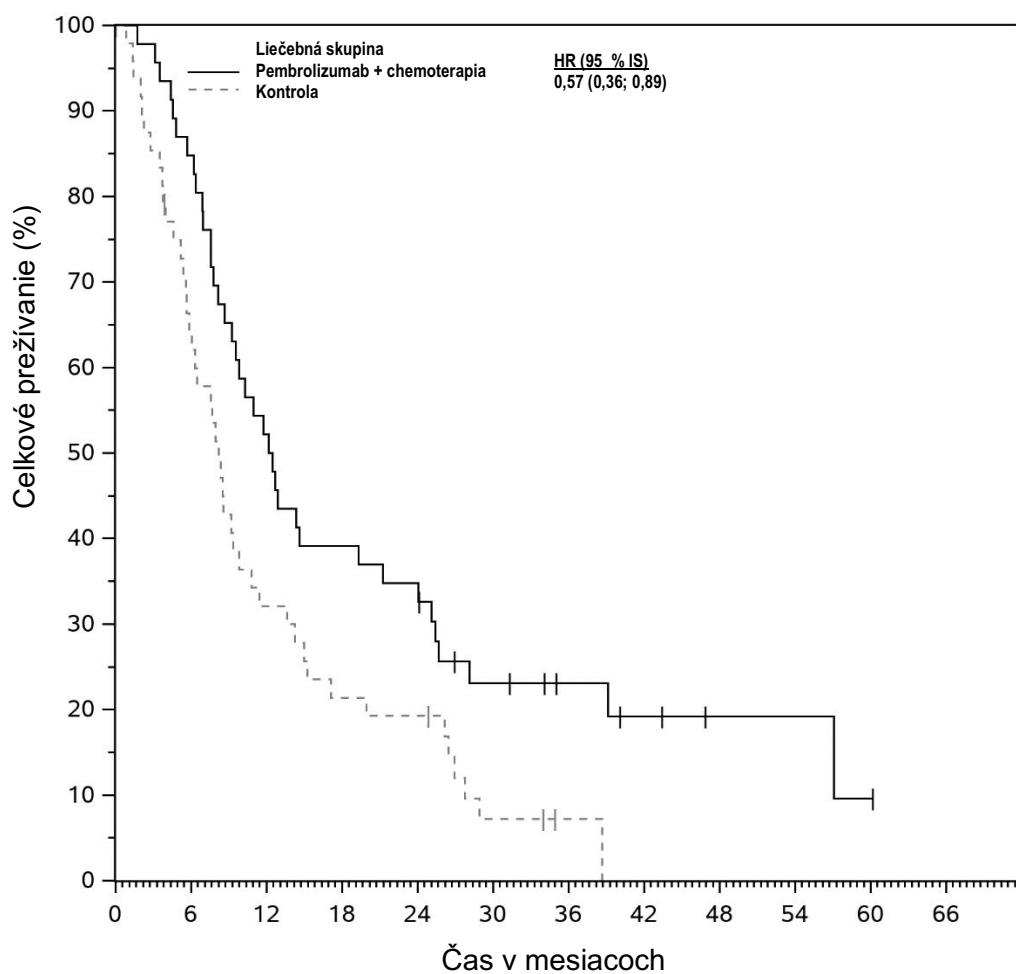
Východiskové charakteristiky u 95 pacientov s non-epiteloidnou histológiou v štúdií KEYNOTE-483 boli: medián veku 71 rokov (rozsah: 48 – 85 rokov) so 76 % vo veku 65 rokov alebo starší; 83 % mužov; 85 % bielej, 15 % neuvedenej alebo neznámej rasy; 1 % hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej príslušnosti a 44 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 56 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS. Ďalšími ukazovateľmi účinnosti boli PFS, ORR a DoR posúdené BICR s použitím mRECIST. V štúdií sa v celkovej populácii v rámci finálnej analýzy preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS [0,79 (95 % IS 0,64; 0,98; hodnota p 0,0162)] a PFS [0,80 (95 % IS 0,65; 0,99; hodnota p 0,0194)] a v rámci predbežnej analýzy aj štatisticky významné zlepšenie ORR [52 % (95 % IS 45, 59)] oproti [29 % (95 % IS 23, 35) hodnota p < 0,00001] u pacientov randomizovaných do skupiny s pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s pacientmi randomizovanými do skupiny so samotnou chemoterapiou. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 21 a Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS na základe finálnej analýzy s mediánom času sledovania 9,8 mesiacov (rozsah: 0,9 až 60,3 mesiacov) u pacientov s non-epiteloidným malígnym pleurálnym mezoteliómom sú znázornené na obrázkoch 19 a 20.

Tabuľka 21: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-483 u pacientov s non-epiteloidným malígnym pleurálnym mezoteliómom

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne + chemoterapia obsahujúca pemetrexed + platinu (n = 46)	Chemoterapia obsahujúca pemetrexed + platinu (n = 49)
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	37 (80 %)	44 (90 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,57 (0,36; 0,89)	
Medián v mesiacoch† (95 % IS)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	36 (78 %)	38 (78 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,47 (0,29; 0,77)	
Medián v mesiacoch† (95 % IS)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Miera objektívnej odpovede		
ORR % (95 % IS)‡	41 % (27, 57)	6 % (1, 17)
Dĺžka trvania odpovede†		
Medián v mesiacoch (rozsah)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Na základe Coxovho regresného modelu s Efronovou metódou riadenia väzby, s liečbou ako kovariátom		
† Z metódy produkt-limit (Kaplanova-Meierova) pre cenzurované údaje		
‡ Na základe exaktnej metódy pre binomické údaje		

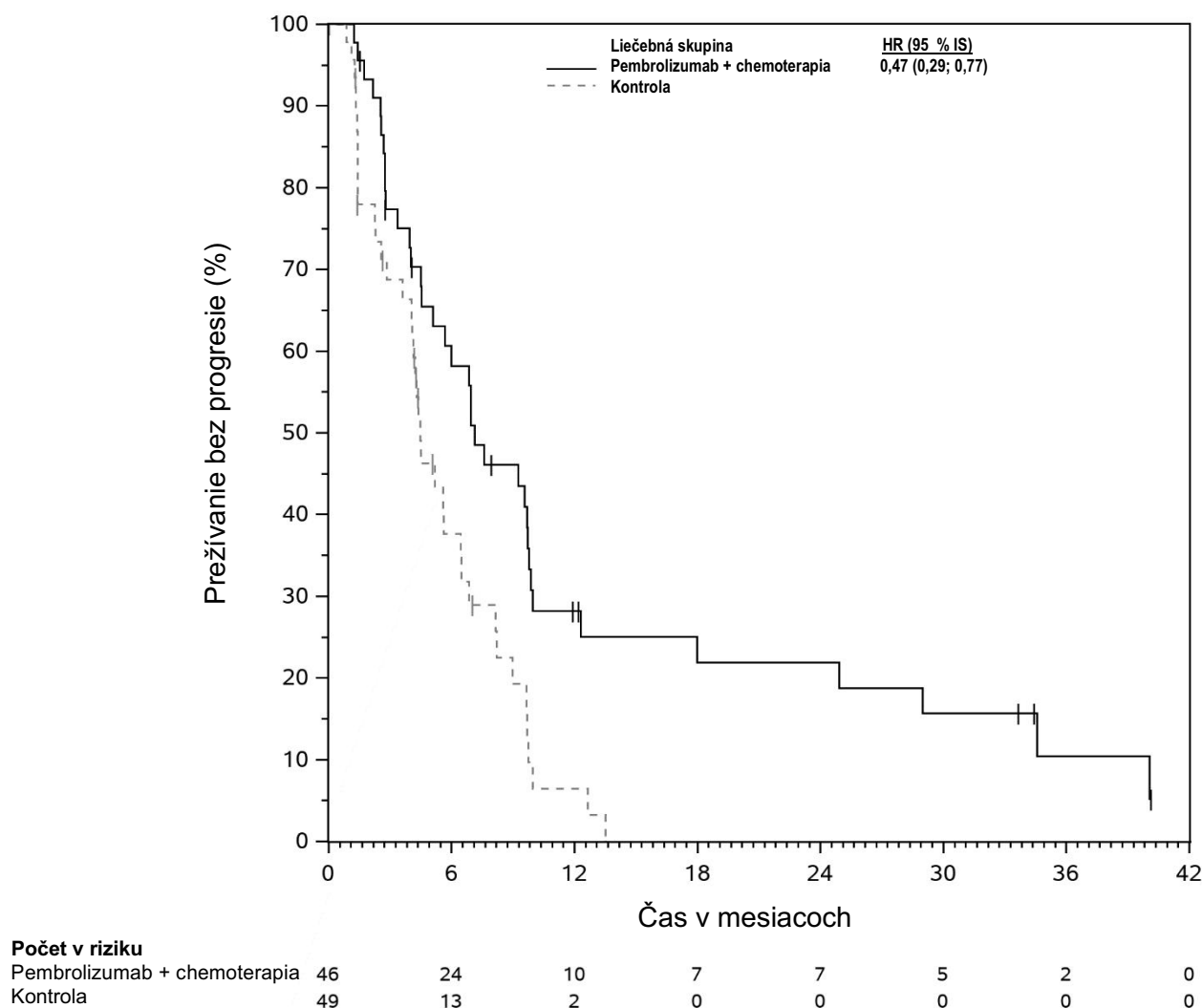
Obrázok 19: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s non-epiteloidným MPM v štúdi KEYNOTE-483



Počet v riziku

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

Obrázok 20: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie u pacientov s non-epiteloidným MPM v štúdi KEYNOTE-483



Klasický Hodgkinov lymfóm

KEYNOTE-204: Kontrolovaná štúdia u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym klasickým Hodgkinovým lymfómom (cHL)

Účinnosť pembrolizumabu sa skúmala v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdii KEYNOTE-204 vykonanej na 304 pacientoch s relabujúcim alebo refraktérnym cHL. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnou, neinfekčnou pneumonitídou; alogénnou HSCT v priebehu predchádzajúcich 5 rokov (alebo > 5 rokov, ale s príznakmi GVHD); aktívnym autoimunitným ochorením; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu alebo aktívnu infekciu, ktorá vyžadovala systémovú liečbu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa ASCT v minulosti (áno oproti nie) a stavu ochorenia po liečbe prvej línie (primárne refraktérny oproti relaps v priebehu menej ako 12 mesiacov po absolvovaní liečby oproti relaps po 12 mesiacoch alebo dlhšie po absolvovaní liečby). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg intravenózne každé 3 týždne.
- brentuximab vedotín (BV) 1,8 mg/kg bw intravenózne každé 3 týždne.

Pacienti dostávali pembrolizumab v dávke 200 mg intravenózne každé 3 týždne do neakceptovateľnej toxicity alebo zaznamenananej progresie ochorenia, alebo maximálne v rámci 35 cyklov. V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje týkajúce sa dĺžky trvania odpovede po ukončení 35. cyklu liečby pembrolizumabom. Odpoveď sa hodnotila každých 12 týždňov, s prvým plánovaným hodnotením od východiskového hodnotenia v 12. týždni.

Medzi 304 pacientmi v štúdiu KEYNOTE-204 je podskupina populácie pozostávajúca zo 112 pacientov, u ktorých pred vstupom do štúdie zlyhala transplantácia a 137 pacientov, u ktorých zlyhali 2 alebo viaceré predchádzajúce liečby a v čase zahrnutia do štúdie u nich nebola vhodná ASCT. Východiskové charakteristiky u týchto 249 pacientov boli: medián veku 34 rokov (11 % vo veku 65 rokov alebo starších); 56 % mužov; 80 % bielej a 7 % ázijskej rasy a 58 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 41 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Približne 30 % bolo refraktérnych na chemoterapiu prvej línie a ~ 45 % v minulosti podstúpilo ASCT. Nodulárna skleróza bola viac zastúpeným histologickým podtypom cHL (~ 81 %) a ochorenie s rozsiahlym nádorom (bulky disease), príznaky B a postihnutie kostnej drene boli prítomné u približne 21 %, 28 % a 4 % pacientov, v uvedenom poradí.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo PFS a sekundárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR, oboje posúdené BICR podľa aktualizovaných kritérií IWG (International Working Group) z roku 2007. Dodatočný primárny ukazovateľ účinnosti, OS, nebol v čase analýzy formálne hodnotený. Medián času sledovania v ITT populácii u 151 pacientov liečených pembrolizumabom bol 24,9 mesiacov (rozsah: 1,8 až 42,0 mesiacov). Výsledkom úvodnej analýzy bolo HR pre PFS v hodnote 0,65 (95 % IS: 0,48; 0,88) s jednostrannou hodnotou p 0,0027. ORR pre pembrolizumab bola 66 % v porovnaní s 54 % pre štandardnú liečbu s hodnotou p 0,0225. Výsledky účinnosti v tejto podskupine populácie sú zhrnuté v tabuľke 22. Výsledky účinnosti v tejto podskupine populácie boli v súlade s výsledkami v ITT populácii. Kaplanova-Meierova krivka PFS pre túto podskupinu populácie je znázornená na obrázku 21.

Tabuľka 22: Výsledky účinnosti u pacientov s cHL v štúdiu KEYNOTE-204, u ktorých pred vstupom do štúdie zlyhala transplantácia alebo u ktorých zlyhali 2 alebo viaceré predchádzajúce liečby a nebola u nich vhodná ASCT

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 124	Brentuximab vedotín 1,8 mg/kg bw každé 3 týždne n = 125
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	68 (55 %)	75 (60 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,66 (0,47; 0,92)	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Miera objektívnej odpovede		
ORR [‡] % (95 % IS)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Úplná odpoveď	27 %	22 %
Čiastočná odpoveď	39 %	33 %
Stabilizované ochorenie	12 %	23 %
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Počet (% [¶]) pacientov s trvaním ≥ 6 mesiacov	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Počet (% [¶]) pacientov s trvaním ≥ 12 mesiacov	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

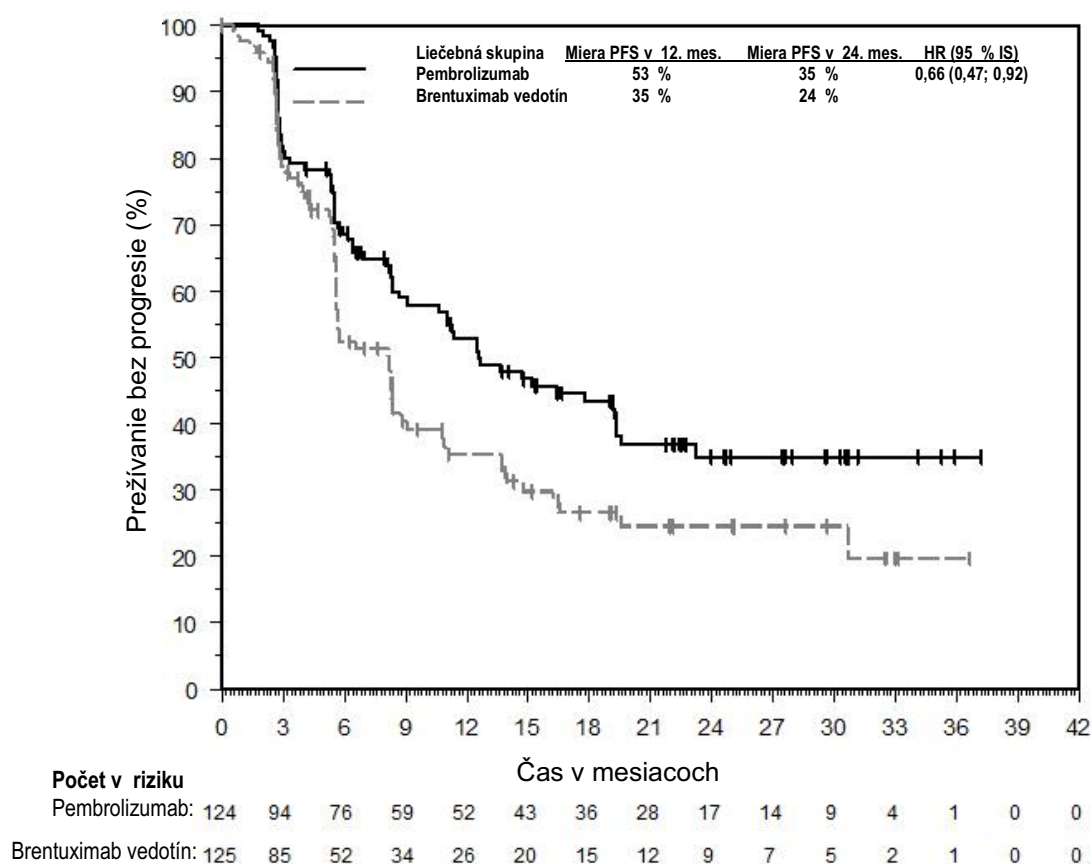
* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Na základe pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou ako úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

[¶] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 21: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny u pacientov s cHL v štúdiu KEYNOTE-204, u ktorých pred vstupom do štúdie zlyhala

transplantácia alebo u ktorých zlyhali 2 alebo viaceré predchádzajúce liečby a nebola u nich vhodná ASCT



KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013: Otvorené štúdie u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym cHL

Účinnosť pembrolizumabu v liečbe 241 pacientov s cHL sa skúmala v dvoch multicentrických, otvorených štúdiách KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013. Tieto štúdie zahŕňali pacientov, u ktorých zlyhala ASCT a liečba BV; pacientov, u ktorých ASCT nebola vhodná, pretože pri záchranej chemoterapii nedosiahli úplnú alebo čiastočnú remisiu a zlyhala u nich liečba BV; alebo pacientov, u ktorých zlyhala ASCT a nedostávali liečbu BV. U piatich osôb v štúdii ASCT nebola vhodná z dôvodov iných, ako zlyhanie záchranej chemoterapie. Obe štúdie zahŕňali pacientov bez ohľadu na expresiu PD-L1. Z oboch štúdií boli vyradení pacienti s aktívnou, neinfekčnou pneumonitídou; alogénnou transplantáciou v priebehu predchádzajúcich 5 rokov (alebo > 5 rokov, ale s GVHD); aktívnym autoimunitným ochorením; alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Pacienti dostávali pembrolizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne (n = 210; KEYNOTE-087) alebo 10 mg/kg bw každé 2 týždne (n = 31; KEYNOTE-013) do neakceptovateľnej toxicity alebo zaznamenananej progresie ochorenia.

Východiskové charakteristiky u pacientov v štúdii KEYNOTE-087 boli: medián veku 35 rokov (9 % vo veku 65 rokov alebo starší); 54 % mužov; 88 % bielej rasy; 49 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 51 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Medián počtu predchádzajúcich línií liečby podávanej na liečbu cHL bol 4 (rozah: 1 až 12). Osemdesiatjeden percent bolo refraktérnych na aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, vrátane 34 %, ktorí boli refraktérni na liečbu prvej línie. Šesťdesiatjeden percent pacientov podstúpilo ASCT, u 38 % transplantácia nebola vhodná; 17 % v minulosti neužívalo brentuximab vedotín; a 37 % pacientov podstúpilo v minulosti rádioterapiu. Podtypy ochorenia boli: 81 % nodulárna skleróza, 11 % zmiešaná celularita, 4 % s prevahou lymfocytov a 2 % s úbytkom lymfocytov.

Východiskové charakteristiky u pacientov v štúdii KEYNOTE-013 boli: medián veku 32 rokov (7 % vo veku 65 rokov alebo starší); 58 % mužov; 94 % bielej rasy; 45 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 55 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Medián počtu predchádzajúcich línií liečby

podávanej na liečbu cHL bol 5 (rozsah: 2 až 15). Osemdesiatštyri percent bolo refraktérnych na aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, vrátane 35 %, ktorí boli refraktérni na liečbu prvej línie. Sedemdesiatštyri percent pacientov podstúpilo ASCT, u 26 % transplantácia nebola vhodná; a 45 % pacientov podstúpilo v minulosti rádioterapiu. Podtypy ochorenia boli: 97 % nodulárna skleróza a 3 % zmiešaná celularita.

Primárne ukazovatele účinnosti (ORR a CRR) boli posúdené BICR podľa kritérií IWG z roku 2007. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli dĺžka trvania odpovede, PFS a OS. Odpoveď v štúdií KEYNOTE-087 sa hodnotila každých 12 týždňov a v štúdií KEYNOTE-013 každých 8 týždňov, s prvým plánovaným hodnotením od východiskového hodnotenia v 12. týždni. Hlavné výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 23.

Tabuľka 23: Výsledky účinnosti v štúdiách KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 týždne n = 31
Miera objektívnej odpovede‡		
ORR % (95 % IS)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Úplná remisia	28 %	19 %
Čiastočná remisia	44 %	39 %
Dĺžka trvania odpovede‡		
Medián v mesiacoch (rozsah)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Nedosiahlo sa (0,0+; 45,6+)¶
% s trvaním ≥ 12 mesiacov	59 % [#]	70 % ^b
% s trvaním ≥ 24 mesiacov	45 % ^ß	---
% s trvaním ≥ 60 mesiacov	25 % ^à	---
Čas do odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	59 (28 %)	6 (19 %)
12-mesačná miera OS	96 %	87 %
24-mesačná miera OS	91 %	87 %
60-mesačná miera OS	71 %	---

* Medián času sledovania 62,9 mesiacov

† Medián času sledovania 52,8 mesiacov

‡ Posúdené BICR podľa kritérií IWG z roku 2007, podľa PET CT zobrazenia

§ Na základe pacientov (n = 150) s odpoveďou podľa nezávislého hodnotenia

¶ Na základe pacientov (n = 18) s odpoveďou podľa nezávislého hodnotenia

[#] Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 62 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 12 mesiacov alebo dlhšie

^b Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 7 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 12 mesiacov alebo dlhšie

^ß Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 37 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 24 mesiacov alebo dlhšie

^à Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 4 pacientov s odpoveďami pretrvávajúcimi 60 mesiacov alebo dlhšie

Účinnosť u starších pacientov

Celkovo 46 pacientov s cHL vo veku ≥ 65 rokov bolo liečených pembrolizumabom v štúdiách KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 a KEYNOTE-204. Údaje u týchto pacientov sú príliš obmedzené na vyvodenie akýchkoľvek záverov týkajúcich sa účinnosti v tejto populácii.

Uroteliálny karcinóm

KEYNOTE-A39: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby s enfortumab vedotínom ako liečby prvej línie neresekovateľného alebo metastatického uroteliálneho karcinómu

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s enfortumab vedotínom sa skúmala v otvorenej, multicentrickej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii KEYNOTE-A39, ktorá zahŕňala 886 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu, aktívnymi metastázami v CNS, prítomnou senzorickou alebo motorickou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo nekontrolovaným diabetom definovaným hodnotou hemoglobínu A1C (HbA1c) ≥ 8 % alebo HbA1c ≥ 7 % so súvisiacimi príznakmi diabetu, pneumonitídou alebo inými formami intersticiálnej choroby pľúc. Pacienti, ktorí dostávali neoadjuvantnú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí po cystektómii dostávali adjuvantnú chemoterapiu, boli zahrnutí do štúdie, ak k rekurencii došlo > 12 mesiacov od absolvovania liečby. Liečba cisplatinou bola u pacientov považovaná za nevhodnú, ak pacienti spĺňali minimálne jedno z nasledujúcich kritérií: rýchlosť glomerulárnej filtrácie $30 - 59$ ml/min, výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2 , strata sluchu ≥ 2 . stupňa alebo zlyhávanie srdca triedy III podľa NYHA. Pacienti randomizovaní v skupine s gemcitabínom a chemoterapiou na báze platiny mohli dostávať udržiavaciu liečbu imunoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa vhodnosti na liečbu cisplatinou (vhodná alebo nevhodná), expresie PD-L1 (CPS ≥ 10 alebo CPS < 10 na základe diagnostickej súpravy PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM) a metastáz v pečeni (prítomné alebo neprítomné). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín; všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie;

- Pembrolizumab 200 mg počas 30 minút v 1. deň a enfortumab vedotín 1,25 mg/kg v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.
- Gemcitabín 1 000 mg/m² v 1. a 8. deň a cisplatina 70 mg/m² alebo karboplatina (AUC 4,5 alebo 5 mg/ml/min podľa lokálnych usmernení) podľa výberu skúšajúceho v 1. deň každého 21-dňového cyklu.

Liečba pembrolizumabom a enfortumab vedotínom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1, do neakceptovateľnej toxicity alebo, v prípade pembrolizumabu, maximálne po dobu 35 cyklov (približne až do 2 rokov). Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov počas 18 mesiacov a následne každých 12 týždňov.

Východiskové charakteristiky u 886 pacientov s uroteliálnym karcinómom boli: medián veku 69 rokov; 77 % mužov a 67 % bielej rasy. Deväťdesiatpäť percent malo ochorenie M1 a 5 % malo ochorenie M0. Sedemdesiattri percent malo primárny nádor v dolnom trakte a 27 % v hornom trakte. U 54 % percent bola vhodná liečba cisplatinou, 58 % malo PD-L1 CPS ≥ 10 a 72 % malo viscerálne metastázy vrátane 22 % s metastázami v pečeni. Dvadsať percent malo normálnu funkciu obličiek a 37 % bolo charakterizovaných miernou, 41 % stredne závažnou a 2 % závažnou poruchou funkcie obličiek. Deväťdesiatšesť percent malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 – 1 a 3 % mali výkonnostný stav podľa ECOG 2. Osemdesiatpäť percent malo histológiu karcinómu z prechodných buniek (transitional cell carcinoma, TCC), 2 % mali TCC s inou histológiou a 6 % malo TCC so skvamóznou diferenciáciou. Tridsaťdva percent pacientov v skupine s gemcitabínom a chemoterapiou na báze platiny dostávalo udržiavaciu liečbu imunoterapiou.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS posúdené BICR podľa RECIST v1.1 a OS. Sekundárnymi ukazovateľmi boli ORR a DoR posúdené BICR podľa RECIST v1.1 a čas do progresie bolesti (time to pain progression, TTPP).

V štúdii sa u pacientov randomizovaných do skupiny s pembrolizumabom v kombinácii s enfortumab vedotínom v porovnaní s pacientmi randomizovanými do skupiny s gemcitabínom a chemoterapiou na báze platiny preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS, PFS a ORR.

Medián času sledovania u 442 pacientov liečených pembrolizumabom a enfortumab vedotínom bol 17,3 mesiacov (rozsah: 0,3 až 37,2 mesiacov). Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 24 a na obrázkoch 22 a 23.

Tabuľka 24: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-A39

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne v kombinácii s enfortumab vedotínom n = 442	Gemcitabín + chemoterapia obsahujúca platínu s alebo bez udržiavacej imunoterapie n = 444
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	133 (30 %)	226 (51 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,47 (0,38; 0,58)	
Hodnota p [†]	< 0,00001	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	223 (50 %)	307 (69 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,45 (0,38; 0,54)	
Hodnota p [†]	< 0,00001	
Miera objektívnej odpovede[‡]		
ORR [§] % (95 % IS)	68 % (63,1; 72,1)	44 % (39,7; 49,2)
Hodnota p [¶]	< 0,00001	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Na základe stratifikovaného Coxovho regresného modelu proporcionálneho rizika

† Dvojstranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

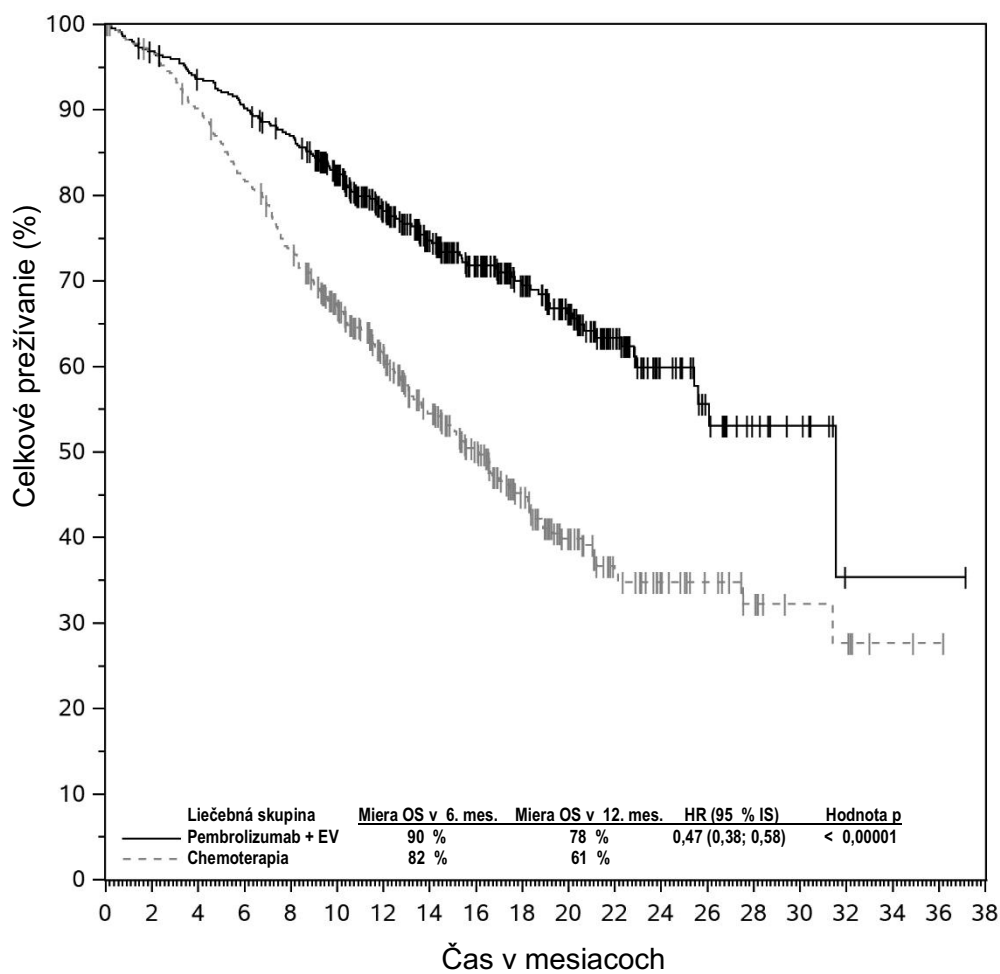
‡ Zahŕňa iba pacientov s východiskovo merateľným ochorením

§ Na základe pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

¶ Dvojstranná hodnota p na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa expresie PD-L1, vhodnosti liečby cisplatinou a metastáz v pečeni

NR = nedosiahol sa

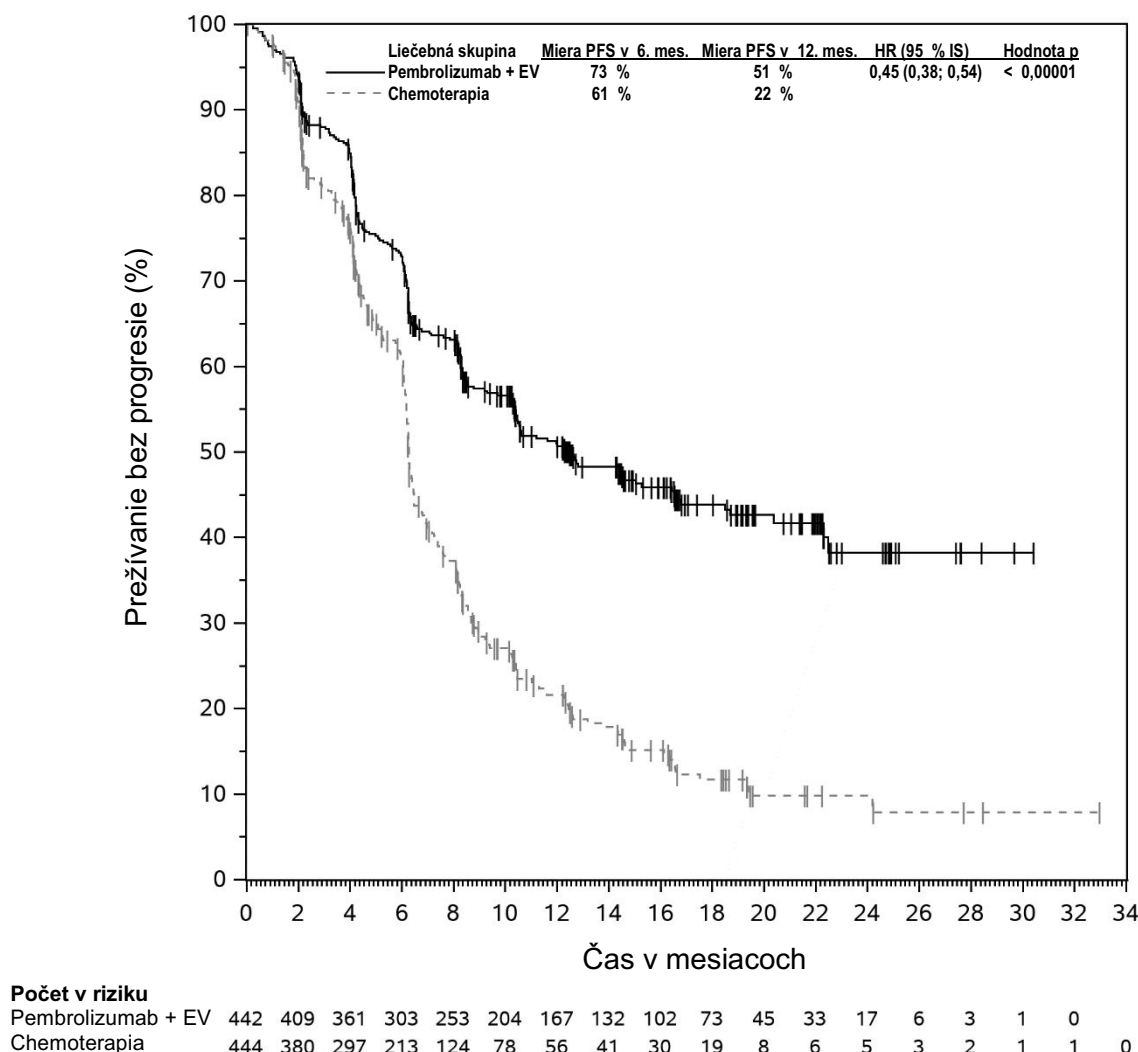
Obrázok 22: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v štúdií KEYNOTE-A39



Počet v riziku

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

Obrázok 23: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie v štúdiu KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Kontrolovaná štúdia u pacientov s uroteliálnym karcinómom, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou obsahujúcou platínu

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu sa hodnotili v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej (1:1), kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-045 u pacientov s progresiou ochorenia počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu. Pacienti museli dostávať režim prvej línie obsahujúci platínu na liečbu lokálne pokročilého/metastatického ochorenia alebo ako neoadjuvantnú/adjuvantnú liečbu, s rekurenciou/progresiou ≤ 12 mesiacov po ukončení liečby. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie buď pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne ($n = 270$) alebo ktoréhokoľvek z nasledujúcich režimov chemoterapie podľa výberu skúšajúceho, z ktorých každý sa podával intravenózne každé 3 týždne ($n = 272$): paklitaxel 175 mg/m² ($n = 84$), docetaxel 75 mg/m² ($n = 84$) alebo vinflunín 320 mg/m² ($n = 87$). Pacienti boli liečení pembrolizumabom do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Ak bol pacient klinicky stabilizovaný a skúšajúci zhodnotil, že liečba preňho predstavuje klinický prínos, liečba mohla pokračovať aj po progresii ochorenia. Pacienti bez progresie ochorenia mohli byť liečení až do 24 mesiacov. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu a pacienti, ktorí v minulosti užívali viac ako 2 línie systémovej chemoterapie na liečbu metastatického uroteliálneho karcinómu. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 2 museli mať hladinu hemoglobínu ≥ 10 g/dl, nesmeli mať metastázy v pečeni a poslednú dávku ich posledného predchádzajúceho režimu chemoterapie museli dostať ≥ 3 mesiace pred zaradením do štúdie. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo 9 týždňov po prvej dávke, potom každých 6 týždňov počas prvého roku, následne každých 12 týždňov.

Východiskové charakteristiky u 542 randomizovaných pacientov v štúdiu KEYNOTE-045 boli: medián veku 66 rokov (rozsah: 26 až 88), 58 % vo veku 65 rokov alebo starší; 74 % mužov; 72 % bielej a 23 % ázijskej rasy; 56 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1 a 1 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 2 a 96 % s ochorením v štádiu M1 a 4 % s ochorením v štádiu M0.

Osemdesiatšesť percent pacientov malo viscerálne metastázy, vrátane 34 % s metastázami v pečeni. Osemdesiatšesť percent malo primárny nádor v dolnej časti traktu a 14 % malo primárny nádor v hornej časti traktu. U pätnástich percent pacientov došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapii obsahujúcej platínu. Dvadsaťjeden percent v minulosti dostávalo 2 systémové režimy na liečbu metastatického ochorenia. Sedemdesiatšesť percent pacientov v minulosti dostávalo cisplatinu, 23 % karboplatinu a 1 % bolo liečené inými režimami obsahujúcimi platínu.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS posúdené BICR s použitím RECIST v1.1. Sekundárnymi ukazovateľmi boli ORR (posúdené BICR s použitím RECIST v1.1) a dĺžka trvania odpovede. Kľúčové ukazovatele účinnosti z finálnej analýzy v ITT populácii sú zhrnuté v tabuľke 25. Kaplanova-Meierova krivka na základe finálnej analýzy OS je znázornená na obrázku 24. Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenia OS a ORR u pacientov randomizovaných na liečbu pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou. Medzi pembrolizumabom a chemoterapiou sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel s ohľadom na PFS.

Tabuľka 25: Odpoveď na pembrolizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne u pacientov s uroteliálnym karcinómom v štúdiu KEYNOTE-045, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 270	Chemoterapia n = 272
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	200 (74 %)	219 (81 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,70 (0,57; 0,85)	
Hodnota p [†]	< 0,001	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	233 (86 %)	237 (87 %)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,96 (0,79; 1,16)	
Hodnota p [†]	0,313	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Miera objektívnej odpovede[‡]		
ORR % (95 % IS)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
Hodnota p [§]	< 0,001	
Úplná odpoveď	9 %	3 %
Čiastočná odpoveď	12 %	8 %
Stabilizované ochorenie	17 %	34 %
Dĺžka trvania odpovede^{‡,¶}		
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Počet (%) pacientov s trvaním ≥ 6 mesiacov	46 (84 %)	8 (47 %)
Počet (%) pacientov s trvaním ≥ 12 mesiacov	35 (68 %)	5 (35 %)

* Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Na základe stratifikovaného log-rank testu

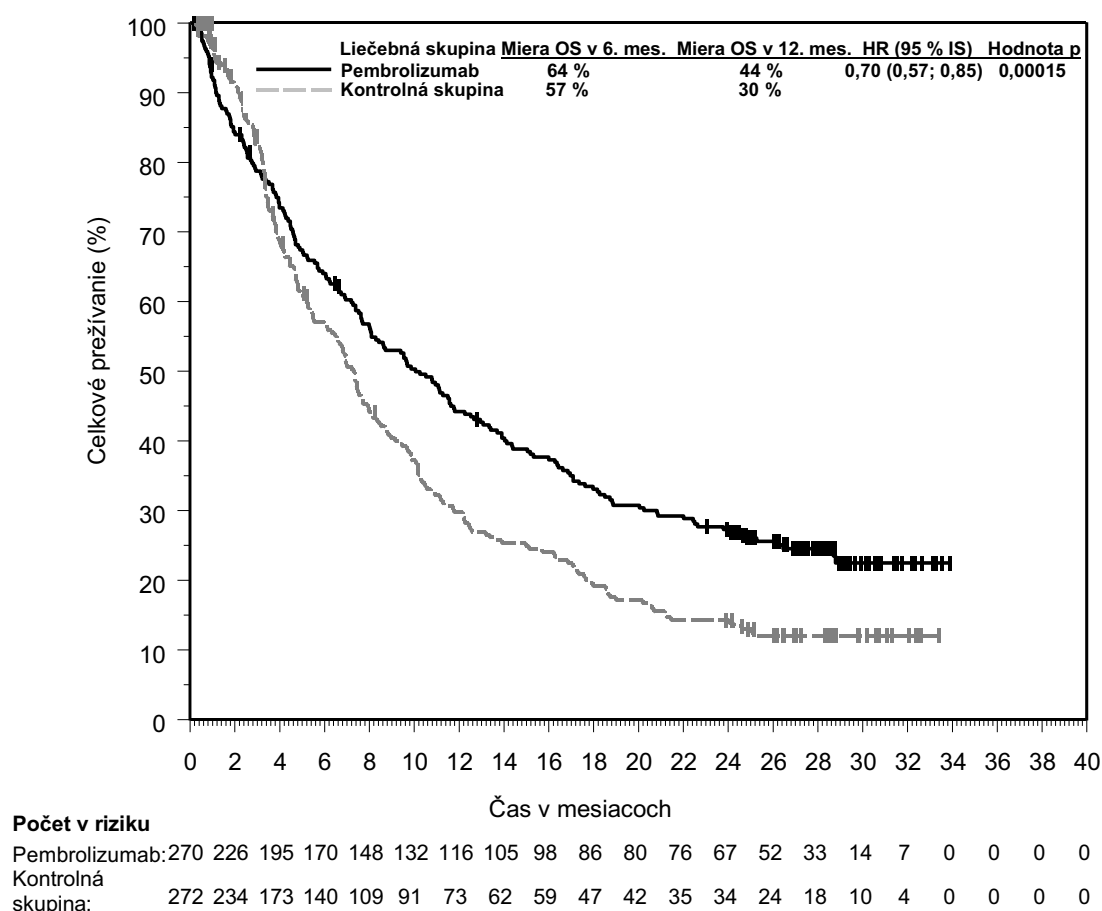
‡ Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

§ Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen

¶ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

Obrázok 24: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-045 (populácia podľa liečebného zámeru)



V štúdií KEYNOTE-045 sa vykonala analýza u pacientov, ktorí mali hodnotu PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n = 186 (69 %) oproti chemoterapii: n = 176 (65 %)] alebo ≥ 10 [pembrolizumab: n = 74 (27 %) oproti chemoterapii: n = 90 (33 %)] v liečebných skupinách s pembrolizumabom aj chemoterapiou (pozri tabuľku 26).

Tabuľka 26: OS podľa expresie PD-L1

Expresia PD-L1	Pembrolizumab	Chemoterapia	
	OS podľa expresie PD-L1		Pomer rizika [†]
	Počet (%) pacientov s výskytom udalosti*		(95 % IS)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Na základe finálnej analýzy

[†] Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

Výsledky hlásené pacientom (patient-reported outcomes, PRO) sa hodnotili s použitím EORTC QLQ-C30. U pacientov liečených pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho sa pozoroval predĺžený čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu podľa EORTC QLQ-C30/QoL (HR 0,70; 95 % IS: 0,55 – 0,90). Počas 15 týždňov sledovania mali pacienti liečení pembrolizumabom stabilný celkový zdravotný stav/QoL, zatiaľ čo pacienti liečení chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho mali znížené skóre celkového zdravotného stavu/QoL. Tieto výsledky je potrebné interpretovať v kontexte otvoreného dizajnu štúdie a teda s opatrnosťou.

KEYNOTE-052: Otvorená štúdia u pacientov s uroteliálnym karcinómom, u ktorých chemoterapia obsahujúca cisplatinu nie je vhodná

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu sa skúmali v multicentrickej, otvorenej štúdii KEYNOTE-052 u pacientov, u ktorých nebola vhodná liečba chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu. Pacienti dostávali pembrolizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Ak bol pacient klinicky stabilizovaný a skúšajúci zhodnotil, že liečba preňho predstavuje klinický prínos, liečba mohla pokračovať aj po progresii. Pacienti bez progresie ochorenia mohli byť liečení až do 24 mesiacov. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo 9 týždňov po prvej dávke, potom každých 6 týždňov počas prvého roku, následne každých 12 týždňov.

Východiskové charakteristiky u 370 pacientov s uroteliálnym karcinómom, u ktorých chemoterapia obsahujúca cisplatinu nebola vhodná, boli: medián veku 74 rokov (82 % vo veku 65 rokov alebo starší); 77 % mužov; 89 % bielej a 7 % ázijskej rasy. Osemdesiatosem percent malo ochorenie v štádiu M1 a 12 % malo ochorenie v štádiu M0. Osemdesiatpäť percent pacientov malo viscerálne metastázy, vrátane 21 % s metastázami v pečeni. Dôvody nevhodnosti liečby cisplatinou zahŕňali: východiskový klírens kreatinínu < 60 ml/min (50 %), výkonnostný stav podľa ECOG 2 (32 %), výkonnostný stav podľa ECOG 2 a východiskový klírens kreatinínu < 60 ml/min (9 %) a iné (zlyhávanie srdca triedy III, periférna neuropatia 2. alebo vyššieho stupňa a strata sluchu 2. alebo vyššieho stupňa; 9 %). Deväťdesiat percent pacientov nebolo v minulosti liečených a 10 % dostávalo v minulosti adjuvantnú alebo neoadjuvantnú chemoterapiu obsahujúcu platínu. Osemdesiatjeden percent malo primárny nádor v dolnej časti traktu a 19 % pacientov malo primárny nádor v hornej časti traktu.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR posúdená BICR s použitím RECIST 1.1.

Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli dĺžka trvania odpovede, PFS a OS. Kľúčové ukazovatele účinnosti v populácii štúdie na základe finálnej analýzy pri mediáne času sledovania 11,4 mesiacov (rozsah: 0,1; 41,2 mesiacov) u všetkých pacientov sú zhrnuté v tabuľke 27.

Tabuľka 27: Odpoveď na pembrolizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne u pacientov s uroteliálnym karcinómom v štúdiu KEYNOTE-052, u ktorých chemoterapia obsahujúca cisplatinu nebola vhodná

Cieľový ukazovateľ	n = 370
Miera objektívnej odpovede*	
ORR % (95 % IS)	29 % (24; 34)
Miera kontroly ochorenia†	47 %
Úplná odpoveď	9 %
Čiastočná odpoveď	20 %
Stabilizované ochorenie	18 %
Dĺžka trvania odpovede	
Medián v mesiacoch (rozsah)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov	81 %‡
Čas do odpovede	
Medián v mesiacoch (rozsah)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	2,2 (2,1; 3,4)
6-mesačná miera PFS	33 %
12-mesačná miera PFS	22 %
OS	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	11,3 (9,7; 13,1)
6-mesačná miera OS	67 %
12-mesačná miera OS	47 %

* Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

† Na základe najlepšej odpovede v podobe stabilizovaného ochorenia alebo lepšieho stavu

‡ Na základe Kaplanových-Meierových odhadov; zahŕňa 84 pacientov s odpoveďou pretrvávajúcou 6 mesiacov alebo dlhšie

V štúdiu KEYNOTE-052 sa vykonala analýza u pacientov, ktorí mali nádory s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS < 10 (n = 251; 68 %) alebo ≥ 10 (n = 110; 30 %) na základe diagnostickej súpravy PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (pozri tabuľku 28).

Tabuľka 28: ORR a OS podľa expresie PD-L1

Cieľový ukazovateľ	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Miera objektívnej odpovede*		
ORR % (95 % IS)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12-mesačná miera OS	41 %	61 %

* BICR s použitím RECIST 1.1

KEYNOTE-361 je randomizovaná, kontrolovaná, otvorená klinická štúdia fázy III pembrolizumabu s kombinovanou chemoterapiou obsahujúcou platínu (t.j. buď cisplatinu alebo karboplatinu s gemcitabínom) alebo bez nej oproti chemoterapii ako liečby prvej línie u osôb s pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom. Výsledky štúdie KEYNOTE-361 nepreukázali pre pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou štatisticky významné zlepšenie PFS posúdeného BICR s použitím RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 % IS: 0,65; 0,93; p = 0,0033) a OS (HR 0,86; 95 % IS: 0,72; 1,02; p = 0,0407) oproti samotnej chemoterapii. Na základe vopred špecifikovaného hierarchického testovacieho poradia nebolo možné vykonať žiadne formálne testy štatistickej významnosti pri pembrolizumabe oproti chemoterapii. Kľúčové výsledky účinnosti pre monoterapiu pembrolizumabom u pacientov, pre ktorých bola skúšajúcim zvolená karboplatina namiesto cisplatinu ako lepšia voľba chemoterapie, boli v súlade s výsledkami štúdie KEYNOTE-052. Výsledky účinnosti

u pacientov, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 , boli podobné výsledkom pre celkovú populáciu, pre ktorú bola ako voľba chemoterapie zvolená karboplatina. Pozri tabuľku 29 a obrázky 25 a 26.

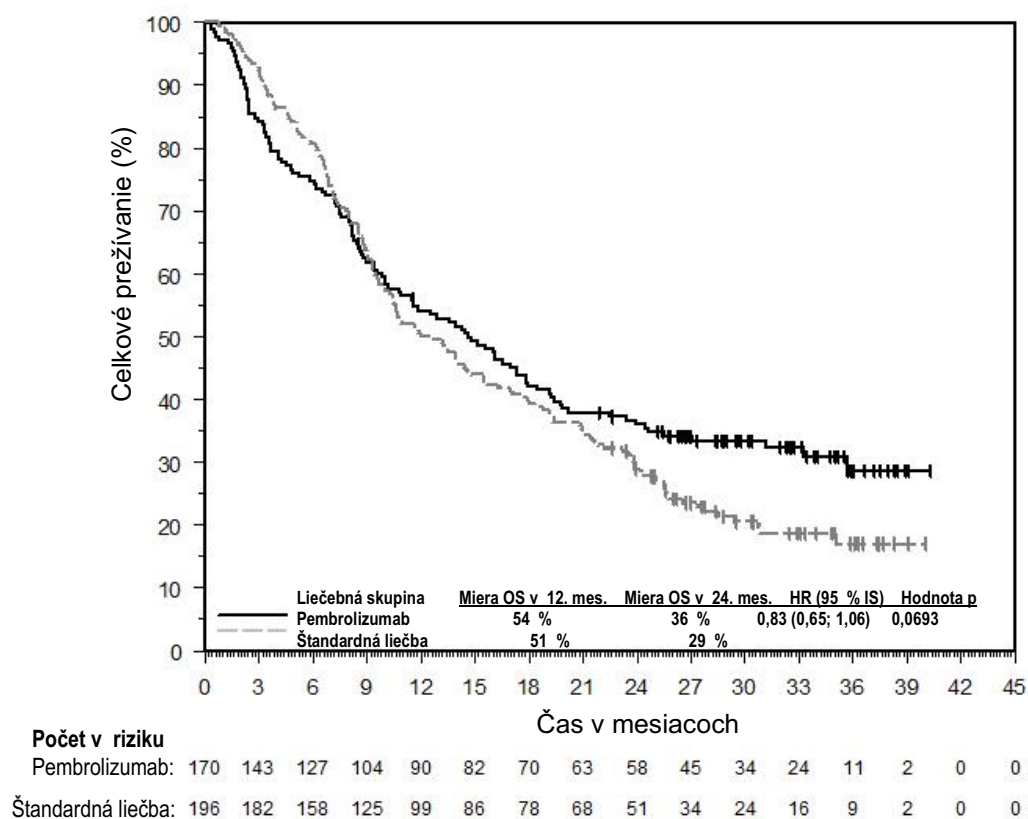
Tabuľka 29: Odpoveď na liečbu pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo chemoterapiu u pacientov s uroteliálnym karcinómom neliečeným v minulosti, pre ktorých bola skúšajúcim zvolená karboplatina namiesto cisplatiny ako lepšia voľba chemoterapie, v štúdií KEYNOTE-361

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab n = 170	Chemoterapia n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Chemoterapia CPS ≥ 10 n = 89
Miera objektívnej odpovede*				
ORR % (95 % IS)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Úplná odpoveď	10 %	11 %	12 %	18 %
Čiastočná odpoveď	18 %	31 %	18 %	28 %
Dĺžka trvania odpovede*				
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov†	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Medián v mesiacoch (95 % IS)	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-mesačná miera PFS	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Medián v mesiacoch (95 % IS)	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-mesačná miera OS	54 %	51 %	57 %	54 %

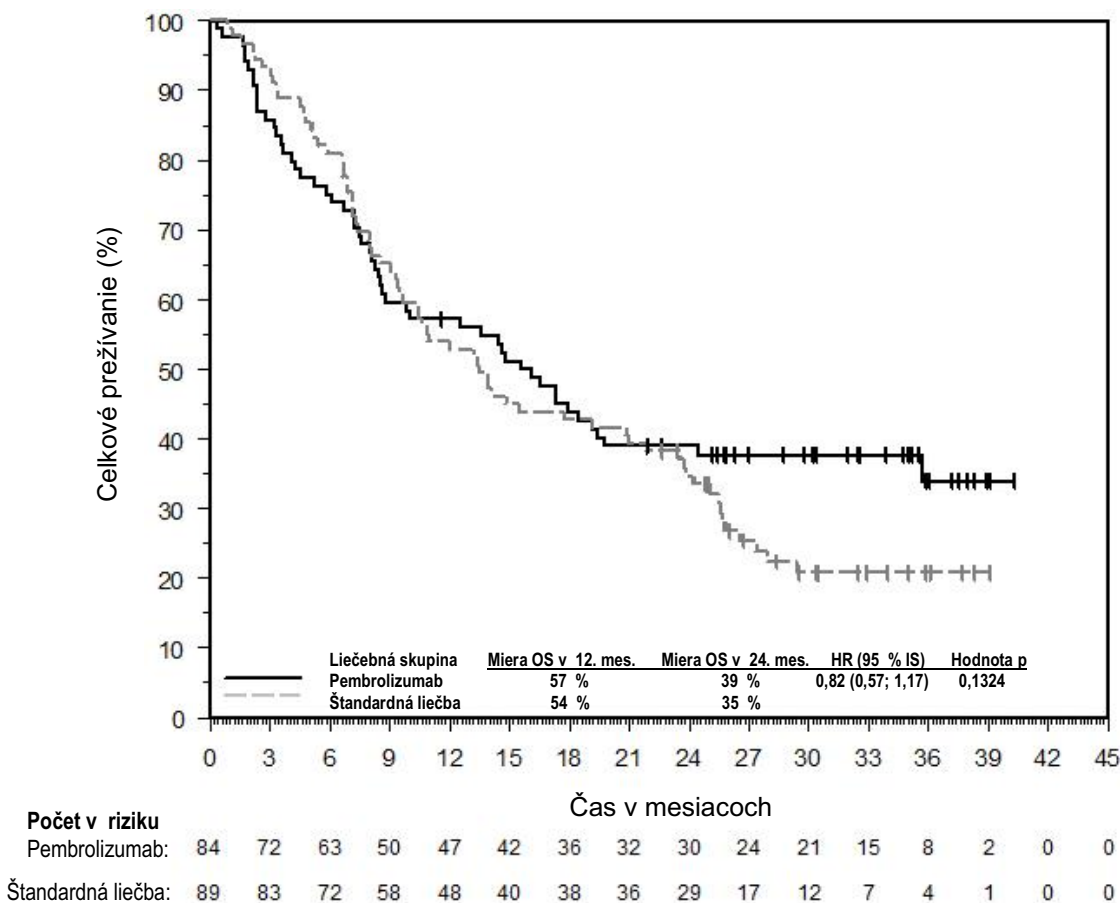
* Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

† Na základe Kaplanových-Meierových odhadov
NR = nedosiahol sa

Obrázok 25: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-361 (populácia podľa liečebného zámeru, karboplatína ako voľba)



Obrázok 26: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-361 (pacienti s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10 , populácia podľa liečebného zámeru, karboplatina ako voľba)



Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

KEYNOTE-048: Kontrolovaná štúdia monoterapie a kombinovanej liečby u pacientov s HNSCC, ktorí neboli liečení pri rekurentných alebo metastatických podmienkach

Účinnosť pembrolizumabu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií KEYNOTE-048 u pacientov s histologicky potvrdeným metastatickým alebo rekurentným HNSCC ústnej dutiny, hltana alebo hrtana, ktorí v minulosti nedostávali systémovú liečbu pre rekurentné alebo metastatické ochorenie a ktorí boli považovaní za nevyliciteľných lokálnymi liečbami. Zo štúdie boli vyradení pacienti s karcinómom nosohltana, aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu dvoch rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádore (TPS ≥ 50 % alebo < 50 %), stavu HPV (pozitívny alebo negatívny) a výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1). Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne.
- pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týždne alebo cisplatina 100 mg/m² každé 3 týždne a 5-FU 1 000 mg/m²/deň kontinuálne počas 4 dní každé 3 týždne (maximálne 6 cyklov chemoterapie obsahujúcej platinu a 5-FU).
- cetuximab 400 mg/m² úvodná dávka, následne 250 mg/m² jedenkrát týždenne, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týždne alebo cisplatina 100 mg/m² každé 3 týždne a 5-FU 1 000 mg/m²/deň kontinuálne počas 4 dní každé 3 týždne (maximálne 6 cyklov chemoterapie obsahujúcej platinu a 5-FU).

Liečba pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe stanovenia skúšajúceho, do neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie pembrolizumabu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej

podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 9. týždni, potom každých 6 týždňov v priebehu prvého roku, následne každých 9 týždňov počas 24 mesiacov.

Spomedzi 882 pacientov v štúdi KEYNOTE-048 malo 754 (85 %) nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 na základe diagnostickej súpravy PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™.

Východiskové charakteristiky týchto 754 pacientov zahŕňali: medián veku 61 rokov (rozsah: 20 až 94); 36 % vo veku 65 rokov alebo starší; 82 % mužov; 74 % bielej a 19 % ázijskej rasy; 61 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; a 77 % fajčiarov v minulosti/súčasnosti. Charakteristiky ochorenia boli: 21 % pozitívnych na HPV a 95 % malo ochorenie v štádiu IV (21 % štádium IVa, 6 % štádium IVb a 69 % štádium IVc).

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS (posúdené BICR podľa RECIST 1.1). V štúdi sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u všetkých pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so štandardnou liečbou (HR 0,72; 95 % IS: 0,60 – 0,87) a u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , randomizovaných na podávanie monoterapie pembrolizumabom v porovnaní so štandardnou liečbou. Kľúčové výsledky účinnosti pre pembrolizumab u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , v štúdi KEYNOTE-048 v rámci finálnej analýzy vykonanej pri mediáne sledovania 13 mesiacov pre pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou a pri mediáne sledovania 11,5 mesiacov pre monoterapiu pembrolizumabom sú zhrnuté v tabuľkách 30 a 31. Kaplanove-Meierove krivky OS na základe finálnej analýzy sú znázornené na obrázkoch 27 a 28.

Tabuľka 30: Výsledky účinnosti pre pembrolizumab plus chemoterapia v štúdií KEYNOTE-048 pri expresii PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab + chemoterapia obsahujúca platínu + 5-FU n = 242	Štandardná liečba* n = 235
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	177 (73 %)	213 (91 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,65 (0,53, 0,80)	
Hodnota p [‡]	0,00002	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	212 (88 %)	221 (94 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,84 (0,69; 1,02)	
Hodnota p [‡]	0,03697	
Miera objektívnej odpovede		
ORR [§] % (95 % IS)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Úplná odpoveď	7 %	3 %
Čiastočná odpoveď	30 %	33 %
Hodnota p [¶]	0,4586	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% s trvaním > 6 mesiacov	54 %	34 %

* Cetuximab, platina a 5-FU

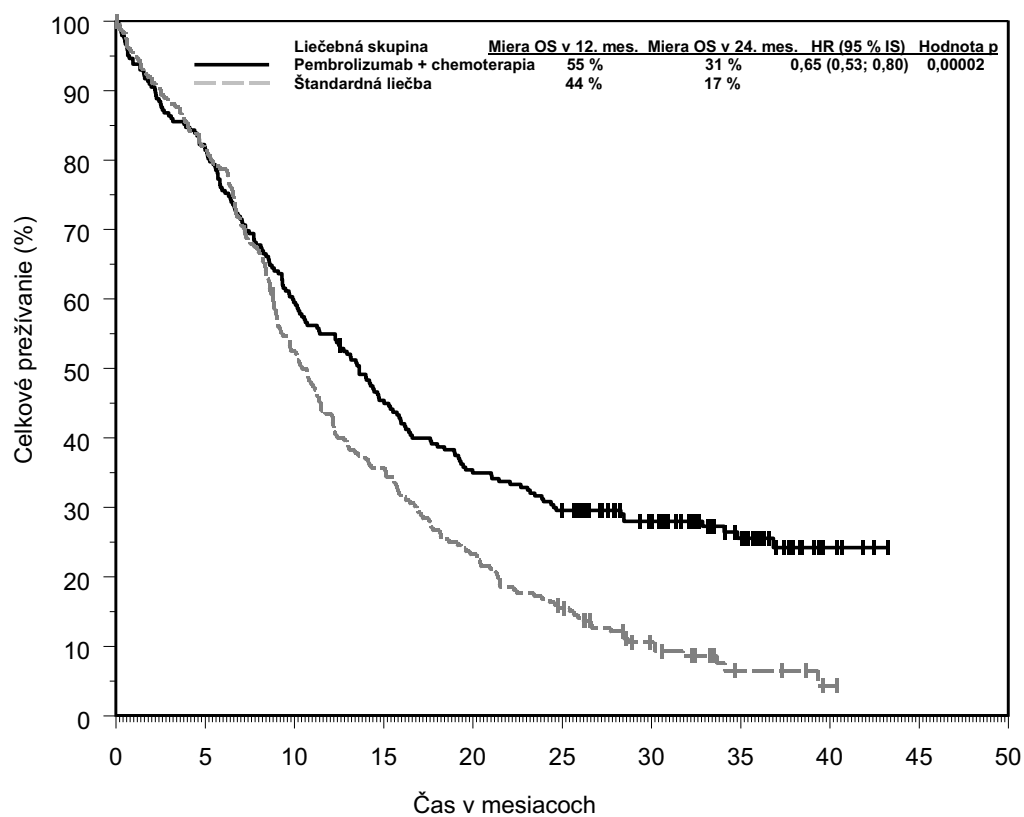
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Na základe stratifikovaného log-rank testu

[§] Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[¶] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa ECOG (0 oproti 1), stavu HPV (pozitívny oproti negatívny) a stavu PD-L1 (silno pozitívny oproti slabo pozitívny)

Obrázok 27: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania pre pembrolizumab plus chemoterapia v štúdi KEYNOTE-048 pri expresii PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku										
Pembrolizumab + chemoterapia:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0
Štandardná liečba:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0

Tabuľka 31: Výsledky účinnosti pre monoterapiu pembrolizumabom v štúdií KEYNOTE-048 pri expresii PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab n = 257	Štandardná liečba* n = 255
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	197 (77 %)	229 (90 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,74 (0,61; 0,90)	
Hodnota p [‡]	0,00133	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	228 (89 %)	237 (93 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	1,13 (0,94; 1,36)	
Hodnota p [‡]	0,89580	
Miera objektívnej odpovede		
ORR [§] % (95 % IS)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Úplná odpoveď	5 %	3 %
Čiastočná odpoveď	14 %	32 %
Hodnota p [¶]	1,0000	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov	81 %	36 %

* Cetuximab, platina a 5-FU

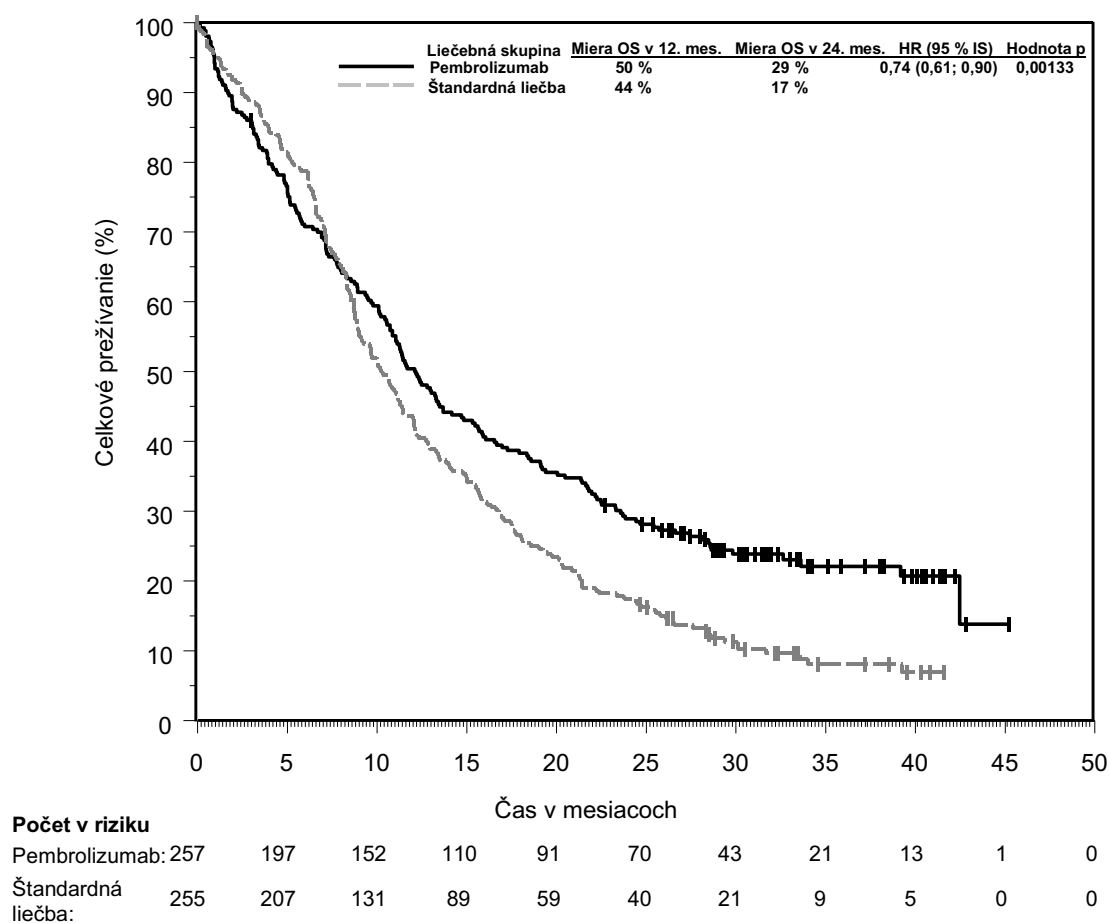
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Na základe stratifikovaného log-rank testu

[§] Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[¶] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa ECOG (0 oproti 1), stavu HPV (pozitívny oproti negatívny) a stavu PD-L1 (silno pozitívny oproti slabo pozitívny)

Obrázok 28: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania pre monoterapiu pembrolizumabom v štúdií KEYNOTE-048 pri expresii PD-L1 (CPS ≥ 1)



V štúdií KEYNOTE-048 sa vykonala analýza u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus chemoterapia: n = 126 (49 %) oproti štandardnej liečbe: n = 110 (43 %) a monoterapia pembrolizumabom: n = 133 (52 %) oproti štandardnej liečbe: n = 122 (48 %)] (pozri tabuľku 32).

Tabuľka 32: Výsledky účinnosti pre pembrolizumab plus chemoterapia a monoterapiu pembrolizumabom podľa expresie PD-L1 v štúdií KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab + chemoterapia obsahujúca platínu + 5-FU n = 126	Štandardná liečba* n = 110	Monoterapia pembrolizumabom n = 133	Štandardná liečba* n = 122
OS				
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Hodnota p‡	0,00044		0,00010	
Miera OS v 6. mesiaci (95 % IS)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Miera OS v 12. mesiaci (95 % IS)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Miera OS v 24. mesiaci (95 % IS)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab + chemoterapia obsahujúca platínu + 5-FU n = 126	Štandardná liečba* n = 110	Monoterapia pembrolizumabom n = 133	Štandardná liečba* n = 122
PFS				
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Hodnota p [‡]	0,02951		0,46791	
Miera PFS v 6. mesiaci (95 % IS)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Miera PFS v 12. mesiaci (95 % IS)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Miera PFS v 24. mesiaci (95 % IS)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Miera objektívnej odpovede				
ORR [§] % (95 % IS)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Dĺžka trvania odpovede				
Počet pacientov s odpoveďou	54	42	31	44
Medián v mesiacoch (rozsah)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platina a 5-FU

† Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

‡ Na základe stratifikovaného log-rank testu

§ Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

V štúdií KEYNOTE-048 sa vykonala exploratívna podskupinová analýza u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 až < 20 [pembrolizumab plus chemoterapia: n = 116 (45 %) oproti štandardnej liečbe: n = 125 (49 %) a monoterapia pembrolizumabom: n = 124 (48 %) oproti štandardnej liečbe: n = 133 (52 %)] (pozri tabuľku 33).

Tabuľka 33: Výsledky účinnosti pre pembrolizumab plus chemoterapia a monoterapiu pembrolizumabom podľa expresie PD-L1 v štúdií KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 až < 20)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab + chemoterapia obsahujúca platínu + 5-FU n = 116	Štandardná liečba* n = 125	Monoterapia pembrolizumabom n = 124	Štandardná liečba* n = 133
OS				
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Miera OS v 6. mesiaci (95 % IS)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Miera OS v 12. mesiaci (95 % IS)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Miera OS v 24. mesiaci (95 % IS)	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				

Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Miera PFS v 6. mesiaci (95 % IS)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Miera PFS v 12. mesiaci (95 % IS)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Miera PFS v 24. mesiaci (95 % IS)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Miera objektívnej odpovede				
ORR [‡] % (95 % IS)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Dĺžka trvania odpovede				
Počet pacientov s odpoveďou	34	42	18	45
Medián v mesiacoch (rozsah)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platina a 5-FU

[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

NR = nedosiahol sa

KEYNOTE-040: Kontrolovaná štúdia u pacientov s HNSCC, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou obsahujúcou platinu

Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v liečbe histologicky potvrdeného rekurentného alebo metastatického HNSCC ústnej dutiny, hltana alebo hrtana sa skúmali v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej, kontrolovanej štúdii KEYNOTE-040 u pacientov s progresiou ochorenia počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platinu, ktorú dostávali pre rekurentný alebo metastatický HNSCC, alebo po chemoterapii obsahujúcej platinu, ktorú dostávali ako súčasť indukčnej, súbežnej alebo adjuvantnej liečby, a u ktorých nebola vhodná lokálna liečba so zámerom vyliečenia. Pacienti boli stratifikovaní podľa expresie PD-L1 (TPS $\geq$ 50 %), stavu HPV a výkonnostného stavu podľa ECOG a následne randomizovaní (1:1) na podávanie buď pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne (n = 247) alebo jednej z troch štandardných terapií (n = 248): metotrexát 40 mg/m² jedenkrát týždenne (n = 64), docetaxel 75 mg/m² jedenkrát každé 3 týždne (n = 99) alebo cetuximab v úvodnej dávke 400 mg/m² a následne 250 mg/m² jedenkrát týždenne (n = 71). Ak bol pacient klinicky stabilizovaný a skúšajúci zhodnotil, že liečba preňho predstavuje klinický prínos, liečba mohla pokračovať aj po progresii ochorenia. Zo štúdie boli vyradení pacienti s karcinómom nosohltana, aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu dvoch rokov pred začiatkom liečby; zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu alebo pacienti, ktorí boli v minulosti liečení 3 alebo viacerými systémovými režimami na liečbu rekurentného a/alebo metastatického HNSCC. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo po 9 týždňoch, potom každých 6 týždňov až do 52. týždňa, následne každých 9 týždňov až do 24. mesiaca.

Spomedzi 495 pacientov v štúdii KEYNOTE-040 129 (26 %) malo nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s TPS $\geq$ 50 % stanoveného diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM.

Východiskové charakteristiky u týchto 129 pacientov zahŕňali: medián veku 62 rokov (40 % vo veku 65 rokov alebo starší); 81 % mužov; 78 % bielej, 11 % ázijskej a 2 % čiernej rasy; 23 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 alebo 77 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; a 19 % s nádormi pozitívnymi na HPV. Šesťdesiatšesť percent (67 %) pacientov malo ochorenie v štádiu M1 a väčšina mala ochorenie v štádiu IV (štádium IV 32 %, štádium IVa 14 %, štádium IVb 4 % a štádium IVc 44 %). U šesťnásť percent (16 %) došlo k progresii ochorenia po neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapii obsahujúcej platinu a 84 % v minulosti dostávalo 1 – 2 systémové režimy na liečbu metastatického ochorenia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS v ITT populácii. Pomer rizika pre OS bol po počiatočnej analýze 0,82 (95 % IS: 0,67; 1,01) s jednostrannou hodnotou p 0,0316. Medián OS bol 8,4 mesiacov pre pembrolizumab v porovnaní so 7,1 mesiacov pre štandardnú liečbu. Kľúčové ukazovatele účinnosti v populácii s hodnotou TPS ≥ 50 % sú zhrnuté v tabuľke 34. Kaplanova-Meierova krivka OS v populácii s hodnotou TPS ≥ 50 % je znázornená na obrázku 29.

Tabuľka 34: Účinnosť pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne u pacientov s HNSCC s hodnotou TPS ≥ 50 % v štúdií KEYNOTE-040, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou obsahujúcou platínu

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 64	Štandardná liečba* n = 65
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	41 (64 %)	56 (86 %)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,53 (0,35; 0,81)	
Hodnota p [‡]	0,001	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	52 (81 %)	58 (89 %)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,58 (0,39; 0,86)	
Hodnota p [‡]	0,003	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Miera (%) po 6 mesiacoch (95 % IS)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Miera objektívnej odpovede[§]		
ORR % (95 % IS)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Hodnota p [¶]	0,0009	
Úplná odpoveď	5%	2%
Čiastočná odpoveď	22%	8%
Stabilizované ochorenie	23%	23%
Dĺžka trvania odpovede^{§, #}		
Medián v mesiacoch (rozsah)	Nedosiahla sa (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Počet (% ^b) pacientov s trvaním ≥ 6 mesiacov	9 (66 %)	2 (50 %)

* Metotrexát, docetaxel alebo cetuximab

[†] Pomer rizika (pembrolizumab v porovnaní so štandardnou liečbou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Jednostranná hodnota p na základe log-rank testu

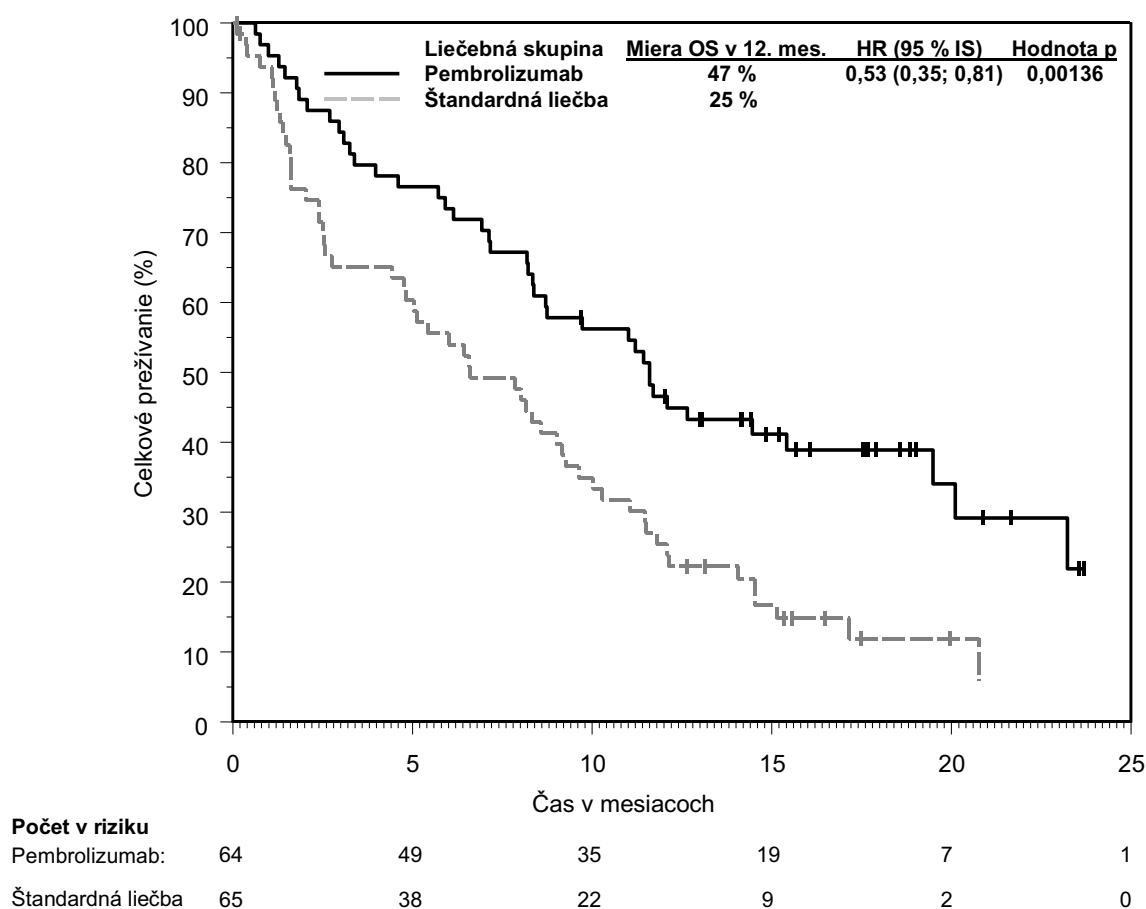
[§] Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

[¶] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen

[#] Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

^b Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

Obrázok 29: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny u pacientov s expresiou PD-L1 (TPS ≥ 50 %) v štúdi KEYNOTE-040



Karcinóm z renálnych buniek

KEYNOTE-426: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby s axitinibom u pacientov s RCC, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s axitinibom sa skúmala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdi KEYNOTE-426 vykonanej u pacientov s pokročilým RCC s komponentom svetlých buniek, bez ohľadu na stav exprese PD-L1 v nádore a kategórie rizikových skupín podľa IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa rizikových kategórií (priaznivé riziko oproti intermediálne riziko oproti nepriaznivé riziko) a geografickej oblasti (Severná Amerika oproti Západná Európa oproti „zvyšok sveta“). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg intravenózne každé 3 týždne v kombinácii s axitinibom 5 mg perorálne dvakrát denne. U pacientov, ktorí znášali axitinib 5 mg dvakrát denne počas 2 po sebe nasledujúcich liečebných cyklov (t.j. 6 týždňov) bez akýchkoľvek nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou axitinibom stupňa > 2 a s dostatočne kontrolovaným krvným tlakom $\leq 150/90$ mmHg, bola povolená eskalácia dávky axitinibu na 7 mg dvakrát denne. Eskalácia dávky axitinibu na 10 mg dvakrát denne bola povolená pri použití rovnakých kritérií. Na zvládnutie toxicity sa mohla liečba axitinibom prerušiť alebo sa mohla znížiť jeho dávka na 3 mg dvakrát denne a následne na 2 mg dvakrát denne.
- sunitinib 50 mg perorálne jedenkrát denne počas 4 týždňov a následne 2 týždne bez liečby.

Liečba pembrolizumabom a axitinibom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe overenia pomocou BICR alebo potvrdenia skúšajúcim, do neakceptovateľnej toxicity alebo, v prípade pembrolizumabu, maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie

pembrolizumabu a axitinibu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo na začiatku, po randomizácii v 12. týždni, potom každých 6 týždňov až do 54. týždňa a následne každých 12 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 861 pacientov. Charakteristiky študovanej populácie boli: medián veku 62 rokov (rozsah: 26 až 90); 38 % vo veku 65 rokov alebo starší; 73 % mužov; 79 % bielej a 16 % ázijskej rasy; 80 % malo výkonnostné skóre podľa Karnofského (Karnofsky Performance Score, KPS) 90 – 100 a 20 % malo KPS 70 – 80; distribúcia pacientov na základe rizikových kategórií podľa IMDC bola 31 % priaznivé, 56 % intermediálne a 13 % nepriaznivé riziko.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. V štúdii sa v jej vopred špecifikovanej predbežnej analýze u pacientov randomizovaných do skupiny s kombinovanou liečbou pembrolizumabom v porovnaní so sunitinibom preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS (HR 0,53; 95 % IS: 0,38; 0,74; hodnota $p = 0,00005$) a PFS (HR 0,69; 95 % IS: 0,56; 0,84; hodnota $p = 0,00012$). Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 35 a Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS založené na finálnej analýze s mediánom času sledovania 37,7 mesiacov sú znázornené na obrázkoch 30 a 31.

Tabuľka 35: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-426

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	193 (45 %)	225 (52 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,73 (0,60; 0,88)	
Hodnota p†	0,00062	
PFS‡		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	286 (66 %)	301 (70 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,68 (0,58; 0,80)	
Hodnota p†	< 0,00001	
Miera objektívnej odpovede		
ORR§ % (95 % IS)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Úplná odpoveď	10 %	3 %
Čiastočná odpoveď	50 %	36 %
Hodnota p¶	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Počet (%#) pacientov s trvaním ≥ 30 mesiacov	87 (45 %)	29 (32 %)

* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Nominálna hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

‡ Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

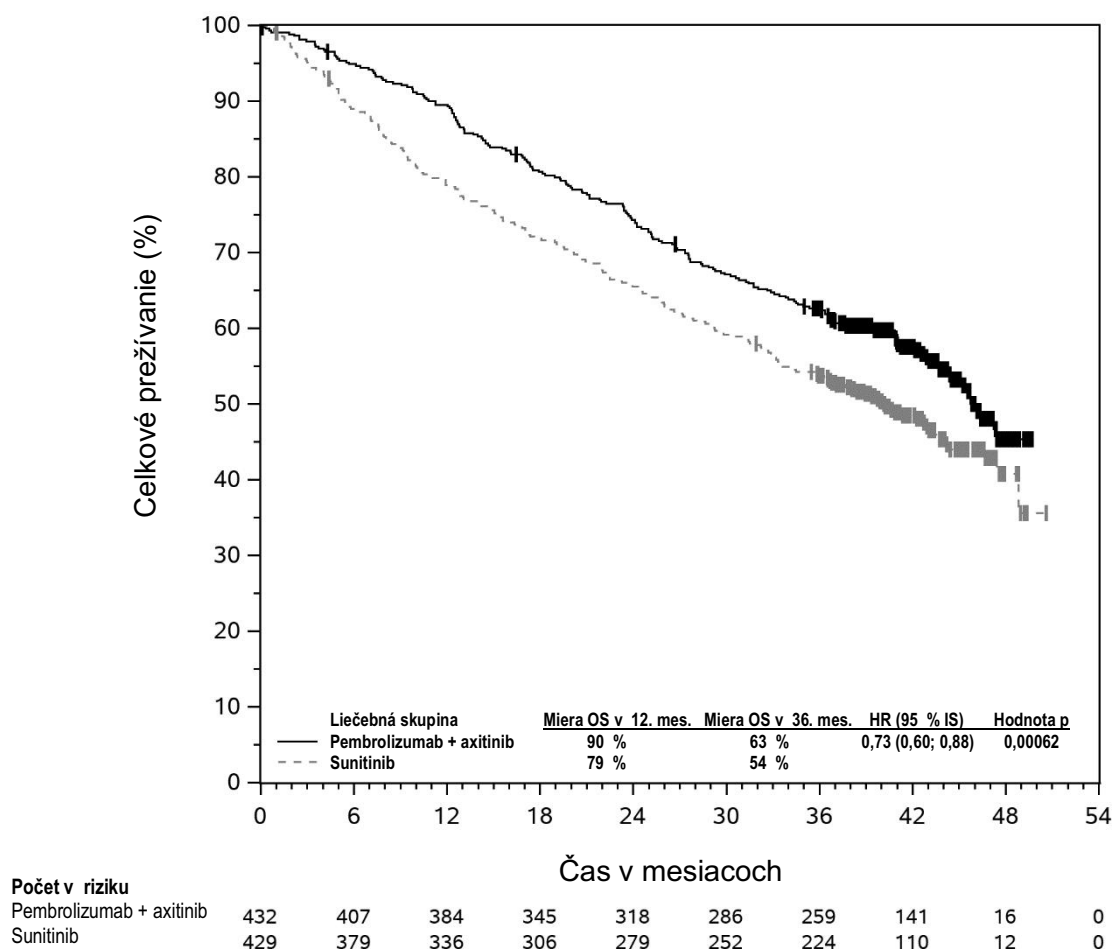
§ Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

¶ Nominálna hodnota p na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej na základe rizikových skupín podľa IMDC a geografickej oblasti. Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze ORR (medián času sledovania 12,8 mesiacov) sa pre ORR pri porovnaní pembrolizumabu plus axitinib so sunitibom dosiahla štatisticky významná superiorita s hodnotou p < 0,0001

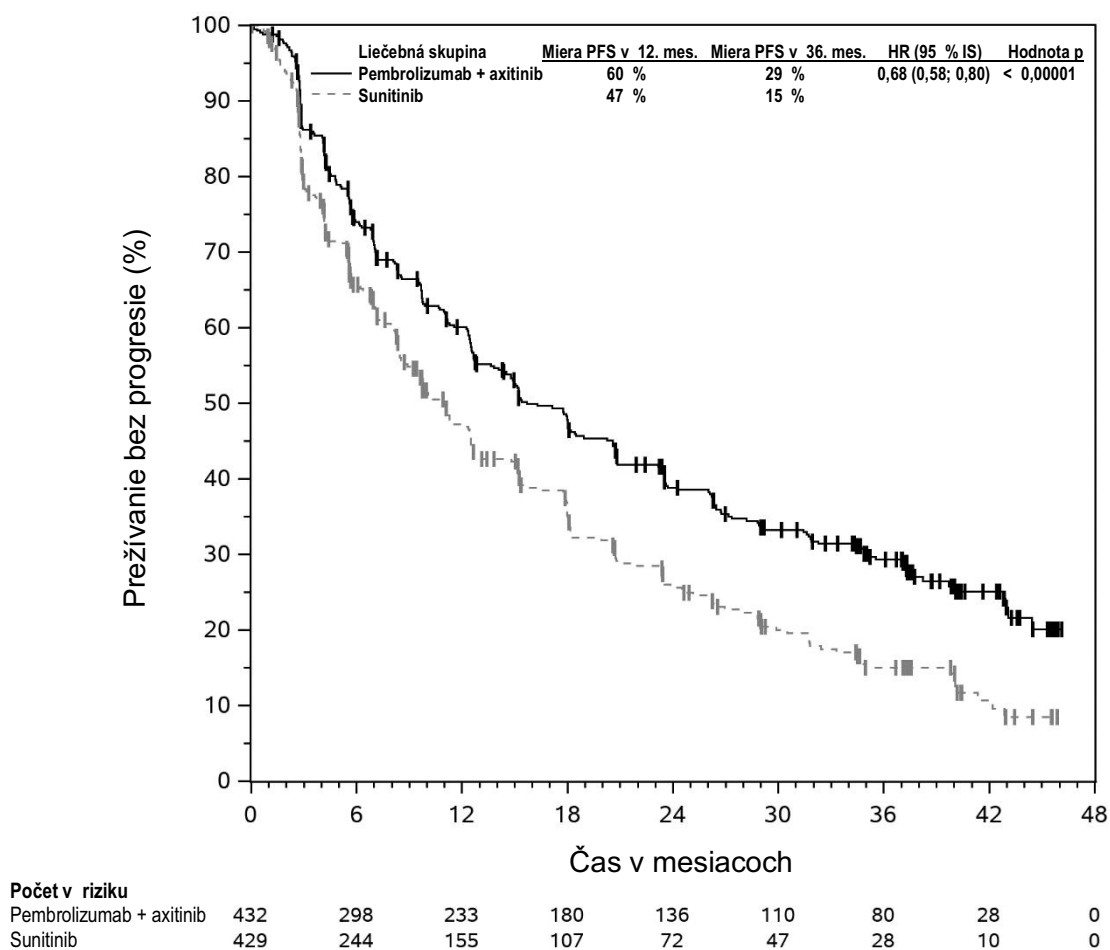
Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

NA = nie je k dispozícii

Obrázok 30: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-426 (populácia podľa liečebného zámeru)



Obrázok 31: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-426 (populácia podľa liečebného zámeru)



V štúdií KEYNOTE-426 sa vykonali podskupinové analýzy u pacientov, ktorí mali hodnotu PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinácia pembrolizumab/axitinib: n = 243 (56 %) oproti sunitinibu: n = 254 (59 %)] a PD-L1 CPS < 1 [kombinácia pembrolizumab/axitinib: n = 167 (39 %) oproti sunitinibu: n = 158 (37 %)]. Pozorovali sa prínosy týkajúce sa OS a PFS bez ohľadu na hladinu expresie PD-L1.

Štúdia KEYNOTE-426 nebola dizajnovaná na vyhodnotenie účinnosti v jednotlivých podskupinách.

Ukazovatele účinnosti na základe rizikovej kategórie podľa IMDC založené na finálnej analýze OS pri mediáne sledovania 37,7 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 36.

Tabuľka 36: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-426 na základe rizikovej kategórie podľa IMDC

Cieľový ukazovateľ*	Pembrolizumab + axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembrolizumab + axitinib oproti sunitinibu
OS	Miera OS v 12. mesiaci, % (95 % IS)		OS HR (95 % IS)
Priaznivé riziko	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediálne riziko	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Nepriaznivé riziko	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Medián (95 % IS), mesiace		PFS HR (95 % IS)
Priaznivé riziko	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediálne riziko	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Nepriaznivé riziko	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Potvrdená ORR	% (95 % IS)		Rozdiel ORR, % (95 % IS)
Priaznivé riziko	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediálne riziko	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Nepriaznivé riziko	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) pre priaznivú, intermediálnu a nepriaznivú rizikovú kategóriu pre pembrolizumab/axitinib oproti sunitinibu boli: 138 (32 %) oproti 131 (31 %); 238 (55 %) oproti 246 (57 %); 56 (13 %) oproti 52 (12 %), v uvedenom poradí.

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby s lenvatinibom u pacientov s RCC, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s lenvatinibom sa skúmala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdiu KEYNOTE-581 (CLEAR) vykonanej u 1 069 pacientov s pokročilým RCC s komponentom svetlých buniek vrátane iných histologických charakteristík ako je sarkomatoidný a papilárny typ v podmienkach liečby prvej línie. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Severná Amerika oproti Západná Európa oproti „zvyšok sveta“) a prognostických skupín podľa MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (priaznivá oproti intermediálna oproti nepriaznivá).

Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg intravenózne každé 3 týždne až do 24 mesiacov v kombinácii s lenvatinibom 20 mg perorálne jedenkrát denne.
- lenvatinib 18 mg perorálne jedenkrát denne v kombinácii s everolimom 5 mg perorálne jedenkrát denne.
- sunitinib 50 mg perorálne jedenkrát denne počas 4 týždňov, následne 2 týždne bez liečby.

Liečba pokračovala až do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia stanovenej skúšajúcim a potvrdenej BICR s použitím RECIST 1.1. Podávanie pembrolizumabu s lenvatinibom bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Liečba pembrolizumabom pokračovala maximálne po dobu 24 mesiacov; v liečbe lenvatinibom sa však mohlo pokračovať nad rámec 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo na začiatku a následne každých 8 týždňov.

Východiskové charakteristiky študovanej populácie (355 pacientov v skupine s pembrolizumabom a lenvatinibom a 357 v skupine so sunitinibom) boli: medián veku 62 rokov (rozsah: 29 až 88 rokov), 41 % vo veku 65 rokov alebo starší; 74 % mužov; 75 % bielej, 21 % ázijskej, 1 % čiernej a 2 % inej rasy; 17 % pacientov malo východiskové KPS 70 až 80 a 83 % pacientov malo východiskové KPS 90 až 100; distribúcia pacientov na základe rizikových kategórií podľa IMDC bola 33 % priaznivá, 56 %

intermediálne a 10 % nepriaznivé riziko a na základe prognostických skupín podľa MSKCC bola 27 % priaznivá, 64 % intermediálna a 9 % nepriaznivá prognóza. Metastatické ochorenie bolo prítomné u 99 % pacientov a lokálne pokročilé ochorenie bolo prítomné u 1 %. Častými miestami metastáz u pacientov boli pľúca (69 %), lymfatická uzlina (46 %) a kosť (26 %).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo PFS na základe BICR s použitím RECIST 1.1. Kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali OS a ORR. V štúdií sa v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s mediánom času sledovania pre prežívanie 26,5 mesiacov a mediánom dĺžky trvania liečby pre pembrolizumab plus lenvatinib 17,0 mesiacov preukázali štatisticky významné zlepšenia PFS (HR 0,39; 95 % IS 0,32; 0,49; hodnota $p < 0,0001$), OS (HR 0,66; 95 % IS 0,49; 0,88; hodnota $p = 0,0049$) a ORR (71 %; [95 % IS 66, 76] oproti 36 %; [95 % IS 31, 41]; hodnota $p < 0,0001$) u pacientov randomizovaných na liečbu pembrolizumabom v kombinácii s lenvatinibom v porovnaní so sunitinibom. Primárna analýza OS nebola upravená s ohľadom na následné liečby.

Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-581 (CLEAR) v rámci protokolom špecifikovanej finálnej analýzy s mediánom času sledovania 49,4 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 37 a na obrázkoch 32 a 33. Výsledky PFS boli konzistentné naprieč vopred špecifikovanými podskupinami, prognostickými skupinami podľa MSKCC a stavom expzie PD-L1 v nádore. Výsledky účinnosti na základe prognostickej skupiny podľa MSKCC sú zhrnuté v tabuľke 38.

Tabuľka 37: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-581 (CLEAR)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne a lenvatinib n = 355	Sunitinib n = 357
PFS*		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,47 (0,38; 0,57)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	149 (42 %)	159 (45 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p‡	0,0424	
Miera objektívnej odpovede		
ORR§ % (95 % IS)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Úplná odpoveď	18 %	5 %
Čiastočná odpoveď	53 %	32 %
Hodnota p¶	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede#		
Medián v mesiacoch (rozsah)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Primárna analýza PFS zahŕňala cenzúru novej protirakovinovej liečby. Výsledky PFS s cenzúrou novej protirakovinovej liečby a bez nej boli konzistentné

† Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

‡ Nominálna hodnota p , dvojstranná na základe stratifikovaného log-rank testu

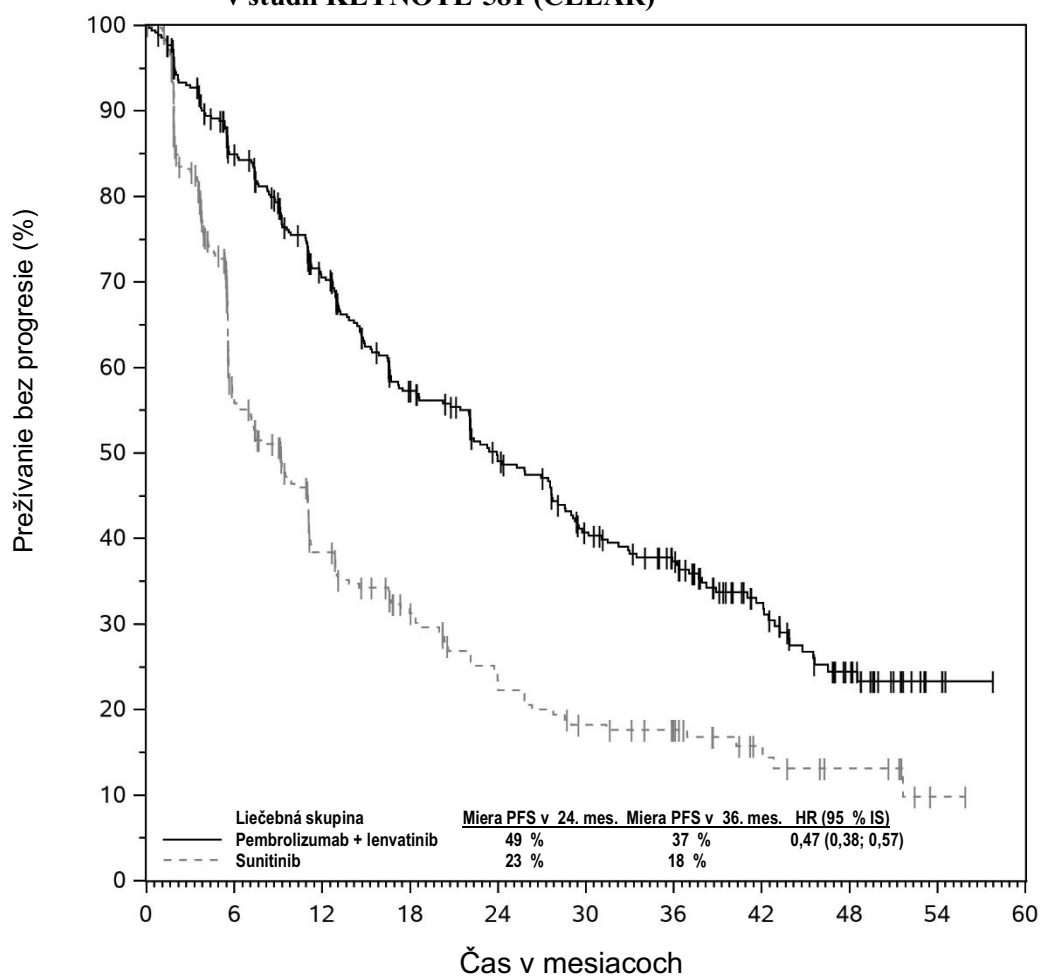
§ Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[¶] Nominálna dvojstranná hodnota p na základe stratifikovaného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu. V skoršej vopred špecifikovanej finálnej analýze ORR (medián času sledovania 17,3 mesiacov) sa pre ORR pri porovnaní pembrolizumabu plus lenvatinib so sunitinibom dosiahla štatisticky významná superiorita (pomer šancí: 3,84 [95 % IS: 2,81; 5,26], hodnota $p < 0,0001$)

[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu
NR = nedosiahlo sa

Finálna analýza OS nebola upravená s ohľadom na následné liečby, pričom 195/357 (54,6 %) pacientov v skupine so sunitinibom a 56/355 (15,8 %) pacientov v skupine s pembrolizumabom plus lenvatinib dostávalo následnú anti-PD-1/PD-L1 liečbu.

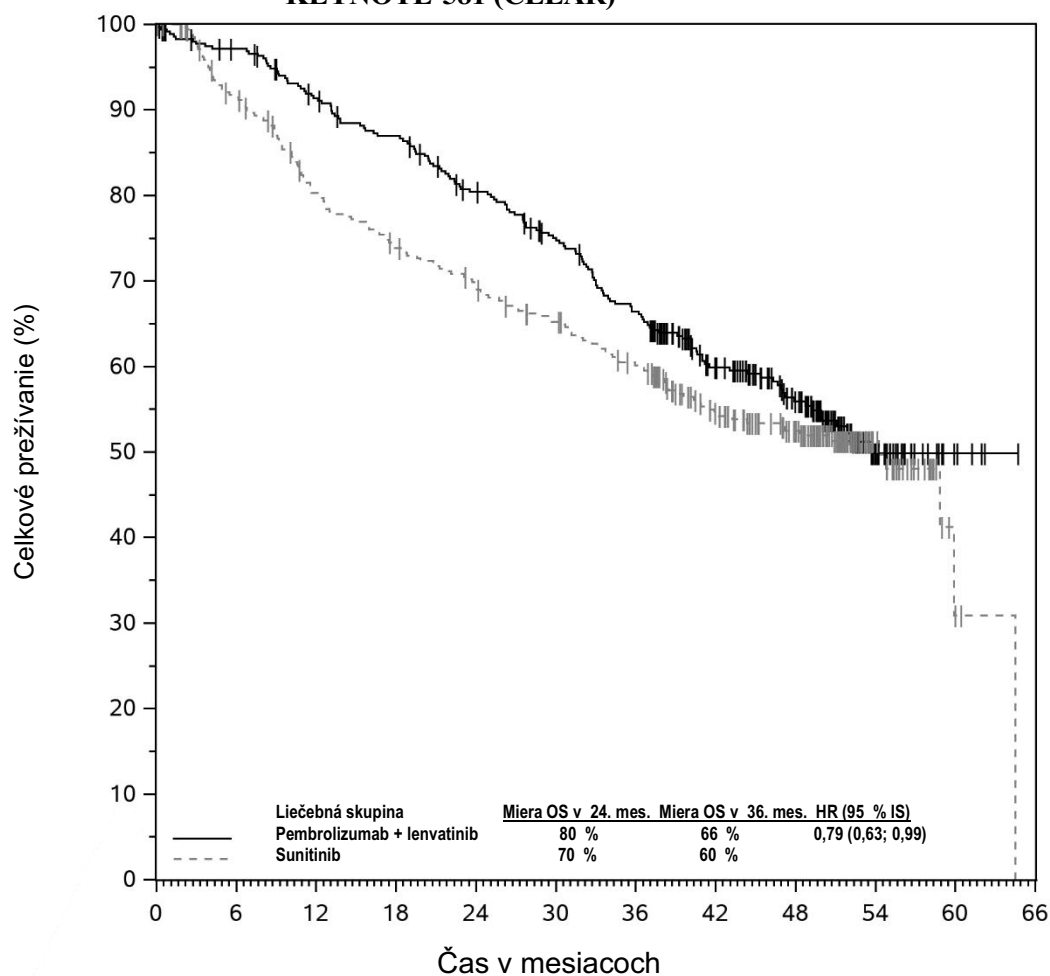
Obrázok 32: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-581 (CLEAR)



Počet v riziku

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

Obrázok 33: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdi KEYNOTE-581 (CLEAR)



Počet v riziku

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

Štúdia KEYNOTE-581 (CLEAR) nebola dizajnovaná na hodnotenie účinnosti v jednotlivých podskupinách.

Podskupinové analýzy boli vykonané podľa prognostickej skupiny podľa MSKCC.

Ukazovatele účinnosti podľa prognostickej skupiny podľa MSKCC na základe finálnej analýzy OS pri mediáne času sledovania 49,4 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 38.

Tabuľka 38: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-581 (CLEAR) podľa prognostickej skupiny podľa MSKCC

	Pembrolizumab + lenvatinib (n = 355)		Sunitinib (n = 357)		Pembrolizumab + lenvatinib oproti sunitinibu
	Počet pacientov	Počet udalostí	Počet pacientov	Počet udalostí	
Prežívanie bez progresie (PFS) podľa BICR*					PFS HR (95 % IS)
Priaznivá	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediálna	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Nepriaznivá	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Celkové prežívanie (OS)*					OS HR (95 % IS)
Priaznivá	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediálna	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Nepriaznivá	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Medián sledovania: 49,4 mesiacov (ukončenie zberu údajov – 31. júla 2022)

KEYNOTE-B61: Otvorená štúdia fázy II s jedným ramenom

Pre liečbu prvej línie pembrolizumabom (400 mg každých 6 týždňov) v kombinácii s lenvatinibom (20 mg jedenkrát denne) u pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC s nesvetlobunkovou histológiou (n = 158), vrátane 59 % s papilárnou, 18 % s chromofóbnou, 4 % s translokačnou, 1 % s medulárnou, 13 % s neklasifikovanou a 6 % s inou histológiou, sú dostupné dodatočné údaje z otvorenej štúdie fázy II s jedným ramenom, KEYNOTE-B61. ORR bola 50,6 % (95 % IS: 42,6; 58,7) a medián dĺžky trvania odpovede bol 19,5 mesiacov (95 % IS: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: Placebom kontrolovaná štúdia adjuvantnej liečby u pacientov s resekciou RCC

Účinnosť pembrolizumabu v adjuvantnej liečbe RCC sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-564 u 994 pacientov so zvýšeným rizikom rekurencie definovaným ako stredne vysoké alebo vysoké riziko alebo s M1 bez akéhokoľvek dôkazu ochorenia (no evidence of disease, NED). Kategória so stredne vysokým rizikom zahŕňala: pT2 s charakteristikami 4. stupňa alebo sarkomatoidnými charakteristikami; pT3, akéhokoľvek stupňa bez nodálneho postihnutia (N0) alebo vzdialených metastáz (M0). Kategória s vysokým rizikom zahŕňala: pT4, akéhokoľvek stupňa s N0 a M0; akýkoľvek pT (primárny nádor [primary tumour]), akéhokoľvek stupňa s nodálnym postihnutím a M0. Kategória M1 NED zahŕňala pacientov s metastatickým ochorením, ktorí podstúpili úplnú resekciu primárnych a metastatických lézií. Pacienti museli podstúpiť čiastočnú nefroprotektívnu alebo radikálnu úplnú nefrektómiu (a úplnú resekciu solídnej, izolovanej metastatickej lézie (lézií) mäkkých tkanív u účastníkov s M1 NED) s negatívnymi okrajmi chirurgického miesta ≥ 4 týždne pred časom skriningu. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Pacienti s RCC s komponentom svetlých buniek boli randomizovaní (1:1) na podávanie pembrolizumabu v dávke 200 mg každé 3 týždne (n = 496) alebo placebo (n = 498) po dobu až 1 roku až do rekurencie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu metastáz (M0, M1 NED) a v rámci skupiny s M0 bola ďalej stratifikovaná na základe výkonnostného stavu podľa ECOG (0, 1) a geografickej oblasti (USA, iná oblasť ako USA). Počnúc od randomizácie pacienti podstupovali zobrazovacie vyšetrenie každých 12 týždňov počas prvých 2 rokov, potom každých 16 týždňov od 3. do 5. roku a následne každých 24 týždňov ročne.

Východiskové charakteristiky u 994 pacientov boli: medián veku 60 rokov (rozsah: 25 až 84), 33 % vo veku 65 rokov alebo starší; 71 % mužov; 85 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 15 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Deväťdesiatštyri percent bolo N0; 83 % nemalo žiadne sarkomatoidné charakteristiky; 86 % bolo pT2 s charakteristikami 4. stupňa alebo sarkomatoidnými charakteristikami alebo pT3; 8 % bolo pT4 alebo s nodálnym postihnutím a 6 % bolo M1 NED.

Východiskové a demografické charakteristiky boli medzi skupinami s pembrolizumabom a placebom vo všeobecnosti porovnateľné.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) podľa hodnotenia skúšajúceho. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bolo OS. V štúdií sa preukázali štatisticky významné zlepšenia DFS a OS u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s placebom. V rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s mediánom času sledovania 23,9 mesiacov bol HR pre DFS 0,68 (95 % IS: 0,53; 0,87; hodnota p = 0,0010). Výsledky účinnosti s mediánom času sledovania 55,8 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 39 a na obrázkoch 34 a 35.

Tabuľka 39: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-564

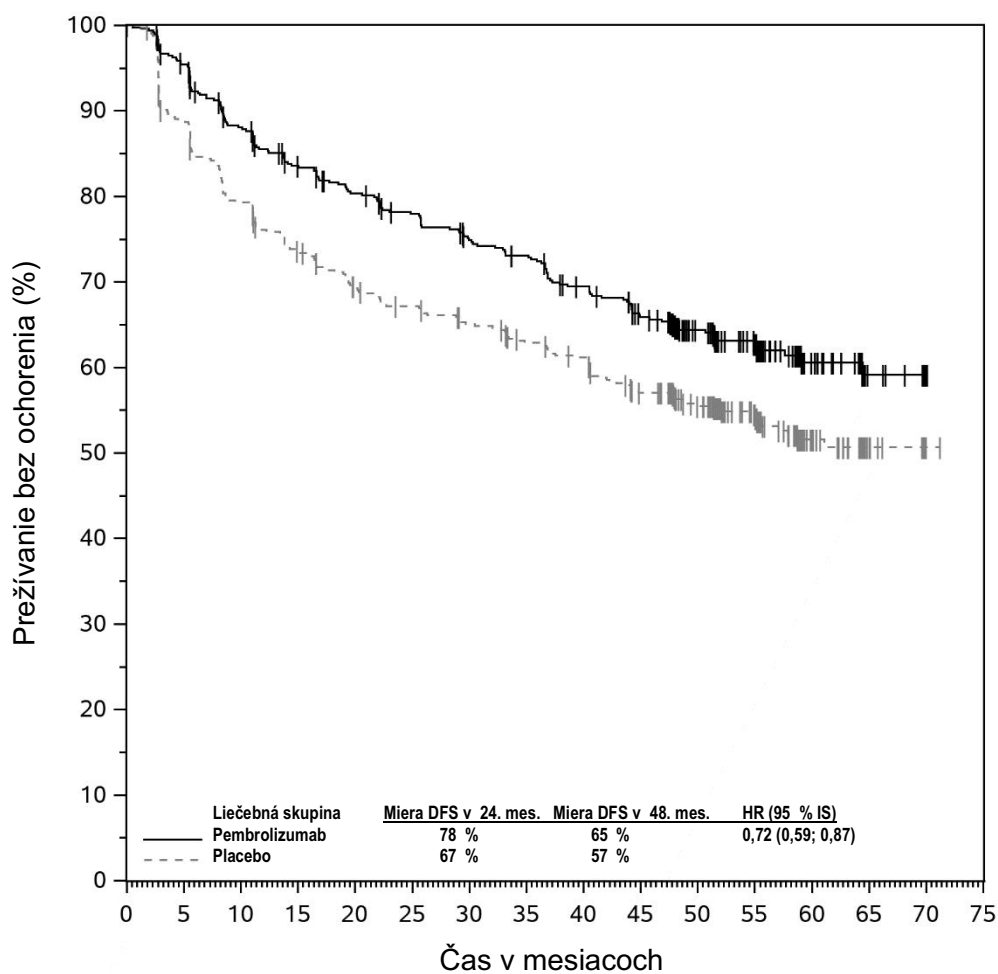
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 496	Placebo n = 498
DFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	174 (35 %)	224 (45 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (54,9; NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	55 (11 %)	86 (17 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,62 (0,44; 0,87)	
Hodnota p [†]	0,0024	

* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

NR = nedosiahol sa

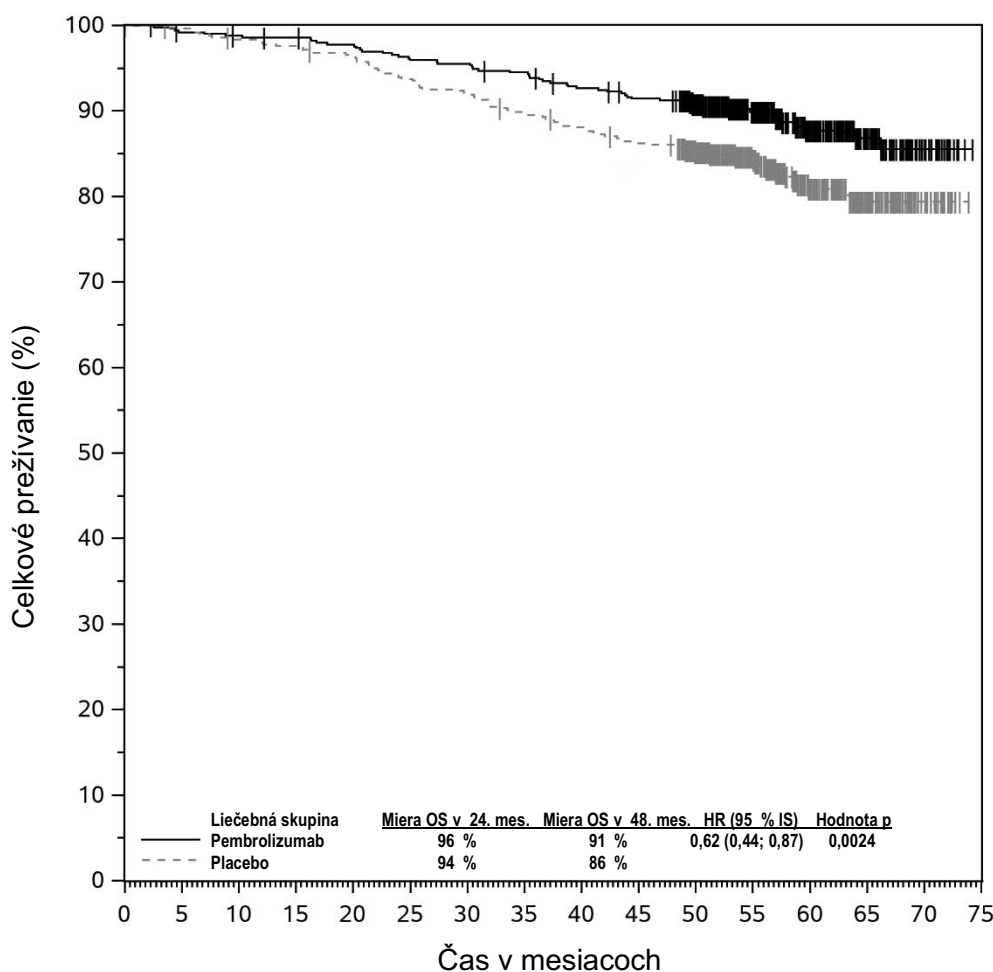
Obrázok 34: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez ochorenia podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-564 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku
Pembrolizumab
Placebo

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

Obrázok 35: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-564 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku																	
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 alebo dMMR karcinómy

Kolorektálny karcinóm

KEYNOTE-177: Kontrolovaná štúdia u pacientov s MSI-H alebo dMMR CRC, ktorí neboli v minulosti liečení pre metastatické ochorenie

Účinnosť pembrolizumabu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií KEYNOTE-177, ktorá zahŕňala pacientov s metastatickým MSI-H alebo dMMR CRC, ktorý nebol v minulosti liečený. Stav MSI alebo MMR (oprava chybné spárovaných báz) v nádore bol stanovený lokálne s použitím polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) alebo IHC, v uvedenom poradí. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie pembrolizumabu 200 mg intravenózne každé 3 týždne alebo jedného z nasledujúcich režimov chemoterapie podľa výberu skúšajúceho, podávaného intravenózne každé 2 týždne:

- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leukovorín a FU) alebo mFOLFOX6 v kombinácii buď s bevacizumabom alebo cetuximabom: Oxaliplatina 85 mg/m², leukovorín 400 mg/m² (alebo levoleukovorín 200 mg/m²) a FU 400 mg/m² ako bolus v 1. deň, následne FU 2 400 mg/m² počas 46 – 48 hodín. Bevacizumab 5 mg/kg bw v 1. deň alebo cetuximab 400 mg/m² pri prvej infúzii, následne 250 mg/m² týždenne.
- FOLFIRI (irinotekán, leukovorín a FU) alebo FOLFIRI v kombinácii buď s bevacizumabom alebo cetuximabom: Irinotekán 180 mg/m², leukovorín 400 mg/m² (alebo levoleukovorín

200 mg/m²) a FU 400 mg/m² ako bolus v 1. deň, následne FU 2 400 mg/m² počas 46 – 48 hodín. Bevacizumab 5 mg/kg bw v 1. deň alebo cetuximab 400 mg/m² pri prvej infúzii, následne 250 mg/m² týždenne.

Liečba pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 na základe stanovenia skúšajúcim alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacienti bez progresie ochorenia liečení pembrolizumabom mohli liečbu dostávať až po dobu 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov. Pacientom randomizovaným na podávanie chemoterapie bola v čase progresie ochorenia poskytnutá liečba pembrolizumabom.

Celkovo bolo zahrnutých 307 pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie pembrolizumabu (n = 153) alebo chemoterapie (n = 154). Východiskové charakteristiky týchto pacientov boli: medián veku 63 rokov (rozsah: 24 až 93); 47 % vo veku 65 rokov alebo starší; 50 % mužov; 75 % bielej a 16 % ázijskej rasy; 52 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 48 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1. Stav mutácie: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Spomedzi 143 pacientov liečených chemoterapiou, 56 % dostávalo mFOLFOX6 s bevacizumabom alebo cetuximabom alebo bez nich a 44 % dostávalo FOLFIRI s bevacizumabom alebo cetuximabom alebo bez nich.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS posúdené BICR na základe RECIST v1.1 a OS. Sekundárnymi ukazovateľmi boli ORR a dĺžka trvania odpovede. V štúdiu sa vo vopred špecifikovanej finálnej analýze PFS preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS (HR 0,60; 95 % IS 0,45; 0,80; hodnota p 0,0002) u pacientov randomizovaných v skupine s pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou. Medzi pembrolizumabom a chemoterapiou sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel v rámci finálnej analýzy OS, v ktorej 60 % pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie chemoterapie, prešlo na podávanie následných anti-PD-1/PD-L1 terapií vrátane pembrolizumabu. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 40 a Kaplanove-Meierove krivky aktualizovaného PFS a OS na základe finálnej analýzy s mediánom času sledovania 38,1 mesiacov (rozsah: 0,2 až 58,7 mesiacov) sú znázornené na obrázkoch 36 a 37.

Tabuľka 40: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-177

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne n = 153	Chemoterapia n = 154
PFS*		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	86 (56 %)	117 (76 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,59 (0,45; 0,79)	
Hodnota p‡	0,0001	
OS§		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	62 (41 %)	78 (51 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,74 (0,53; 1,03)	
Hodnota p§	0,0359	
Miera objektívnej odpovede		
ORR % (95 % IS)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Úplná odpoveď	13 %	4 %
Čiastočná odpoveď	32 %	29 %
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% s trvaním ≥ 24 mesiacov¶	84 %	34 %

* S ďalšími 12 mesiacmi sledovania po vopred špecifikovanej finálnej analýze PFS

† Na základe Coxovho regresného modelu

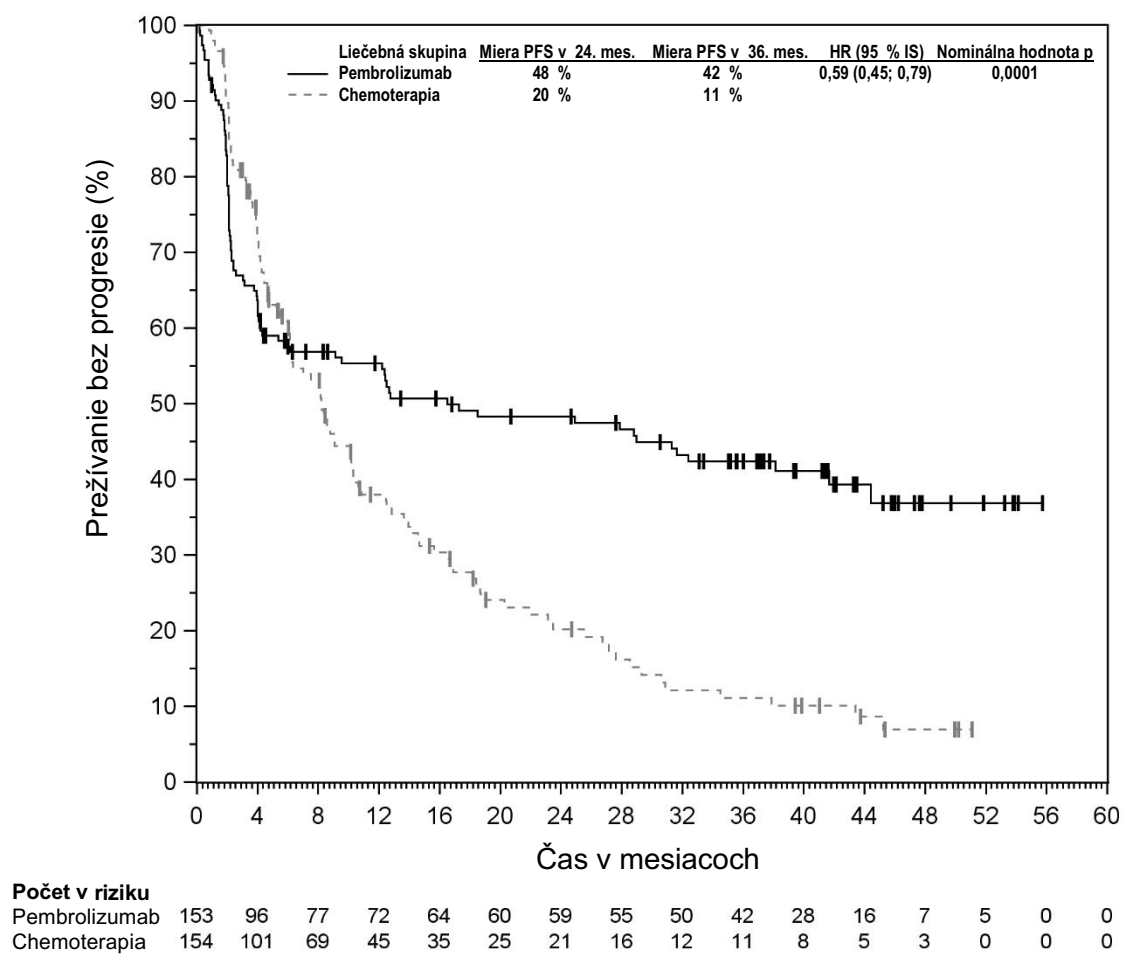
‡ Hodnota p je nominálna

§ Po upravení vzhľadom na multiplicitu štatisticky nevýznamné

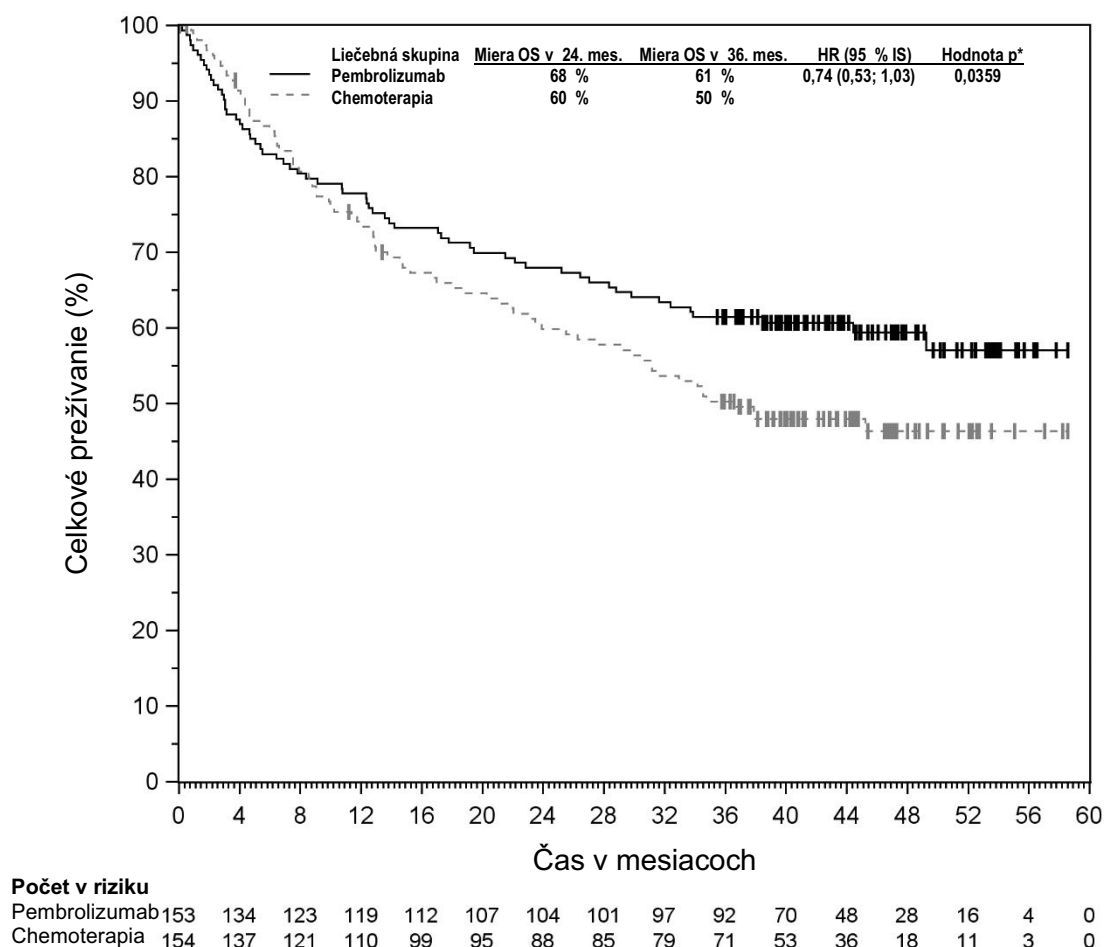
¶ Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

NR = nedosiahlo sa

Obrázok 36: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-177 (populácia podľa liečebného zámeru)



Obrázok 37: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-177 (populácia podľa liečebného zámeru)



* Po upravení vzhľadom na multiplicitu štatisticky nevýznamné

KEYNOTE-164: Otvorená štúdia u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým MSI-H alebo dMMR CRC, ktorí boli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu sa skúmala v multicentrickej, nerandomizovanej, otvorenej, multikohortnej štúdií fázy II, KEYNOTE-164, ktorá zahŕňala pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým MSI-H alebo dMMR CRC, pri ktorom došlo k progresii po predchádzajúcej liečbe založenej na fluórpyrimidíne v kombinácii s irinotekánom a/alebo oxaliplatinou.

Pacienti dostávali pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne až do neakceptovateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia. Klinicky stabilizovaným pacientom s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa umožnilo zotrvať v liečbe až dovtedy, kým sa nepotvrdila progresia ochorenia. Pacienti bez progresie ochorenia boli liečení až po dobu 24 mesiacov (až do 35 cyklov). Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov.

Východiskové charakteristiky medzi 124 pacientmi zahrnutými v štúdií KEYNOTE-164 boli: medián veku 56 rokov (35 % vo veku 65 rokov alebo starší); 56 % mužov; 68 % bielej, 27 % ázijskej rasy; 41 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 59 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1. Dvanásť percent pacientov malo mutácie BRAF a 36 % malo mutácie RAS; 39 % nemalo stanovený stav mutácií BRAF a 34 % nemalo stanovený stav mutácií RAS. Deväťdesiatšesť percent pacientov malo ochorenie M1 a 3 % mali ochorenie M0 (lokálne pokročilé neresekovateľné). Sedemdesiatšesť percent pacientov dostávalo 2 alebo viac predchádzajúcich línií liečby.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR posúdená BICR s použitím RECIST 1.1. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali dĺžku trvania odpovede, PFS a OS. Medián času sledovania v mesiacoch bol 37,3 (rozsah: 0,1 až 65,2). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 41.

Tabuľka 41: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-164

Cieľový ukazovateľ	n = 124
Miera objektívnej odpovede*	
ORR % (95 % IS)	34 % (25,6; 42,9)
Úplná odpoveď	10 %
Čiastočná odpoveď	24 %
Dĺžka trvania odpovede*	
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (4,4; 58,5+)
% s trvaním ≥ 36 mesiacov [#]	92 %

- * Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou
[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu
+ Znamená, že do času posledného hodnotenia ochorenia nedošlo k žiadnej progresii ochorenia
NR = nedosiahlo sa

Objektívne odpovede sa pozorovali bez ohľadu na stav mutácie BRAF alebo RAS.

Iné ako kolorektálne karcinómy

KEYNOTE-158: Otvorená štúdia u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým MSI-H alebo dMMR endometriálnym karcinómom, karcinómom žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu, ktorí boli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu sa skúmala u 355 pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými MSI-H alebo dMMR solídnymi nádormi inými ako CRC zahrnutých v multicentrickej, nerandomizovanej, otvorenej štúdií fázy II (KEYNOTE-158), ktorá zahŕňala pacientov s endometriálnym karcinómom, karcinómom žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu. Stav MSI alebo MMR v nádore bol stanovený prospektívne s použitím PCR alebo IHC, v uvedenom poradí.

Pacienti dostávali pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne až do neakceptovateľnej toxicity alebo do progresie ochorenia. Klinicky stabilizovaným pacientom s počiatočným dôkazom progresie ochorenia sa umožnilo zotrvať v liečbe až dovtedy, kým sa nepotvrdila progresia ochorenia. Pacienti bez progresie ochorenia boli liečení až po dobu 24 mesiacov (až do 35 cyklov). Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov počas prvého roku, následne každých 12 týždňov.

Východiskové charakteristiky medzi 83 pacientmi s endometriálnym karcinómom boli: medián veku 64 rokov (rozsah: 42 až 86), 46 % vo veku 65 rokov alebo starší; 84 % bielej, 6 % ázijskej a 4 % čiernej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (46 %) a 1 (54 %). Deväťdesiatosem percent pacientov malo ochorenie M1 a 2 % mali ochorenie M0. Štyridsaťsedem percent pacientov dostávalo 2 alebo viac predchádzajúcich línii liečby.

Východiskové charakteristiky medzi 51 pacientmi s karcinómom žalúdka boli: medián veku 67 rokov (rozsah: 41 až 89), 57 % vo veku 65 rokov alebo starší; 65 % mužov; 63 % bielej, 28 % ázijskej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (45 %) a 1 (55 %). Všetci pacienti mali ochorenie M1. Štyridsaťpäť percent pacientov dostávalo 2 alebo viac predchádzajúcich línii liečby.

Východiskové charakteristiky medzi 27 pacientmi s karcinómom tenkého čreva boli: medián veku 58 rokov (rozsah: 21 až 77), 33 % vo veku 65 rokov alebo starší; 63 % mužov; 81 % bielej, 11 % ázijskej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (56 %) a 1 (44 %). Deväťdesiatšesť percent pacientov malo ochorenie M1 a 4 % mali ochorenie M0. Tridsaťsedem percent pacientov dostávalo 2 alebo viac predchádzajúcich línii liečby. Histológia nádoru bola u všetkých pacientov adenokarcinóm.

Východiskové charakteristiky medzi 22 pacientmi s karcinómom biliárneho traktu boli: medián veku 61 rokov (rozsah: 40 až 77), 41 % vo veku 65 rokov alebo starší; 73 % mužov; 91 % bielej, 9 %

ázijskej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (45 %) a 1 (55 %); 82 % malo ochorenie M1 a 18 % malo ochorenie M0. Štyridsaťjeden percent pacientov dostávalo 2 alebo viac predchádzajúcich línií liečby.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR posúdená BICR s použitím RECIST 1.1. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali dĺžku trvania odpovede, PFS a OS. Medián času sledovania v mesiacoch bol 21,9 (rozsah: 1,5 až 64,0) pre endometriálny karcinóm, 13,9 (rozsah: 1,1 až 66,9) pre karcinóm žalúdka, 29,1 (4,2 až 67,7) pre karcinóm tenkého čreva a 19,4 (rozsah: 1,1 až 60,8) pre karcinóm biliárneho traktu. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 42.

Tabuľka 42: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-158

Cieľový ukazovateľ	Endometriálny karcinóm n = 83	Karcinóm žalúdka n = 51	Karcinóm tenkého čreva n = 27	Karcinóm biliárneho traktu n = 22
Miera objektívnej odpovede*				
ORR % (95 % IS)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
Úplná odpoveď	16 %	14 %	15 %	14 %
Čiastočná odpoveď	35 %	24 %	41 %	27 %
Dĺžka trvania odpovede*				
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [#]	85 %	90 %	93 %	89 %
% s trvaním ≥ 36 mesiacov [#]	60 %	81 %	73 %	42 %

* Na základe pacientov s najlepšou objektívnou odpoveďou ako potvrdenou úplnou alebo čiastočnou odpoveďou

[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

+ Znamená, že do času posledného hodnotenia ochorenia nedošlo k žiadnej progresii ochorenia

NR = nedosiahlo sa

Ezofágový karcinóm

KEYNOTE-590: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s ezofágovým karcinómom, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií KEYNOTE-590 u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým ezofágovým karcinómom alebo karcinómom GEJ (typ I podľa Siewerta). Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu alebo pacienti so známym adenokarcinómom GEJ pozitívnym na HER-2. Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie nádoru (skvamocelulárny karcinóm oproti adenokarcinóm), geografickej oblasti (Ázia oproti iná oblasť ako Ázia) a výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1).

Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg v 1. deň každého trojtýždňového cyklu v kombinácii s cisplatinou 80 mg/m² i.v. v 1. deň každého trojtýždňového cyklu až do šiestich cyklov a 5-FU 800 mg/m² i.v. denne v 1. až 5. deň každého trojtýždňového cyklu alebo podľa lokálneho štandardu pre podávanie 5-FU.
- placebo v 1. deň každého trojtýždňového cyklu v kombinácii s cisplatinou 80 mg/m² i.v. v 1. deň každého trojtýždňového cyklu až do šiestich cyklov a 5-FU 800 mg/m² i.v. denne v 1. až 5. deň každého trojtýždňového cyklu alebo podľa lokálneho štandardu pre podávanie 5-FU.

Liečba pembrolizumabom alebo chemoterapiou pokračovala až do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Pacienti randomizovaní na podávanie pembrolizumabu mali povolené pokračovať v liečbe nad rámec prvej progresie ochorenia definovanej podľa RECIST verzie 1.1, ak bol pacient klinicky stabilizovaný až kým sa prvý rádiografický dôkaz progresie ochorenia nepotvrdil minimálne o 4 týždne neskôr v rámci opakovaného zobrazovacieho vyšetrenia. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov.

Spomedzi 749 pacientov v štúdiu KEYNOTE-590 383 (51 %) malo nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 stanoveného diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Východiskové charakteristiky u týchto 383 pacientov boli: medián veku 63 rokov (rozsah: 28 až 89); 41 % vo veku 65 rokov alebo starší; 82 % mužov; 34 % bielej a 56 % ázijskej rasy; 43 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 57 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Deväťdesiattri percent pacientov malo ochorenie v štádiu M1. Histológia nádoru bola u sedemdesiatpäť percent pacientov skvamocelulárny karcinóm a 25 % malo adenokarcinóm.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS posúdené skúšajúcim podľa RECIST 1.1 pri skvamocelulárnej histológii, CPS ≥ 10 a u všetkých pacientov. V štúdiu sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS a PFS vo všetkých vopred špecifikovaných populáciách štúdie. U všetkých pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou bol v porovnaní s chemoterapiou HR pre OS 0,73 (95 % IS: 0,62 – 0,86) a HR pre PFS bol 0,65 (95 % IS: 0,55 – 0,76). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede posúdené skúšajúcim podľa RECIST 1.1. Kľúčové ukazovatele účinnosti z vopred špecifikovanej analýzy v štúdiu KEYNOTE-590 u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 , vykonanej pri mediáne času sledovania 13,5 mesiacov (rozsah: 0,5 až 32,7 mesiacov) sú zhrnuté v tabuľke 43. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS sú znázornené na obrázkoch 38 a 39.

Tabuľka 43: Výsledky účinnosti pre pembrolizumab plus chemoterapia v štúdií KEYNOTE-590 pri expresii PD-L1 (CPS ≥ 10)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab chemoterapia na báze cisplatiny 5-FU n = 186	Štandardná liečba* n = 197
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Medián v mesiacoch [†] (95 % IS)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,62 (0,49; 0,78)	
Hodnota p [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Medián v mesiacoch [†] (95 % IS)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,51 (0,41; 0,65)	
Hodnota p [§]	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede [¶]		
ORR [§] % (95 % IS)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Úplná odpoveď	5,9 %	2,5 %
Čiastočná odpoveď	45,2 %	24,4 %
Hodnota p [#]	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede ^{¶, b}		
Medián v mesiacoch (rozsah)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov [†]	80,2 %	47,7 %
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [†]	43,7 %	23,2 %
% s trvaním ≥ 18 mesiacov [†]	33,4 %	10,4 %

* Cisplatina a 5-FU

[†] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

[‡] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[§] Jednostranná hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Ázia oproti „zvyšok sveta“) a histológie nádoru (adenokarcinóm oproti skvamocelulárny karcinóm) a výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1)

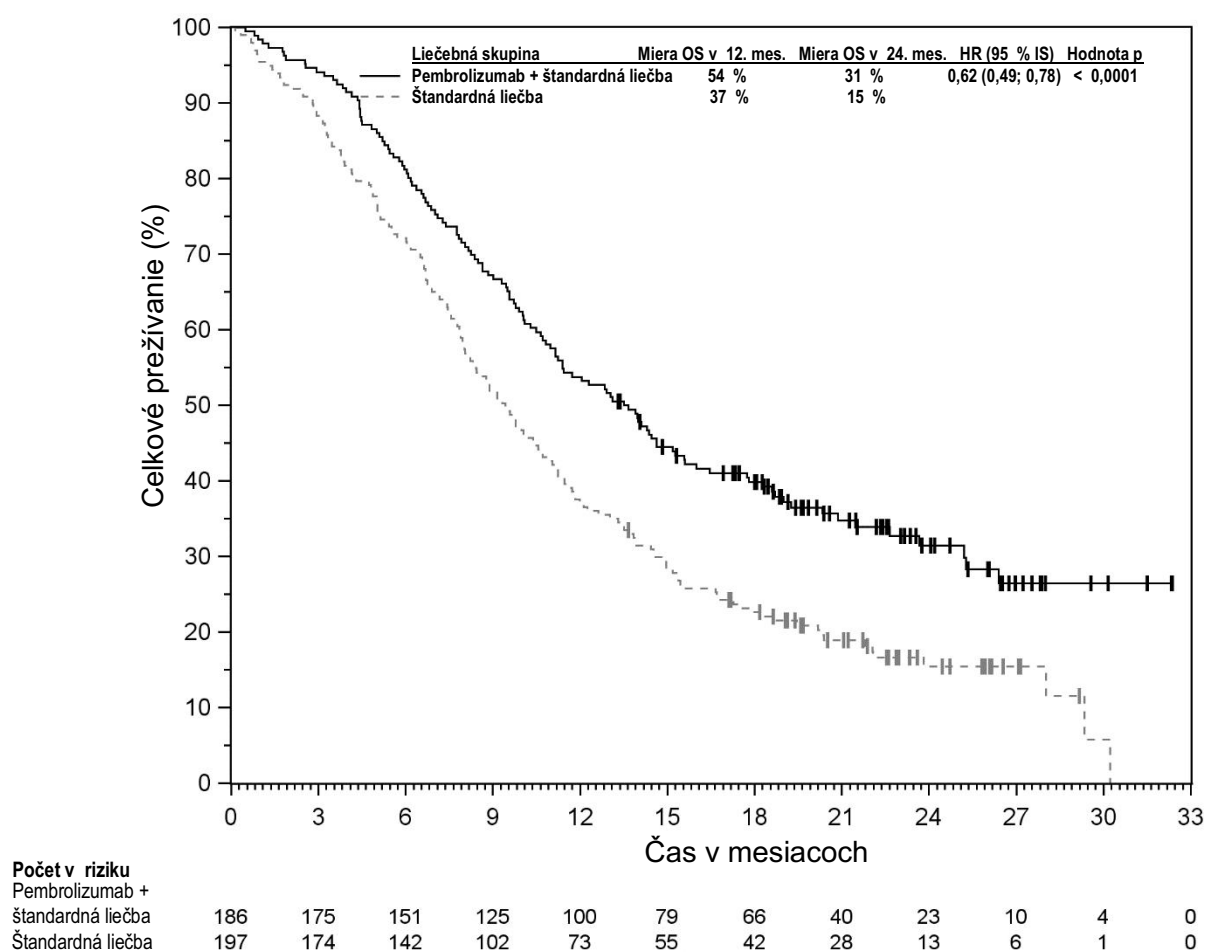
[¶] Posúdené skúšajúcim s použitím RECIST 1.1

[#] Jednostranná hodnota p pre účely testovania. H0: rozdiel v % = 0 oproti H1: rozdiel v % > 0

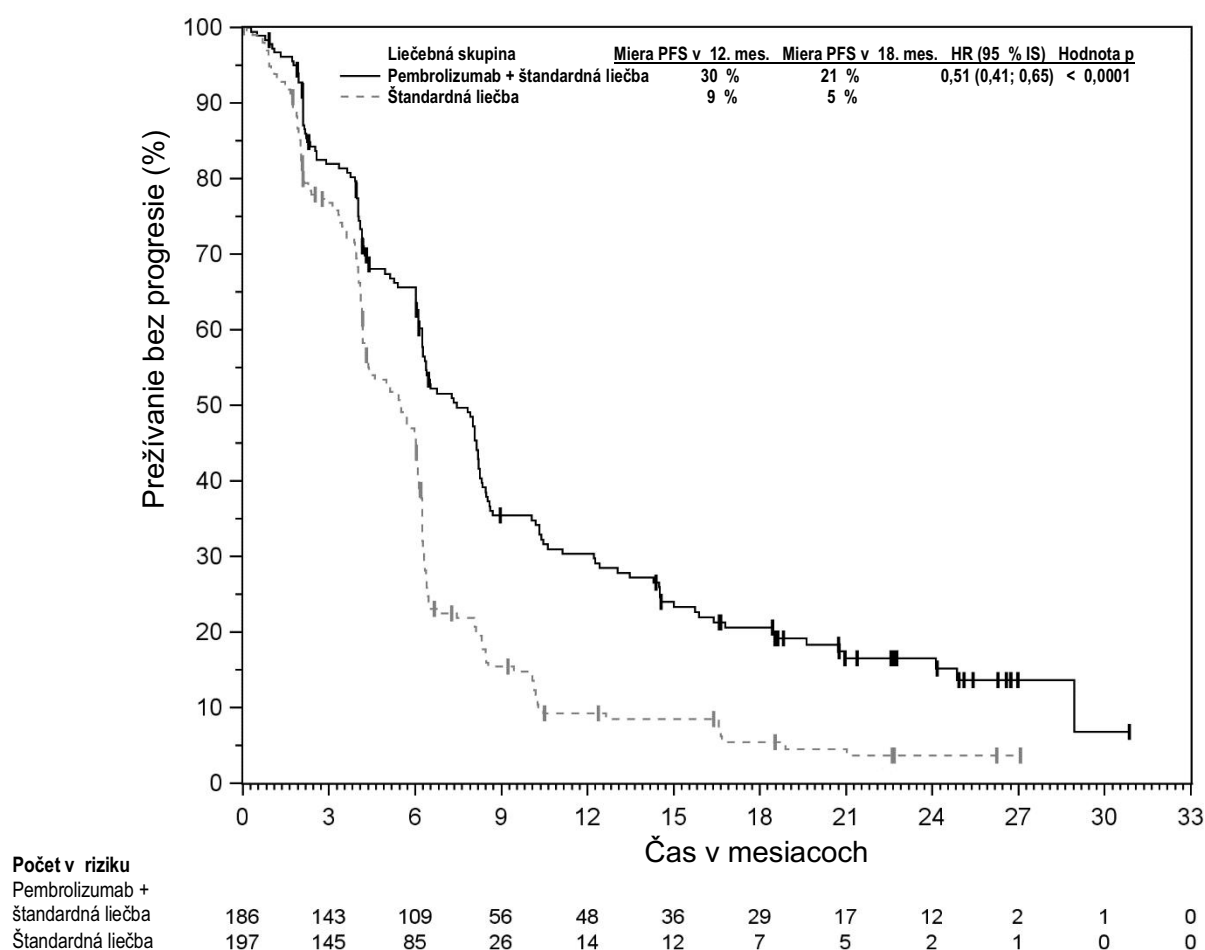
^b Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

V štúdií KEYNOTE-590 bolo zaradených celkovo 32 pacientov vo veku ≥ 75 rokov s PD-L1 CPS ≥ 10 (18 v skupine s kombinovanou liečbou s pembrolizumabom a 14 v kontrolnej skupine). Údaje týkajúce sa účinnosti pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou sú v tejto populácii pacientov príliš obmedzené.

Obrázok 38: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-590 pri expresii PD-L1 (CPS ≥ 10)



Obrázok 39: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-590 pri expresii PD-L1 (CPS ≥ 10)



Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka

KEYNOTE-522: Kontrolovaná štúdia neoadjuvantnej a adjuvantnej liečby u pacientov s lokálne pokročilým, zápalovým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantnej liečby a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantnej liečby po chirurgickom zákroku sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-522. Ak bola indikovaná, pacienti podstupovali pred adjuvantnou liečbou pembrolizumabom alebo podávaním placeba alebo súbežne s nimi adjuvantnú rádioterapiu. Kľúčové kritériá pre zaradenie do tejto štúdie boli lokálne pokročilý, zápalový TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie (veľkosť nádoru > 1 cm ale ≤ 2 cm v priemere s nodálnym postihnutím alebo veľkosť nádoru > 2 cm v priemere bez ohľadu na nodálne postihnutie), bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu uzlín (pozitívny oproti negatívny), veľkosti nádoru (T1/T2 oproti T3/T4) a karboplatiny ako voľby (dávkovanie každé 3 týždne oproti týždenne). Pacienti boli randomizovaní (2:1) na podávanie buď pembrolizumabu alebo placeba prostredníctvom intravenózneho infúzie:

- Štyri cykly neoadjuvantnej liečby pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo placeba v 1. deň cyklov 1 – 4 liečebného režimu v kombinácii s:
 - Karboplatina

- AUC 5 mg/ml/min každé 3 týždne v 1. deň cyklov 1 – 4 liečebného režimu **alebo** AUC 1,5 mg/ml/min každý týždeň v 1., 8. a 15. deň cyklov 1 – 4 liečebného režimu **a**
 - Paklitaxel 80 mg/m² každý týždeň v 1., 8. a 15. deň cyklov 1 – 4 liečebného režimu
 - Nasledované štyrmi dodatočnými cyklami neoadjuvantnej liečby pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo placebo v 1. deň cyklov 5 – 8 liečebného režimu v kombinácii s:
 - Doxorubicín 60 mg/m² **alebo** epirubicín 90 mg/m² každé 3 týždne v 1. deň cyklov 5 – 8 liečebného režimu **a**
 - Cyklofosfamid 600 mg/m² každé 3 týždne v 1. deň cyklov 5 – 8 liečebného režimu
 - Po chirurgickom zákroku sa podávalo 9 cyklov adjuvantnej liečby pembrolizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo placebo.

Liečba pembrolizumabom alebo podávanie placebo pokračovali až do absolvovania liečby (17 cyklov), do progresie ochorenia, ktorá vylučovala definitívny chirurgický zákrok, do rekurencie ochorenia v adjuvantnej fáze alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 1 174 pacientov. Charakteristiky študovanej populácie boli: medián veku 49 rokov (rozsah: 22 až 80); 11 % vo veku 65 rokov alebo starší; 99,9 % žien; 64 % bielej, 20 % ázijskej, 5 % čiernej a 2 % americkej indiánskej alebo aljašskej domorodej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (87 %) a výkonnostný stav podľa ECOG 1 (13 %); 56 % bolo v premenopauzálnom stave a 44 % bolo v postmenopauzálnom stave; 7 % predstavovalo primárny nádor I (T1), 68 % T2, 19 % T3 a 7 % T4; 49 % predstavovalo nodálne postihnutie 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 a 0,2 % N3; 1,4 % pacientov malo zápalový karcinóm prsníka; 75 % pacientov bolo v celkovom štádiu II a 25 % bolo v štádiu III.

Duálnymi primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli miera pCR a EFS. pCR bola definovaná ako absencia invazívneho karcinómu v prsníku a lymfatických uzlinách (ypT0/Tis ypN0) a bola posudzovaná zaslepeným lokálnym patológom v čase definitívneho chirurgického zákroku. EFS bolo definované ako čas od randomizácie do prvého výskytu ktorejkoľvek z nasledujúcich udalostí: progresia ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok, lokálna alebo vzdialená rekurencia, druhá primárna malignita alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS.

V štúdiu sa v jej vopred špecifikovanej primárnej analýze (n = 602) preukázalo štatisticky významné zlepšenie rozdielu miery pCR, miera pCR v skupine s pembrolizumabom bola 64,8 % (95 % IS: 59,9 %; 69,5 %) a v skupine s placebom bola 51,2 % (95 % IS: 44,1 %; 58,3 %), s rozdielom liečby 13,6 % (95 % IS: 5,4 %; 21,8 %; hodnota p 0,00055). V štúdiu sa v jej vopred špecifikovanej predbežnej analýze tiež preukázalo štatisticky významné zlepšenie EFS (medián času sledovania pre všetkých pacientov 37,8 mesiacov (rozsah: 2,7 – 48,0 mesiacov), HR = 0,63 (95 % IS: 0,48; 0,82; hodnota p 0,00031)). Pri mediáne času sledovania pre všetkých pacientov 73,1 mesiacov (rozsah: 2,7 – 83,9 mesiacov) sa v štúdiu tiež preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS.

Výsledky hlásené z vopred špecifikovanej finálnej analýzy pCR (n = 1 002) a kľúčové ukazovatele účinnosti z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy EFS a OS pri mediáne času sledovania pre všetkých pacientov 73,1 mesiacov (rozsah: 2,7 – 83,9 mesiacov) sú zhrnuté v tabuľke 44. Kaplanove-Meierove krivky EFS a OS sú znázornené na obrázkoch 40 a 41.

Tabuľka 44: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-522

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab s chemoterapiou/pembrolizumab	Placebo s chemoterapiou/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n = 669	n = 333
Počet pacientov s pCR	428	182
Miera pCR (%) (95 % IS)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Odhad rozdielu liečby (%) (95 % IS) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
Hodnota p [‡]	0,00221	
EFS	n = 784	n = 390
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	123 (15,7 %)	93 (23,8 %)
Pomer rizika (95 % IS) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^p	n = 784	n = 390
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Pomer rizika (95 % IS) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
Hodnota p [#]	0,00150	

* Na základe vopred špecifikovanej finálnej analýzy pCR (v porovnaní s hladinou významnosti 0,0028)

[†] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa nodálneho stavu, veľkosti nádoru a karboplatiny ako voľby

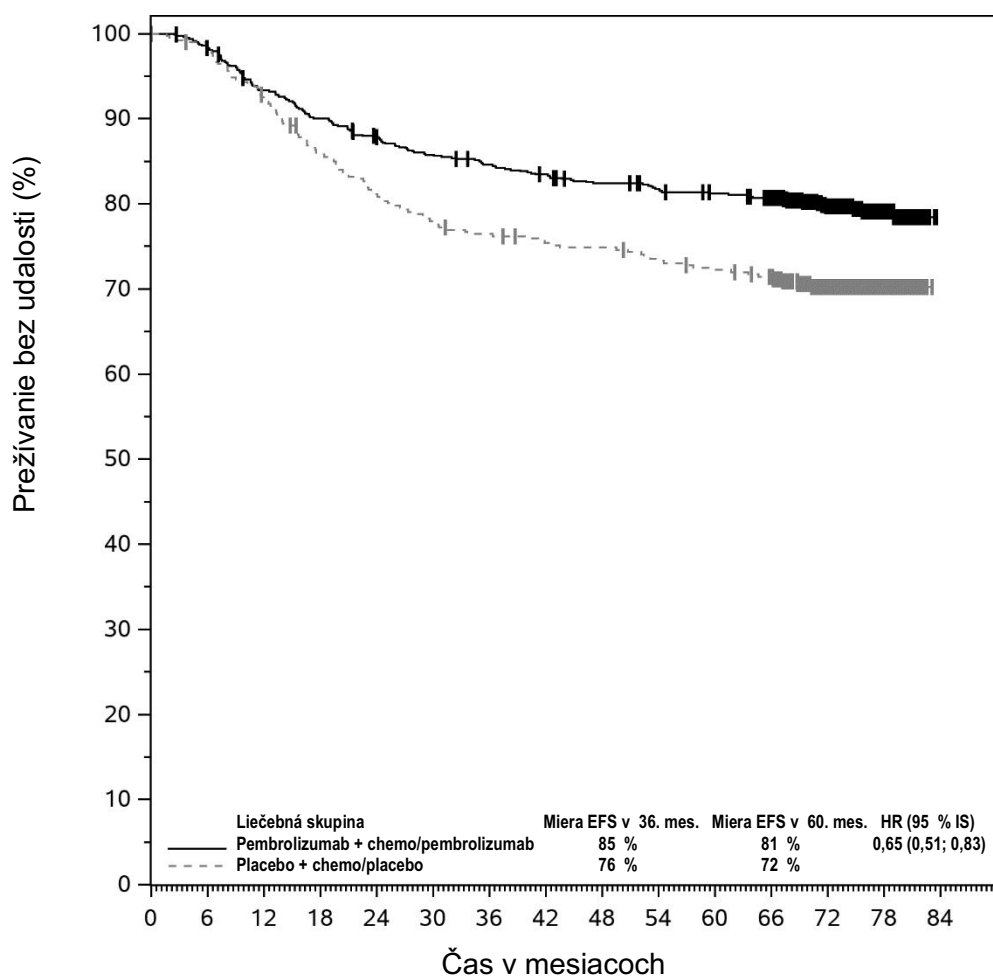
[‡] Jednostranná hodnota p pre testovanie. H0: rozdiel v % = 0 oproti H1: rozdiel v % > 0

[¶] Na základe Coxovho regresného modelu s Efronovou metódou riadenia väzby, s liečbou ako kovariátom, stratifikovaného podľa nodálneho stavu, veľkosti nádoru a karboplatiny ako voľby

^p Na základe vopred špecifikovanej predbežnej analýzy OS (v porovnaní s hladinou významnosti 0,00503)

[#] Jednostranná hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaného podľa nodálneho stavu, veľkosti nádoru a karboplatiny ako voľby

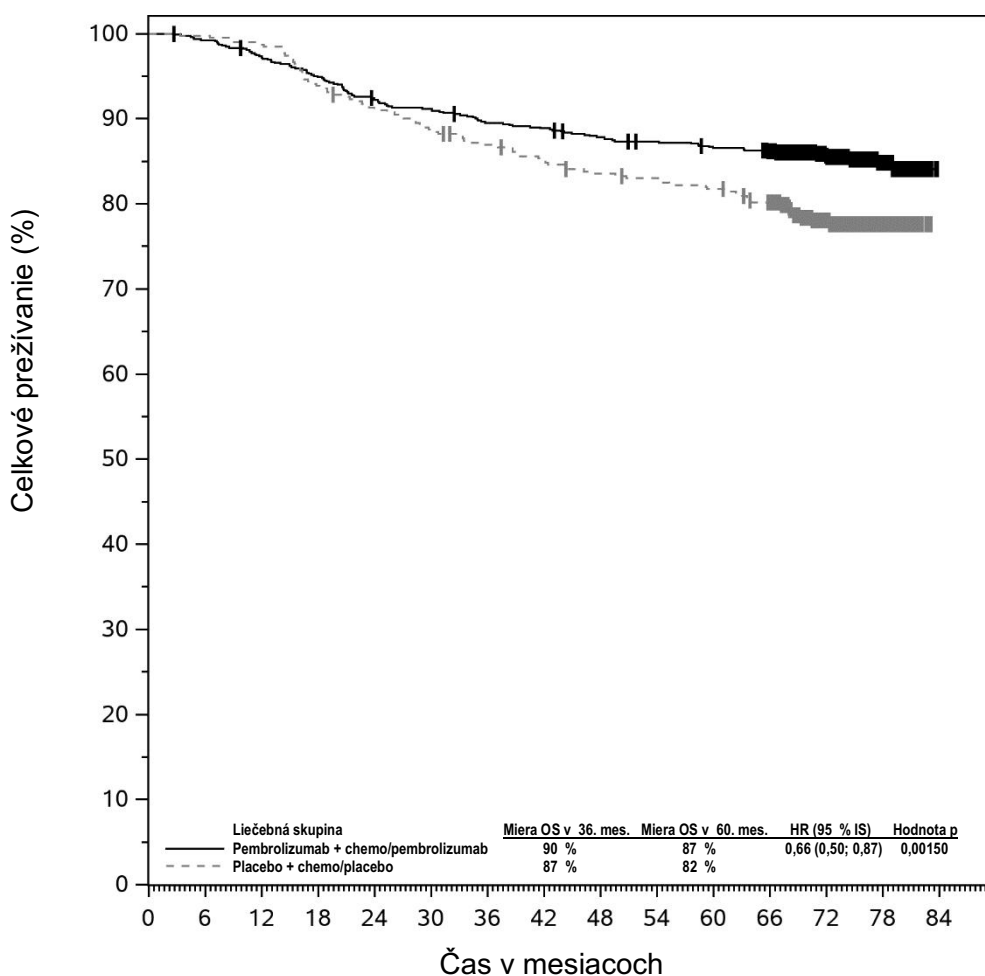
Obrázok 40: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez udalosti podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-522 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Obrázok 41: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-522 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

KEYNOTE-355: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s TNBC, ktorí neboli v minulosti liečení pre metastatické ochorenie

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s paklitaxelom, nab-paklitaxelom alebo gemcitabínom a karboplatinou sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií KEYNOTE-355. Kľúčové kritériá pre zaradenie do štúdie boli lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC, bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore, ktorý nebol v minulosti v pokročilom stave liečený chemoterapiou. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa liečby chemoterapiou (paklitaxel alebo nab-paklitaxel oproti gemcitabín a karboplatina), expresie PD-L1 v nádore (CPS ≥ 1 oproti CPS < 1) a predchádzajúcej liečby rovnakým druhom chemoterapie v neoadjuvantných podmienkach (áno oproti nie). Pacienti boli randomizovaní (2:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín s intravenóznou infúziou:

- pembrolizumab 200 mg v 1. deň každé 3 týždne v kombinácii s nab-paklitaxelom 100 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každých 28 dní alebo paklitaxelom 90 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každých 28 dní alebo gemcitabínom 1 000 mg/m² a karboplatinou AUC 2 mg/ml/min v 1. a 8. deň každých 21 dní;
- placebo v 1. deň každé 3 týždne v kombinácii s nab-paklitaxelom 100 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každých 28 dní alebo paklitaxelom 90 mg/m² v 1., 8. a 15. deň každých 28 dní alebo

gemcitabínom 1 000 mg/m² a karboplatinou AUC 2 mg/ml/min v 1. a 8. deň každých 21 dní.

Liečba pembrolizumabom alebo podávanie placebo, v oboch prípadoch v kombinácii s chemoterapiou, pokračovali až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 podľa stanovenia skúšajúceho, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie chemoterapie mohlo pokračovať podľa štandardnej liečby. Podávanie pembrolizumabu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo v 8., 16. a 24. týždni, potom každých 9 týždňov počas prvého roku a následne každých 12 týždňov.

Spomedzi 847 pacientov randomizovaných v štúdiu KEYNOTE-355 636 (75 %) malo nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 a 323 (38 %) malo expresiu PD-L1 v nádore s CPS ≥ 10 na základe stanovenia diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Východiskové charakteristiky u týchto 323 pacientov s expresiou PD-L1 v nádore s CPS ≥ 10 zahŕňali: medián veku 53 rokov (rozsah: 22 až 83); 20 % vo veku 65 rokov alebo starší; 100 % žien; 69 % bielej, 20 % ázijskej a 5 % čiernej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (61 %) a výkonnostný stav podľa ECOG 1 (39 %); 67 % bolo v postmenopauzálnom stave; 3 % mali v anamnéze metastázy v mozgu a 20 % malo obdobie bez ochorenia v trvaní < 12 mesiacov.

Duálnymi primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS posúdené BICR s použitím RECIST 1.1 a OS. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. V štúdiu sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS v jeho vopred špecifikovanej predbežnej analýze (HR 0,65; 95 % IS: 0,49; 0,86; hodnota p 0,0012) a OS vo finálnej analýze u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore s CPS ≥ 10 randomizovaných do skupiny s pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so skupinou s placebom v kombinácii s chemoterapiou. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 45 a Kaplanove-Meierove krivky PFS a OS na základe finálnej analýzy s mediánom času sledovania 20,2 mesiacov (rozsah: 0,3 až 53,1 mesiacov) u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore s CPS ≥ 10 sú znázornené na obrázkoch 42 a 43.

Tabuľka 45: Výsledky účinnosti u pacientov s CPS ≥ 10 v štúdií KEYNOTE-355

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab s chemoterapiou* n = 220	Placebo s chemoterapiou* n = 103
PFS[†]		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	144 (65 %)	81 (79 %)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,66 (0,50; 0,88)	
Hodnota p [§]	0,0018	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	155 (70 %)	84 (82 %)
Pomer rizika [‡] (95 % IS)	0,73 (0,55; 0,95)	
Hodnota p [¶]	0,0093	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Miera objektívnej odpovede[†]		
ORR % (95 % IS)	53 % (46, 59)	41 % (31, 51)
Úplná odpoveď	17 %	14 %
Čiastočná odpoveď	35 %	27 %
Dĺžka trvania odpovede[†]		
Medián v mesiacoch (rozsah)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov [#]	82 %	60 %
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [#]	56 %	38 %

* Chemoterapia: paklitaxel, nab-paklitaxel alebo gemcitabín a karboplatina

[†] Posúdené BICR s použitím RECIST 1.1

[‡] Na základe Coxovho regresného modelu s Efronovou metódou riadenia väzby, s liečbou ako kovariátom, stratifikovaného podľa chemoterapie v štúdií (taxán oproti gemcitabín a karboplatina) a predchádzajúcej liečby rovnakým druhom chemoterapie v neoadjuvantných podmienkach (áno oproti nie).

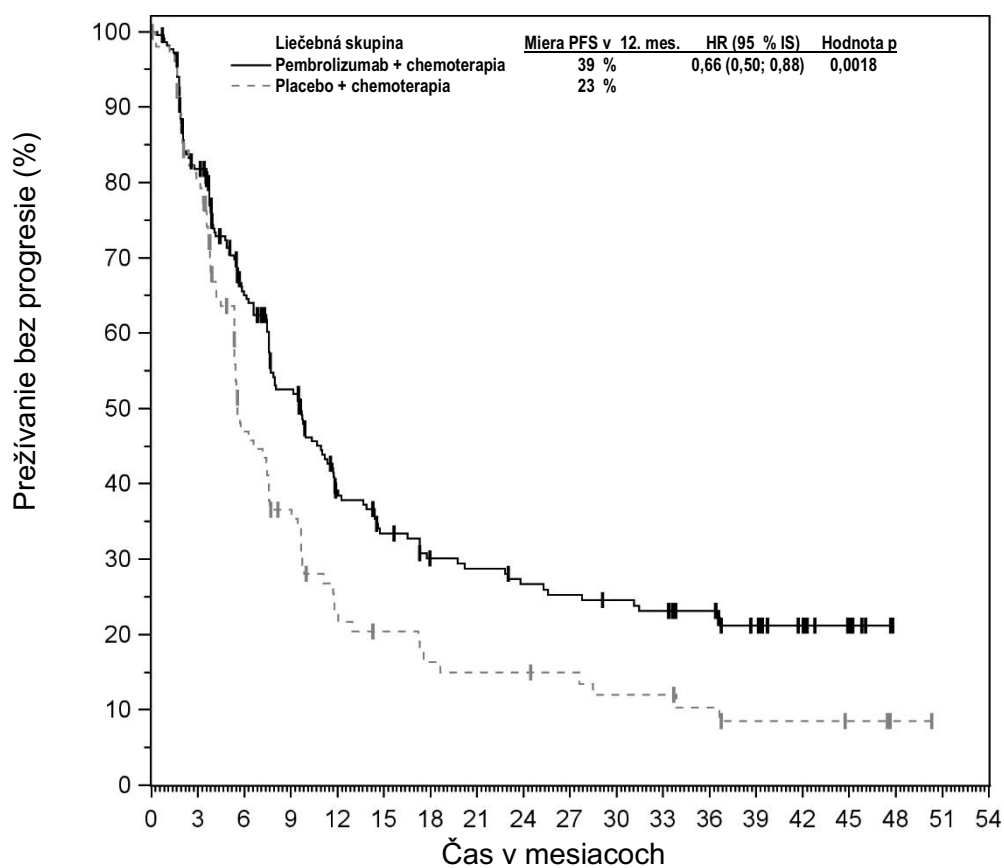
[§] Nominálna hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaná podľa chemoterapie v štúdií (taxán oproti gemcitabín a karboplatina) a predchádzajúcej liečby rovnakým druhom chemoterapie v neoadjuvantných podmienkach (áno oproti nie). Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze PFS (medián času sledovania 19,2 mesiacov) sa pre PFS pri porovnávaní kombinácie pembrolizumab/chemoterapia s kombináciou placebo/chemoterapia dosiahla štatisticky významná superiorita s hodnotou p 0,0012

[¶] Jednostranná hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaná podľa chemoterapie v štúdií (taxán oproti gemcitabín a karboplatina) a predchádzajúcej liečby rovnakým druhom chemoterapie v neoadjuvantných podmienkach (áno oproti nie). Výsledky OS dosiahli vopred špecifikovanú hranicu účinnosti 0,0113 pre štatistickú významnosť

[#] Z metódy product-limit (Kaplanova-Meierova metóda) pre cenzurované údaje

+ Znamená, že do času posledného hodnotenia ochorenia nedošlo k žiadnej progresii ochorenia

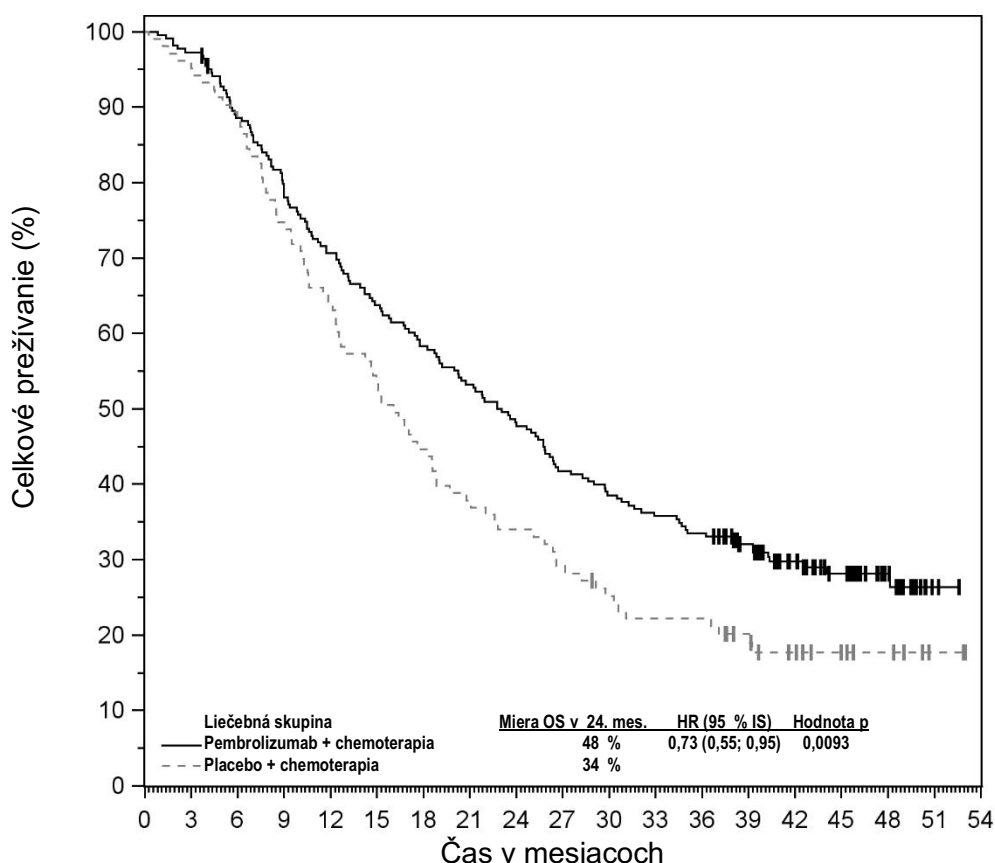
Obrázok 42: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-355 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 10)



Počet v riziku
Pembrolizumab + chemoterapia
Placebo + chemoterapia

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

Obrázok 43: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-355 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 10)



Počet v riziku

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

Endometriálny karcinóm

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s primárnym pokročilým alebo rekurentným EC

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou sa skúmala v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-868 (NRG-GY018) u 810 pacientov s pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom vrátane pacientov s dMMR a pMMR (mismatch repair proficient [účinná oprava chybné spárovaných báz]) nádormi. Pacienti nedostávali predchádzajúcu systémovú liečbu alebo v minulosti dostávali chemoterapiu v adjuvantných podmienkach. Pacienti, ktorí v minulosti dostávali adjuvantnú chemoterapiu, boli vhodní na zaradenie do štúdie, ak ich interval bez liečby chemoterapiou trval minimálne 12 mesiacov. Zo štúdie boli vyradení pacienti s endometriálnym sarkómom vrátane karcinosarkómu alebo pacienti, ktorí mali aktívne autoimunitné ochorenie alebo zdravotný stav, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu MMR, výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1 oproti 2) a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne, paklitaxel 175 mg/m² a karboplatina AUC 5 mg/ml/min počas 6 cyklov, nasledovaných pembrolizumabom 400 mg každých 6 týždňov po dobu až 14 cyklov.
- Placebo každé 3 týždne, paklitaxel 175 mg/m² a karboplatina AUC 5 mg/ml/min počas 6 cyklov, nasledovaných placebom každých 6 týždňov po dobu až 14 cyklov.

Všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň každého liečebného cyklu. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 20 cyklov (približne až 24 mesiacov). Pacienti s merateľným ochorením, ktorí mali stabilizované ochorenie alebo vykazovali čiastočnú odpoveď na základe definície podľa RECIST po absolvovaní 6. cyklu, mali povolené pokračovať v liečbe paklitaxelom a karboplatinou s pembrolizumabom alebo placebom po dobu až 10 cyklov podľa rozhodnutia skúšajúceho. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov počas prvých 9 mesiacov a následne každých 12 týždňov.

Spomedzi 810 randomizovaných pacientov malo 222 (27 %) stav nádoru dMMR a 588 (73 %) malo stav nádoru pMMR.

Charakteristiky dMMR populácie boli: medián veku 66 rokov (rozsah: 37 až 86), 55 % vo veku 65 rokov alebo starší; 79 % bielej, 9 % čiernej a 3 % ázijskej rasy; 5 % hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej príslušnosti; 64 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0, 33 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1 a 3 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 2; 61 % malo rekurentné ochorenie a 39 % malo primárne alebo perzistentné ochorenie; 5 % v minulosti dostávalo adjuvantnú chemoterapiu a 43 % v minulosti podstupovalo rádioterapiu. Histologické podtypy boli endometrioidný karcinóm (24 % 1. stupňa, 43 % 2. stupňa a 14 % 3. stupňa), bližšie nešpecifikovaný (not otherwise specified, NOS) adenokarcinóm (11 %) a iný (8 % zahŕňajúcich dediferencovaný/nediferencovaný, serózný a zmiešaný epiteliálny).

Charakteristiky pMMR populácie boli: medián veku 66 rokov (rozsah: 29 až 94), 54 % vo veku 65 rokov alebo starší; 72 % bielej, 16 % čiernej a 5 % ázijskej rasy; 6 % hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej príslušnosti; 67 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0, 30 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1 a 3 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 2; 56 % malo rekurentné ochorenie a 44 % malo primárne alebo perzistentné ochorenie; 26 % v minulosti dostávalo adjuvantnú chemoterapiu a 41 % v minulosti podstupovalo rádioterapiu. Histologické podtypy boli endometrioidný karcinóm (17 % 1. stupňa, 19 % 2. stupňa a 16 % 3. stupňa), serózný (26 %), NOS adenokarcinóm (10 %), svetlobunkový karcinóm (7 %) a iný (5 % zahŕňajúcich zmiešaný epiteliálny a dediferencovaný/nediferencovaný).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo PFS na základe hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST 1.1 v dMMR a pMMR populáciách. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali OS, ORR a dĺžku trvania odpovede v dMMR a pMMR populáciách. V štúdiu sa v dMMR aj v pMMR populácii preukázali štatisticky významné zlepšenia PFS u pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s placebom v kombinácii s chemoterapiou. Medián času sledovania v dMMR populácii bol 13,6 mesiacov (rozsah: 0,6 až 39,4 mesiacov) a v pMMR populácii 8,7 mesiacov (rozsah: 0,1 až 37,2 mesiacov). Ukazovateľ OS nebol formálne hodnotený v rámci kontroly multiplicity. Výsledky OS neboli úplné. Výsledky účinnosti podľa stavu MMR sú zhrnuté v tabuľke 46. Kaplanove-Meierove krivky PFS podľa stavu MMR sú znázornené na obrázkoch 44 a 45.

Tabuľka 46: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Cieľový ukazovateľ	dMMR populácia		pMMR populácia	
	Pembrolizumab s chemoterapiou* n = 110	Placebo s chemoterapiou* n = 112	Pembrolizumab s chemoterapiou* n = 294	Placebo s chemoterapiou* n = 294
PFS				
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Miera objektívnej odpovede				
Počet účastníkov s východiskovo merateľným ochorením	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235
ORR [¶] % (95 % IS)	78 % (68, 86)	69 % (59, 79)	61 % (55, 68)	51 % (45, 58)
Dĺžka trvania odpovede				
Medián v mesiacoch (rozsah)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Chemoterapia (paklitaxel a karboplatina)

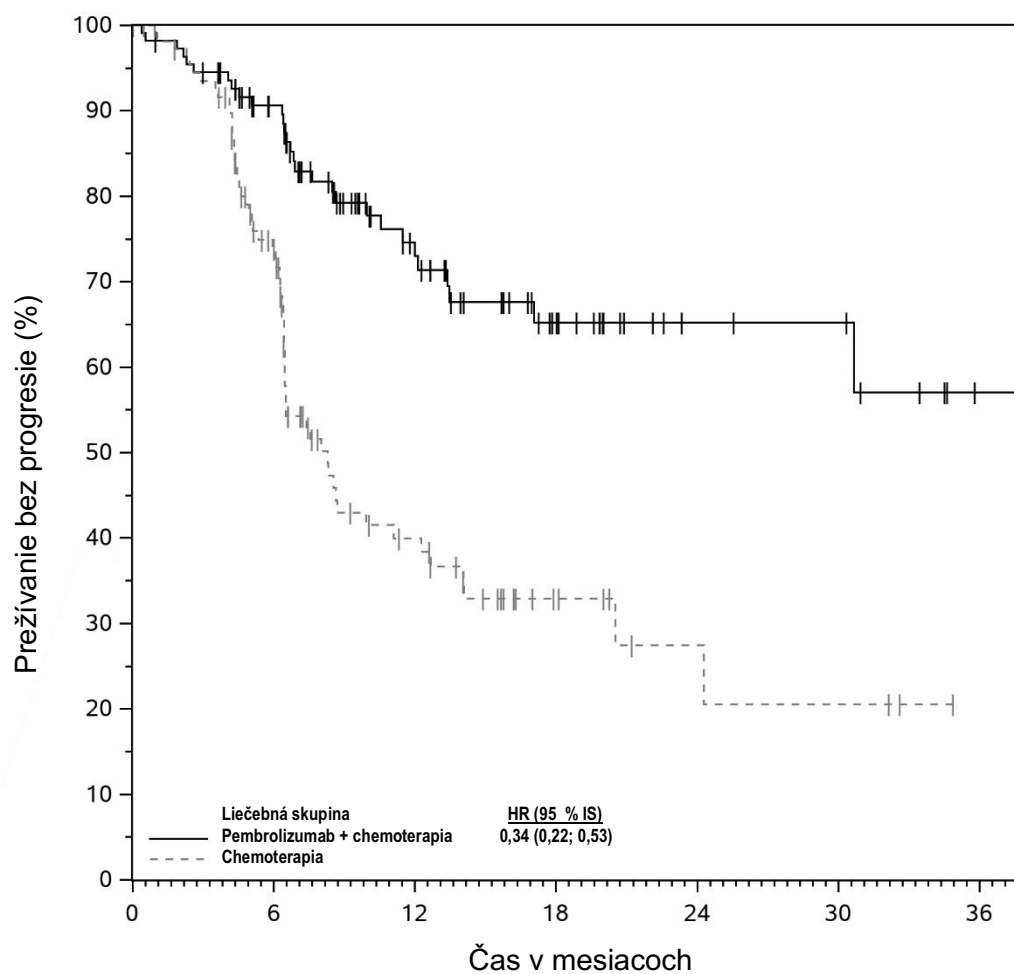
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu (v porovnaní s hranicou alfa v hodnote 0,00207 pre dMMR a 0,00116 pre pMMR)

[¶] Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

NR = nedosiahol sa

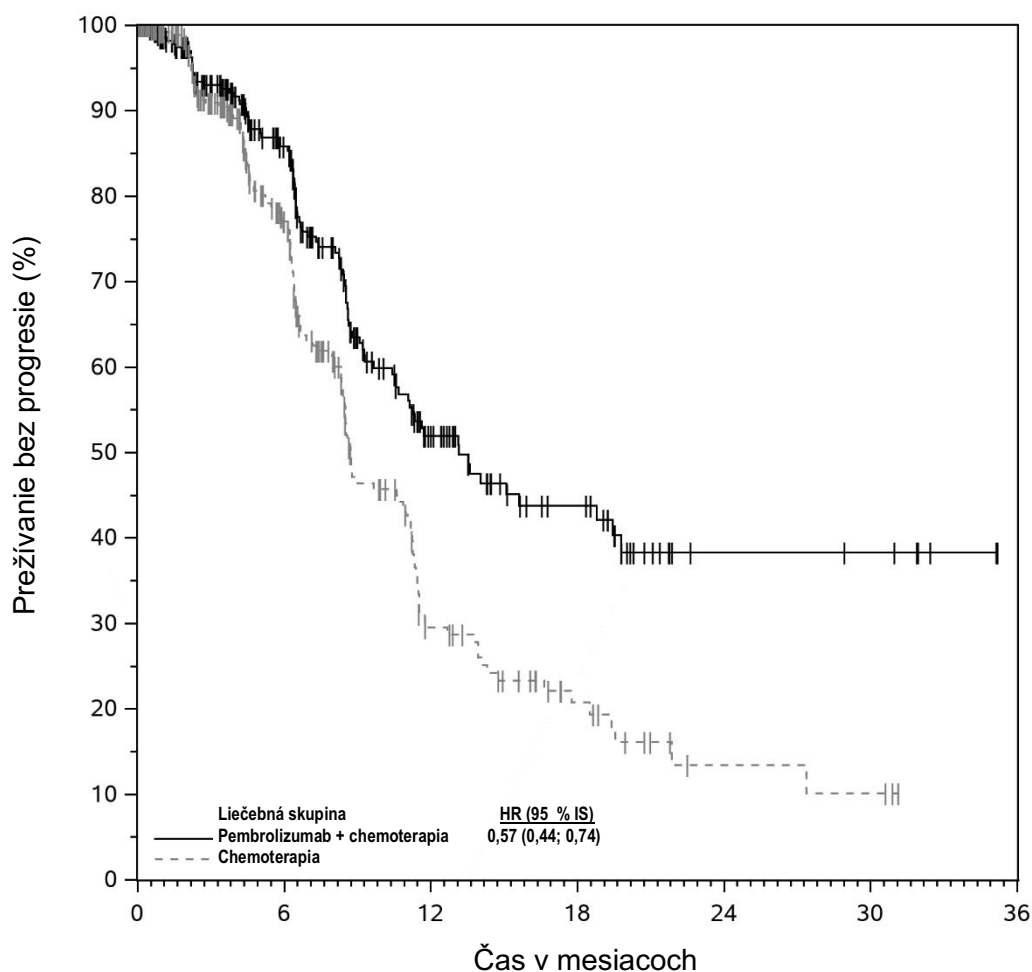
Obrázok 44: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie v dMMR populácii v štúdi KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Počet v riziku

Pembrolizumab + chemoterapia	110	85	45	24	10	9	2
Chemoterapia	112	69	25	9	4	3	0

Obrázok 45: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie v pMMR populácii v štúdi KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Počet v riziku

Pembrolizumab + chemoterapia	294	162	57	29	7	6	0
Chemoterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s pokročilým EC, ktorí boli v minulosti liečení systémovou chemoterapiou

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s lenvatinibom sa skúmala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdi KEYNOTE-775 vykonanej u pacientov s pokročilým EC, ktorí boli v minulosti liečení minimálne jedným predchádzajúcim režimom chemoterapie na báze platiny v akýchkoľvek podmienkach vrátane neoadjuvantnej a adjuvantnej liečby. Účastníci mohli dostávať celkovo až 2 liečby obsahujúce platinu, pokiaľ sa jedna podávala v podmienkach neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby. Zo štúdie boli vyradení pacienti s endometriálnym sarkómom, karcinosarkómom, už existujúcou fistulou ≥ 3 . stupňa, nekontrolovaným krvným tlakom ($> 150/90$ mmHg), významnou kardiovaskulárnou poruchou alebo udalosťou v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov alebo pacienti, ktorí mali aktívne autoimunitné ochorenie alebo zdravotný stav, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu MMR (dMMR alebo pMMR [mismatch repair proficient (účinná oprava chybyne spárovaných báz)]) s použitím validovaného IHC testu. Vrstva pMMR bola ďalej stratifikovaná podľa výkonnostného stavu podľa ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy. Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg intravenózne každé 3 týždne v kombinácii s lenvatinibom 20 mg perorálne jedenkrát denne.
- výber skúšajúceho pozostávajúci buď z doxorubicínu 60 mg/m² každé 3 týždne alebo paklitaxelu 80 mg/m² týždenne, 3 týždne liečby/1 týždeň bez liečby.

Liečba pembrolizumabom a lenvatinibom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST 1.1 na základe preverenia BICR, neakceptovateľnej toxicity alebo pre pembrolizumab maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie skúšanej liečby bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak na základe stanovenia skúšajúceho liečba predstavovala pre pacienta klinický prínos a bola znášaná. Celkovo 121/411 (29 %) pacientov liečených pembrolizumabom a lenvatinibom dostávalo nepretržitú skúšanú liečbu nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST. Medián dĺžky trvania liečby po progresii bol 2,8 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov.

Celkovo 827 pacientov bolo zaradených do štúdie a randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s lenvatinibom (n = 411) alebo doxorubicínu (n = 306), či paklitaxelu (n = 110) na základe výberu skúšajúceho. Východiskové charakteristiky u týchto pacientov boli: medián veku 65 rokov (rozsah: 30 až 86 rokov), 50 % vo veku 65 rokov alebo starší; 61 % bielej, 21 % ázijskej a 4 % čiernej rasy; výkonnostný stav podľa ECOG 0 (59 %) alebo 1 (41 %) a 84 % so stavom nádoru pMMR a 16 % so stavom nádoru dMMR. Histologické podtypy boli endometrioidný karcinóm (60 %), serózný (26 %), svetlobunkový karcinóm (6 %), zmiešaný (5 %) a iný (3 %). Všetci z týchto 827 pacientov v minulosti dostávali systémovú liečbu pre EC: 69 % malo jednu, 28 % malo dve a 3 % mali tri alebo viacero predchádzajúcich systémových terapií. 37 % pacientov dostávalo v minulosti iba neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS (posúdené BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali ORR posúdenú BICR s použitím RECIST 1.1. V štúdiu sa v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s mediánom času sledovania 11,4 mesiacov (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiacov) preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS a PFS. Vopred špecifikovaná finálna analýza OS s dodatočným sledovaním v trvaní približne 16 mesiacov od predbežnej analýzy (celkový medián času sledovania 14,7 mesiacov [rozsah: 0,3 až 43,0 mesiacov]) bola vykonaná bez upravenia s ohľadom na multiplicitu. Výsledky účinnosti podľa podskupín MMR boli v súlade s celkovými výsledkami štúdie. Výsledky PFS, ORR a dĺžky trvania odpovede v rámci predbežnej analýzy a výsledky OS v rámci finálnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 47. Kaplanove-Meierove krivky pre finálnu analýzu OS a predbežnú analýzu PFS sú znázornené na obrázkoch 46 a 47, v uvedenom poradí.

Tabuľka 47: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-775

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne lenvatinib n = 411	Chemoterapia* n = 416
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	276 (67 %)	329 (79 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,65 (0,55; 0,77)	
Hodnota p ^p	< 0,0001	
PFS^B		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	281 (68 %)	286 (69 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Pomer rizika† (95 % IS)	0,56 (0,47; 0,66)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede^B		
ORR [§] % (95 % IS)	32 % (27, 37)	15 % (11, 18)
Úplná odpoveď	7 %	3 %
Čiastočná odpoveď	25 %	12 %
Hodnota p [¶]	< 0,0001	
Dĺžka trvania odpovede^B		
Medián v mesiacoch [#] (rozsah)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicín alebo paklitaxel

† Na základe stratifikovaného Coxovho regresného modelu

^p Jednostranná nominálna hodnota p pre finálnu analýzu na základe stratifikovaného log-rank testu. V rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy OS s mediánom času sledovania 11,4 mesiacov (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiacov) sa dosiahla štatisticky významná superiorita týkajúca sa OS pri porovnávaní kombinácie pembrolizumabu a lenvatinibu s chemoterapiou (HR: 0,62 [95 % IS: 0,51; 0,75], hodnota p < 0,0001)

^B Pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze

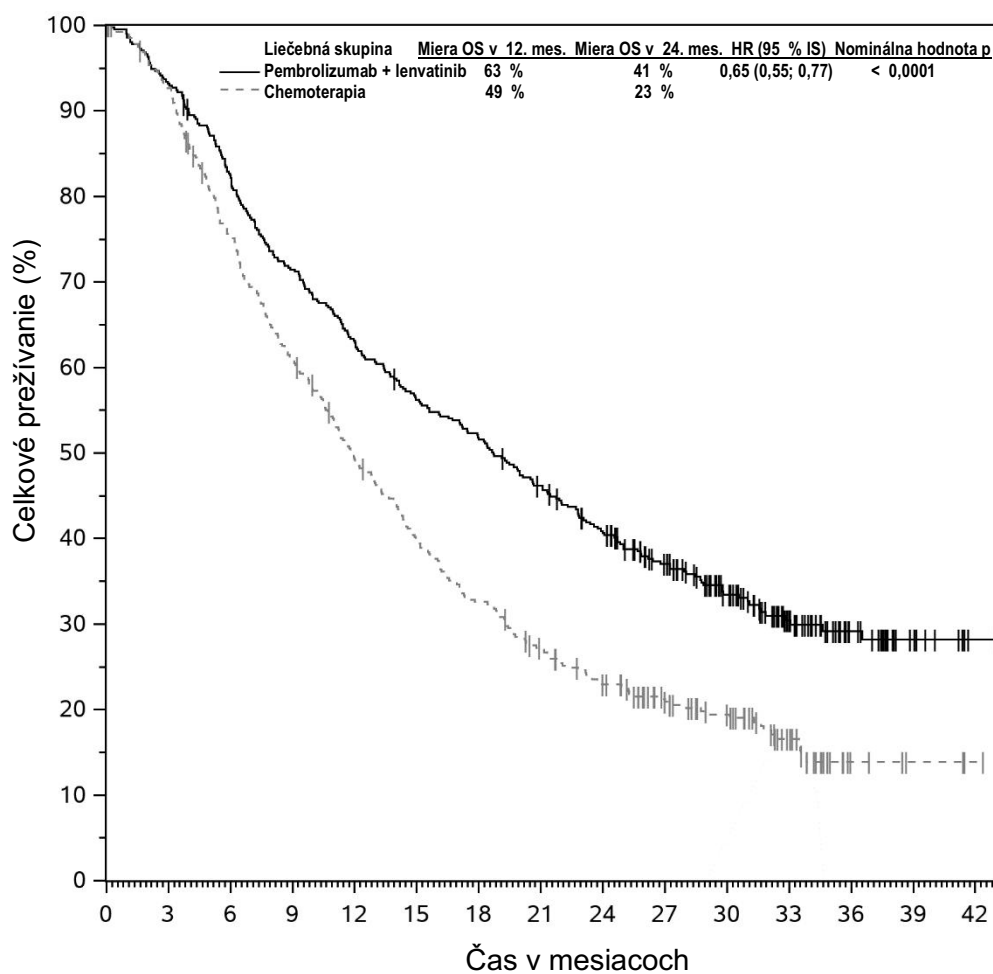
[‡] Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

[§] Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[¶] Na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa stavu MMR, výkonnostného stavu podľa ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy

[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

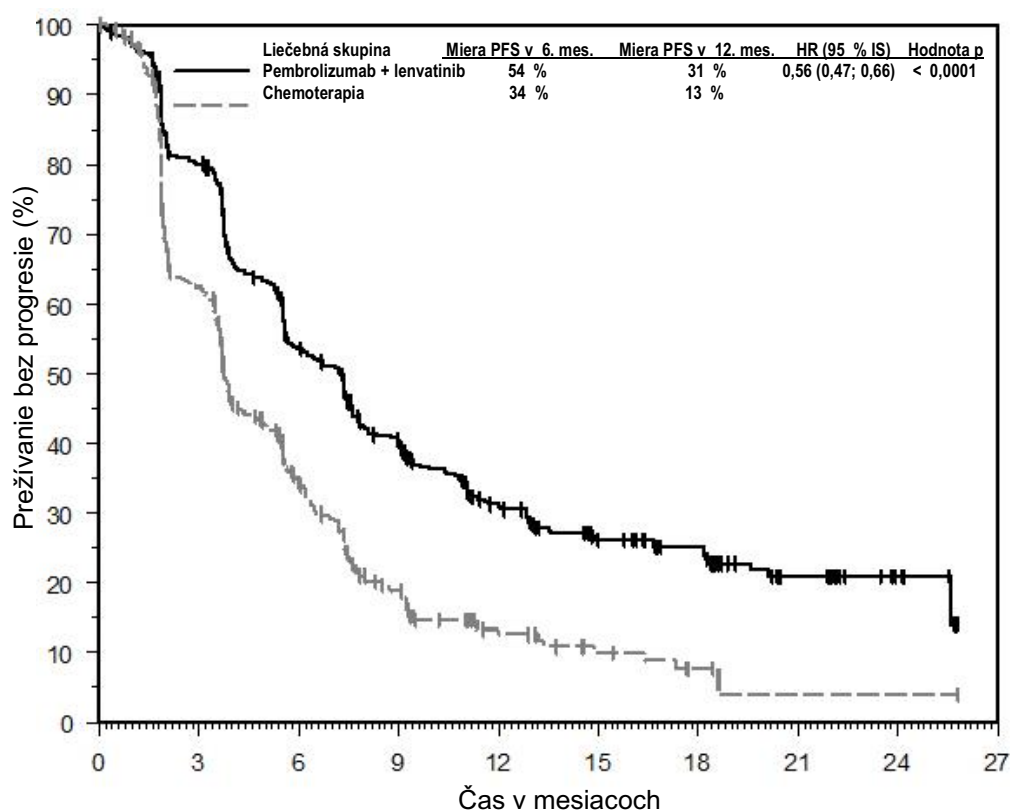
Obrázok 46: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-775 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Obrázok 47: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-775 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

Pembrolizumab + lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemoterapia:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Cervikálny karcinóm

KEYNOTE-A18: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby s CRT u pacientov s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s cisplatinou a externou lúčovou rádioterapiou (external beam radiation therapy, EBRT) nasledovanou brachyterapiou (BT) sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-A18, ktorá zahŕňala 1 060 pacientov s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom, ktorí v minulosti nepodstúpili žiadny definitívny chirurgický zákrok, ožarovanie alebo systémovú liečbu pre cervikálny karcinóm. Zaradených bolo 601 pacientov s ochorením v štádiu III – IVA (nádorové postihnutie spodnej časti vagíny s rozšírením na bočnú panvovú stenu alebo hydronefrózou/nefunkčnou obličkou alebo bez nich alebo s rozšírením do príľahlých panvových orgánov) podľa FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Medzinárodná federácia pre gynekológiu a pôrodnictvo) 2014 buď s pozitívnym alebo negatívnym postihnutím lymfatických uzlín a 459 pacientov s ochorením v štádiu IB2 – IIB (nádorové lézie > 4 cm alebo klinicky viditeľné lézie, ktoré sa rozšírili nad rámec maternice, ale nerozšírili sa na panvovú stenu alebo do spodnej tretiny vagíny) podľa FIGO 2014 s pozitívnym postihnutím lymfatických uzlín. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa plánovaného typu EBRT (rádioterapia s modulovanou intenzitou [intensity-modulated radiation therapy, IMRT] alebo volumetrická modulovaná oblúková terapia [volumetric modulated arc therapy, VMAT] oproti non-IMRT a non-VMAT), štádia v rámci skríningu cervikálneho karcinómu (štádium IB2 – IIB oproti štádiu III – IVA podľa FIGO 2014) a plánovanej celkovej dávky rádioterapie ([dávka EBRT + BT] < 70 Gy oproti ≥ 70 Gy podľa ekvivalentnej dávky [EQD2]). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z dvoch liečebných skupín:

- Pembrolizumab 200 mg i.v. každé 3 týždne (5 cyklov) súbežne s cisplatinou 40 mg/m² i.v. týždenne (5 cyklov, podľa lokálnej praxe mohla byť podaná voliteľná šiesta infúzia) a rádioterapiou (EBRT nasledovaná BT), nasledovaný pembrolizumabom 400 mg i.v. každých 6 týždňov (15 cyklov);
- Placebo i.v. každé 3 týždne (5 cyklov) súbežne s cisplatinou 40 mg/m² i.v. týždenne (5 cyklov, podľa lokálnej praxe mohla byť podaná voliteľná šiesta infúzia) a rádioterapiou (EBRT nasledovaná BT), nasledované placebom i.v. každých 6 týždňov (15 cyklov).

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 na základe hodnotenia skúšajúceho alebo do neakceptovateľnej toxicity. Hodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 12 týždňov počas prvých dvoch rokov, v treťom roku každých 24 týždňov a následne ročne.

Východiskové charakteristiky u 601 pacientov s ochorením v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 zahrnutých v štúdiu KEYNOTE-A18 boli: medián veku 51 rokov (rozsah: 22 až 87); 16 % vo veku 65 rokov alebo starší; 36 % bielej, 1 % čiernej, 34 % ázijskej rasy a 38 % hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej príslušnosti; 68 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 32 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; 93 % s CPS $\geq$ 1; 71 % malo pozitívne postihnutie panvovej lymfatickej uzliny (lymfatických uzlín) a/alebo pozitívne postihnutie para-aortálnej lymfatickej uzliny (lymfatických uzlín), 29 % nemalo pozitívne postihnutie panvovej ani para-aortálnej lymfatickej uzliny, 86 % podstúpilo IMRT alebo VMAT EBRT, 90 % dostalo $\geq$ 70 Gy (EQD2). Osemdesiatštyri percent malo skvamocelulárny karcinóm a 16 % malo neskvamóznu histológiu.

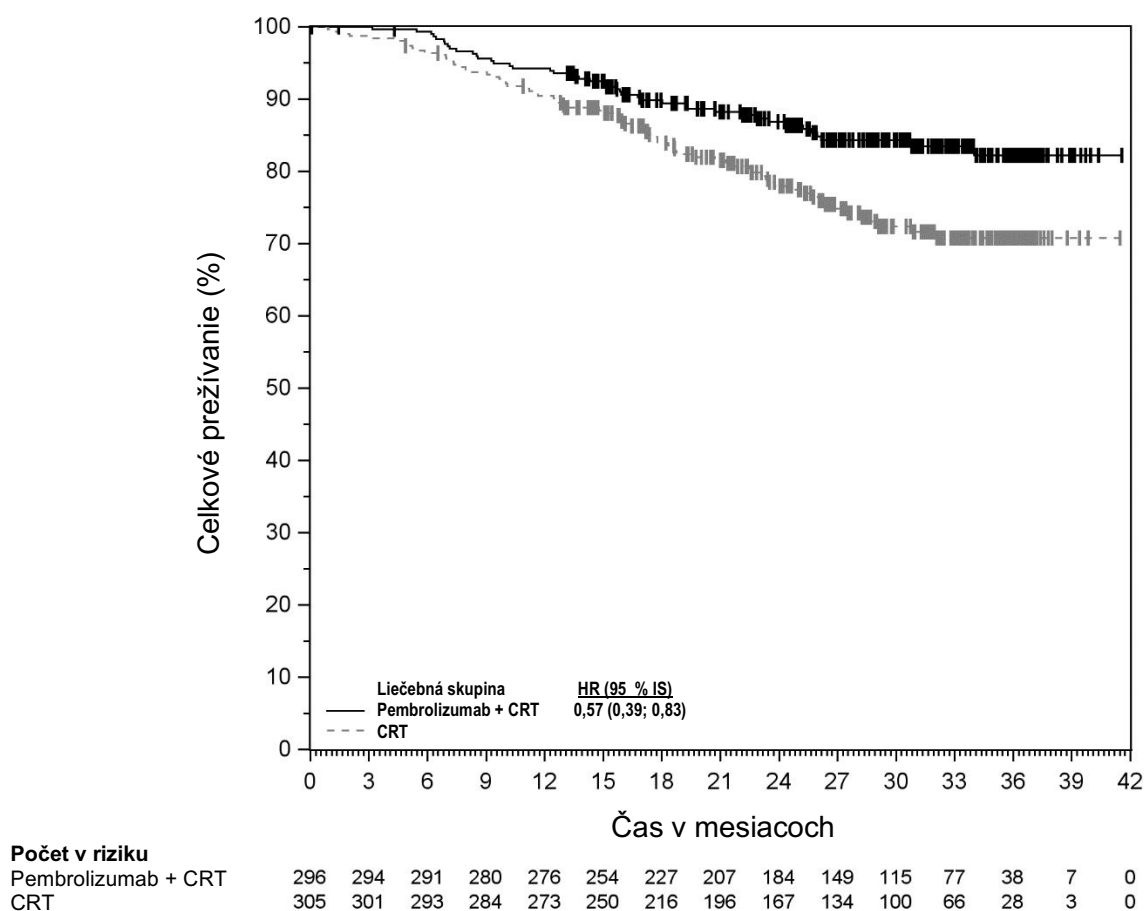
Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS (posúdené skúšajúcim podľa RECIST v1.1 alebo histopatologickým potvrdením) a OS. V štúdiu sa v celkovej populácii v rámci prvej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS [0,70 (95 % IS 0,55; 0,89; hodnota p = 0,0020)] a v rámci druhej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy štatisticky významné zlepšenie OS [0,67 (95 % IS 0,50; 0,90; hodnota p = 0,0040)] u pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu s CRT v porovnaní s placebom s CRT. Kľúčové ukazovatele účinnosti z druhej vopred špecifikovanej predbežnej analýzy u pacientov s ochorením v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 s mediánom času sledovania 26,6 mesiacov (rozsah: 0,9 až 41,7 mesiacov) sú zhrnuté v tabuľke 48. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS u pacientov s ochorením v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 na základe tejto analýzy sú znázornené na obrázkoch 48 a 49, v uvedenom poradí.

Tabuľka 48: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-A18 u pacientov s cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014

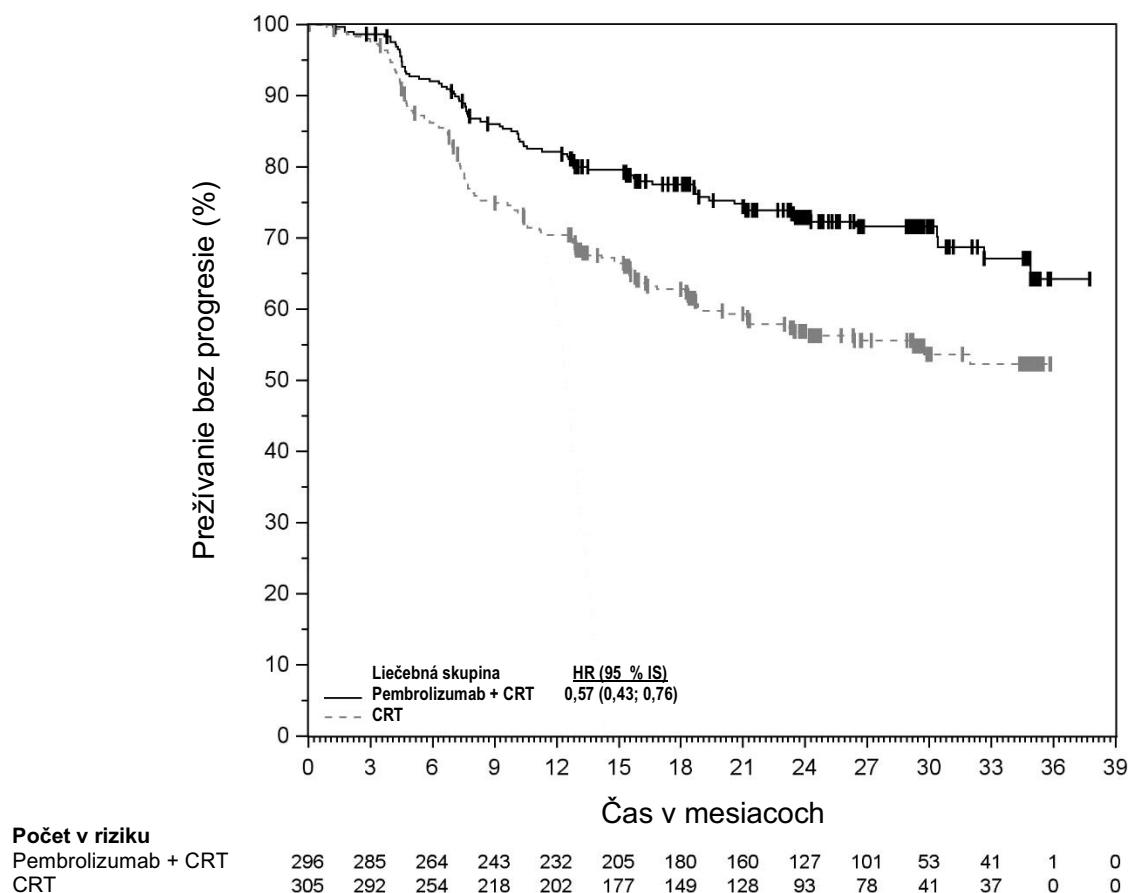
Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne a 400 mg každých 6 týždňov s CRT n = 296	Placebo s CRT n = 305
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	43 (15 %)	73 (24 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS podľa skúšajúceho		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	79 (27 %)	125 (41 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	NR (NR, NR)	NR (26,3; NR)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika
 CRT = chemorádioterapia
 NR = nedosiahol sa

Obrázok 48: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-A18 u pacientov s cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014



Obrázok 49: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-A18 u pacientov s cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014



KEYNOTE-826: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo paklitaxelom a karboplatinou, s bevacizumabom alebo bez neho, sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-826, ktorá zahŕňala 617 pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom v prvej línii, ktorí neboli liečení chemoterapiou s výnimkou jej súbežného použitia ako rádiosenzibilizačnej látky. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na stav expzie PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu metastáz pri úvodnej diagnóze, rozhodnutia skúšajúceho použiť bevacizumab a stavu PD-L1 (CPS < 1 oproti CPS 1 až < 10 oproti CPS ≥ 10). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z dvoch liečebných skupín:

- liečebná skupina 1: pembrolizumab 200 mg plus chemoterapia s bevacizumabom alebo bez neho;
- liečebná skupina 2: placebo plus chemoterapia s bevacizumabom alebo bez neho

Skúšajúci pred randomizáciou zvolil jeden z nasledujúcich štyroch liečebných režimov:

1. paklitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m²
2. paklitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. paklitaxel 175 mg/m² + karboplatina AUC 5 mg/ml/min

4. paklitaxel 175 mg/m² + karboplatina AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie. Všetky skúšané liečby sa podávali v 1. deň každého 3-týždňového liečebného cyklu. Cisplatina sa mohla podávať v 2. deň každého 3-týždňového liečebného cyklu. Možnosť použitia bevacizumabu závisela na výbere skúšajúceho pred randomizáciou. Liečba pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Podávanie pembrolizumabu bolo povolené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 9. týždni, potom každých 9 týždňov počas prvého roku a následne každých 12 týždňov.

Spomedzi 617 pacientov zahrnutých v štúdiu malo 548 pacientov (89 %) nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 na základe stanovenia diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Spomedzi týchto 548 pacientov zahrnutých v štúdiu s nádormi vykazujúcimi expresiu PD-L1 bolo 273 pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou a s bevacizumabom alebo bez neho a 275 pacientov bolo randomizovaných na podávanie placebo v kombinácii s chemoterapiou a s bevacizumabom alebo bez neho. Východiskové charakteristiky u týchto 548 pacientov boli: medián veku 51 rokov (rozsah: 22 až 82); 16 % vo veku 65 rokov alebo starší; 59 % bielej, 18 % ázijskej a 1 % čiernej rasy; 37 % hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej príslušnosti; 56 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 43 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; 63 % dostávalo ako skúšanú liečbu bevacizumab; 21 % malo adenokarcinóm a 5 % malo adenoskvamóznou histológiu; spomedzi pacientov s perzistentným alebo rekurentným ochorením so vzdialenými metastázami alebo bez nich, 39 % podstúpilo v minulosti iba chemoradiáciu a 17 % podstúpilo v minulosti chemoradiáciu plus chirurgický zákrok.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli OS a PFS posúdené skúšajúcim podľa RECIST v1.1. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli ORR a dĺžka trvania odpovede podľa RECIST v1.1, na základe hodnotenia skúšajúceho. V štúdiu sa v rámci vopred špecifikovanej predbežnej analýzy preukázali štatisticky významné zlepšenia OS (HR 0,64; 95 % IS 0,50; 0,81; hodnota $p = 0,0001$) a PFS (HR 0,62; 95 % IS 0,50; 0,77; hodnota $p < 0,0001$) u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou a s bevacizumabom alebo bez neho v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placebo v kombinácii s chemoterapiou a s bevacizumabom alebo bez neho. V štúdiu sa tiež preukázali štatisticky významné zlepšenia OS a PFS v celkovej populácii. Kľúčové ukazovatele účinnosti z finálnej analýzy s mediánom dĺžky trvania sledovania 21,3 mesiacov v štúdiu KEYNOTE-826 u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , sú zhrnuté v tabuľke 49. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS na základe finálnej analýzy sú znázornené na obrázkoch 50 a 51.

Tabuľka 49: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-826 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne plus chemoterapia* s bevacizumabom alebo bez neho n = 273	Placebo plus chemoterapia* s bevacizumabom alebo bez neho n = 275
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	153 (56 %)	201 (73 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,60 (0,49; 0,74)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	171 (63 %)	220 (80 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,58 (0,47; 0,71)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede		
ORR [¶] % (95 % IS)	69 % (63, 74)	51 % (45, 57)
Úplná odpoveď	26 %	15 %
Čiastočná odpoveď	43 %	36 %
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [#]	56	45
% s trvaním ≥ 24 mesiacov [#]	48	30

* Chemoterapia (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a karboplatina)

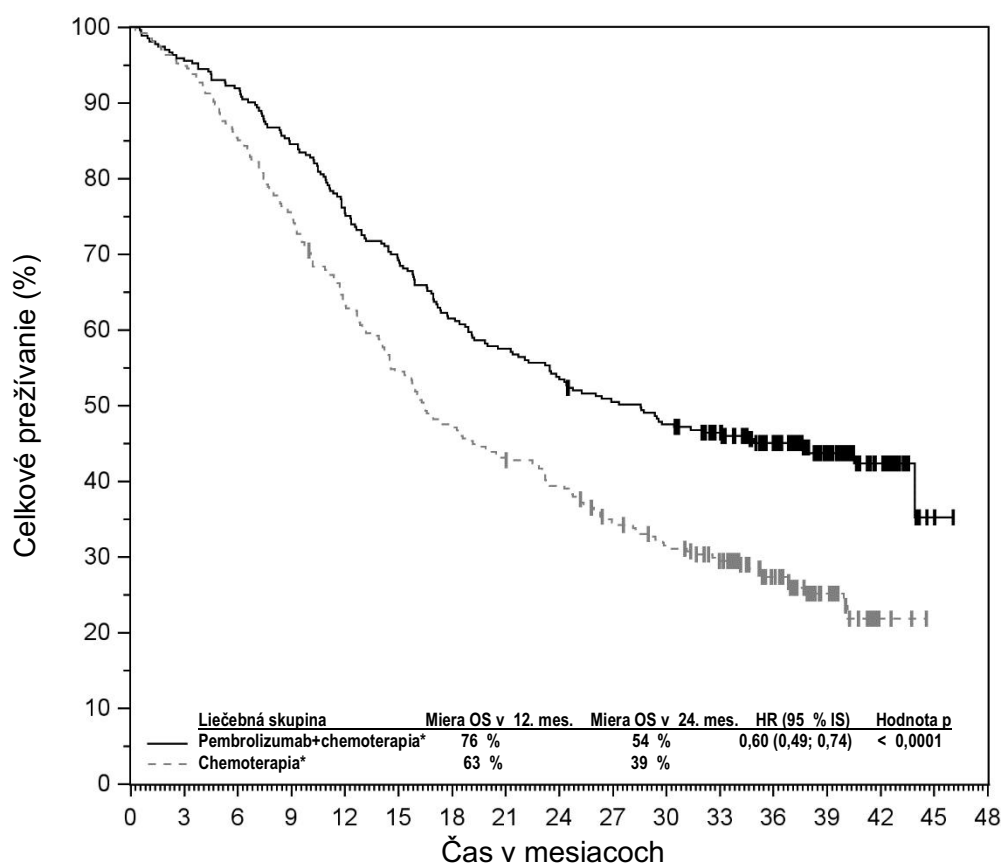
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Nominálna hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

[¶] Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[#] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 50: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-826 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)

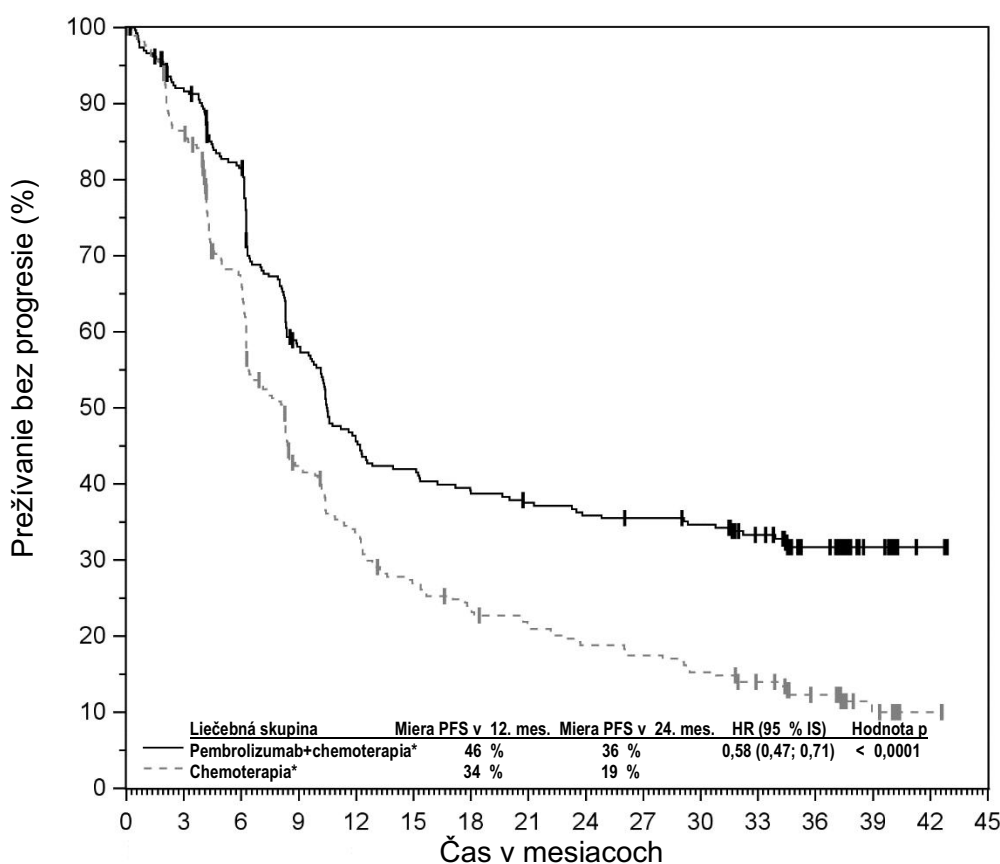


Počet v riziku

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

* Chemoterapia (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a karboplatina) s bevacizumabom alebo bez neho

Obrázok 51: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-826 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

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

* Chemoterapia (paklitaxel a cisplatina alebo paklitaxel a karboplatina) s bevacizumabom alebo bez neho

Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofágového prechodu (GEJ)

KEYNOTE-811: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, pozitívnym na HER-2, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s trastuzumabom plus chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platinu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu KEYNOTE-811, ktorá zahŕňala 698 pacientov s pokročilým adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, pozitívnym na HER-2, bez ohľadu na stav expresie PD-L1, ktorí neboli v minulosti liečení systémovou liečbou pre metastatické ochorenie. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 (CPS ≥ 1 alebo < 1), režimu chemoterapie (5-FU plus cisplatina [FP] alebo kapecitabín plus oxaliplatina [CAPOX]) a geografickej oblasti (Európa/Izrael/Severná Amerika/Austrália, Ázia alebo zvyšok sveta). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín; všetky skúšané lieky s výnimkou perorálneho kapecitabínu sa podávali vo forme intravenózneho infúzie v každom 3-týždňovom liečebnom cykle:

- pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg pri prvej infúzii a 6 mg/kg v následných cykloch, nasledované kombinovanou chemoterapiou cisplatinou 80 mg/m² po dobu až 6 cyklov a 5-FU 800 mg/m²/deň počas 5 dní (FP) alebo oxaliplatinou 130 mg/m² po dobu až 6 – 8 cyklov a kapecitabínom 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní (CAPOX) podľa výberu skúšajúceho. V 1. deň každého cyklu sa pembrolizumab podával pred trastuzumabom a chemoterapiou.

- placebo, trastuzumab 8 mg/kg pri prvej infúzii a 6 mg/kg v následných cykloch, nasledované kombinovanou chemoterapiou cisplatinou 80 mg/m² po dobu až 6 cyklov a 5-FU 800 mg/m²/deň počas 5 dní (FP) alebo oxaliplatinou 130 mg/m² po dobu až 6 – 8 cyklov a kapecitabínom 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní (CAPOX) podľa výberu skúšajúceho. V 1. deň každého cyklu sa placebo podávalo pred trastuzumabom a chemoterapiou.

Liečba pembrolizumabom, trastuzumabom a chemoterapiou alebo placebom, trastuzumabom a chemoterapiou pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 na základe stanovenia BICR, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 6 týždňov.

Spomedzi 698 pacientov randomizovaných v štúdiu KEYNOTE-811 malo 594 (85 %) nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 na základe stanovenia diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Východiskové charakteristiky u týchto 594 pacientov s expresiou PD-L1 v nádore s CPS ≥ 1 zahŕňali: medián veku 63 rokov (rozsah: 19 až 85); 43 % vo veku 65 rokov alebo starší; 80 % mužov; 63 % bielej, 33 % ázijskej a 0,7 % čiernej rasy; 42 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 58 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Deväťdesiatosem percent pacientov malo metastatické ochorenie (štádium IV) a 2 % mali lokálne pokročilé neresekovateľné ochorenie. Deväťdesiatpäť percent (n = 562) malo nádory, ktoré neboli MSI-H, 1 % (n = 8) malo nádory, ktoré boli MSI-H a u 4 % (n = 24) stav nebol známy. Osemdesiatpäť percent pacientov dostávalo CAPOX.

Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS na základe BICR s použitím RECIST 1.1 a OS. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali ORR a DoR na základe BICR s použitím RECIST 1.1. V štúdiu sa v rámci druhej predbežnej analýzy v celkovej populácii preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS (HR 0,72; 95 % IS: 0,60; 0,87; hodnota p 0,0002) u pacientov randomizovaných do skupiny s pembrolizumabom v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou v porovnaní s placebom v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou. V tejto prebežnej analýze sa nepreukázal žiadny štatisticky významný rozdiel s ohľadom na OS. Medián času sledovania bol 15,4 mesiacov (rozsah: 0,3 až 41,6 mesiacov). V rámci prvej predbežnej analýzy vykonanej na prvých 264 pacientoch randomizovaných v celkovej populácii (133 pacientov v skupine s pembrolizumabom a 131 v skupine s placebom) sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie ORR (74,4 % oproti 51,9 %, čo predstavuje 22,7 % rozdiel v ORR, [95 % IS: 11,2; 33,7]; hodnota p 0,00006).

Kľúčové výsledky účinnosti v rámci druhej predbežnej analýzy pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 sú zhrnuté v tabuľke 50 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú znázornené na obrázkoch 52 a 53.

Tabuľka 50: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-811 pre pacientov s expresiou PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab, trastuzumab a chemoterapia n = 298	Placebo, trastuzumab a chemoterapia n = 296
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	199 (67 %)	215 (73 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,7 (0,58; 0,85)	
Hodnota p [†]	0,0001	
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	167 (56 %)	183 (62 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,79 (0,64; 0,98)	
Hodnota p [†]	0,0143	
Miera objektívnej odpovede		
ORR [‡] % (95 % IS)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Úplná odpoveď	14 %	10 %
Čiastočná odpoveď	59 %	49 %
Hodnota p [#]	0,00008	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch (rozsah)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% s trvaním $\geq$ 6 mesiacov [¶]	75 %	67 %
% s trvaním $\geq$ 12 mesiacov [¶]	49 %	41 %

* Na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

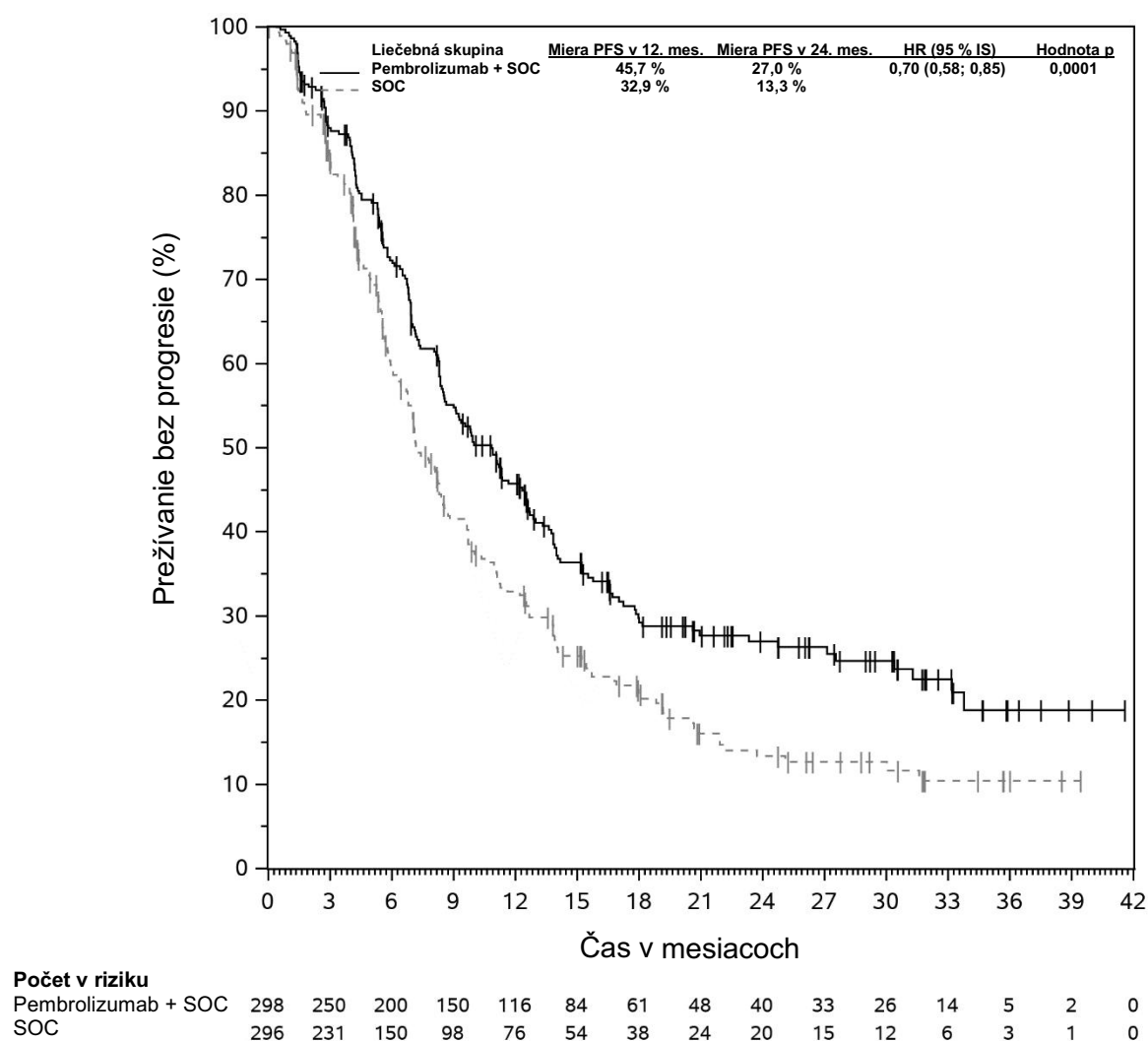
† Nominálna hodnota p na základe nestratifikovaného log-rank testu; u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS $\geq$ 1) sa nevykonala žiadny formálny test

‡ Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

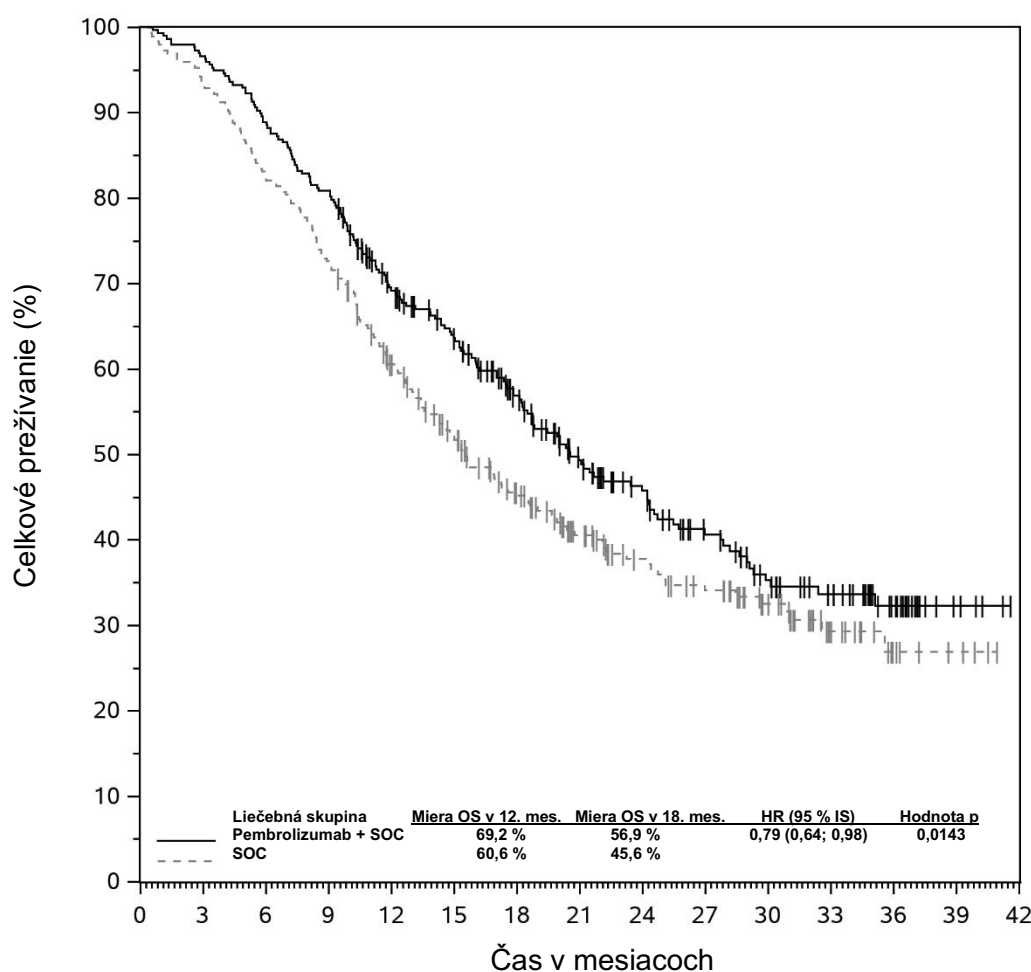
Nominálna hodnota p na základe nestratifikovanej metódy podľa Miettinen a Nurminen; u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS $\geq$ 1) sa nevykonala žiadny formálny test

¶ Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Obrázok 52: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-811 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)



Obrázok 53: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-811 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku															
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: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, negatívnym na HER-2, ktorí neboli v minulosti liečení

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platínu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií KEYNOTE-859, ktorá zahŕňala 1 579 pacientov s pokročilým adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, negatívnym na HER-2, bez ohľadu na stav expresie PD-L1, ktorí neboli v minulosti liečení systémovou liečbou pre metastatické ochorenie. Predchádzajúca neoadjuvantná a/alebo adjuvantná liečba bola povolená v prípade, ak bola ukončená minimálne 6 mesiacov pred randomizáciou. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou, zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu alebo pacienti, ktorí boli v minulosti liečení inhibítormi imunitných kontrolných bodov.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 (CPS ≥ 1 alebo < 1), režimu chemoterapie (5-FU plus cisplatina [FP] alebo kapecitabín plus oxaliplatina [CAPOX]) a geografickej oblasti (Európa/Izrael/Severná Amerika/Austrália, Ázia alebo zvyšok sveta).

Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín; všetky skúšané lieky s výnimkou perorálneho kapecitabínu sa podávali vo forme intravenózne infúzie v každom 3-týždňovom liečebnom cykle:

- pembrolizumab 200 mg, kombinovaná chemoterapia cisplatinou 80 mg/m² a 5-FU 800 mg/m²/deň počas 5 dní (FP) alebo oxaliplatinou 130 mg/m² a kapecitabínom 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní (CAPOX) po dobu až 35 cyklov, podľa výberu skúšajúceho. Dĺžka trvania liečby cisplatinou alebo oxaliplatinou mohla byť obmedzená na 6 cyklov na základe lokálnych usmernení v danej krajine. V 1. deň každého cyklu sa pembrolizumab podával pred chemoterapiou.
- placebo, kombinovaná chemoterapia cisplatinou 80 mg/m² a 5-FU 800 mg/m²/deň počas 5 dní (FP) alebo oxaliplatinou 130 mg/m² a kapecitabínom 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní (CAPOX) po dobu až 35 cyklov, podľa výberu skúšajúceho. Dĺžka trvania liečby cisplatinou alebo oxaliplatinou mohla byť obmedzená na 6 cyklov na základe lokálnych usmernení v danej krajine. V 1. deň každého cyklu sa placebo podávalo pred chemoterapiou.

Liečba pembrolizumabom a chemoterapiou alebo placebom a chemoterapiou pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 na základe stanovenia BICR, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 6 týždňov.

Spomedzi 1 579 pacientov v štúdií KEYNOTE-859 malo 1 235 (78 %) nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 na základe stanovenia diagnostickou súpravou PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Východiskové charakteristiky u týchto 1 235 pacientov s expresiou PD-L1 v nádore s CPS ≥ 1 zahŕňali: medián veku 62 rokov (rozsah: 24 až 86), 40 % vo veku 65 rokov alebo starší; 70,4 % mužov; 55,5 % bielej, 33,1 % ázijskej rasy; 36,5 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 63,5 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. Deväťdesiatšesť percent pacientov malo metastatické ochorenie (štádium IV) a 4 % mali lokálne pokročilé neresekovateľné ochorenie. Päť percent (n = 66) malo nádory, ktoré boli MSI-H. Osemdesiatšesť percent pacientov dostávalo CAPOX.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS. Ďalšie sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS, ORR a DoR na základe hodnotenia BICR s použitím RECIST 1.1.

V štúdií sa v celkovej populácii preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS (HR 0,78; 95 % IS: 0,70; 0,87; hodnota p < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95 % IS: 0,67; 0,85; hodnota p < 0,0001) a ORR (51 % [95 % IS: 47,7; 54,8] oproti 42 % [95 % IS: 38,5; 45,5]; hodnota p 0,00009) u pacientov randomizovaných do skupiny s pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s placebom v kombinácii s chemoterapiou. Medián času sledovania bol 12 mesiacov (rozsah: 0,1 až 45,9 mesiacov). Kľúčové výsledky účinnosti pre vopred špecifikovanú podskupinu pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 sú zhrnuté v tabuľke 51 a Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS sú znázornené na obrázkoch 54 a 55.

Tabuľka 51: Výsledky účinnosti v štúdií KEYNOTE-859 pre pacientov s expresiou PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab, chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín a platínu n = 618	Placebo, chemoterapia obsahujúca fluórpyrimidín a platínu n = 617
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	464 (75 %)	526 (85 %)
Medián v mesiacoch* (95 % IS)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,74 (0,65; 0,84)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	443 (72 %)	483 (78 %)
Medián v mesiacoch* (95 % IS)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Pomer rizika [†] (95 % IS)	0,72 (0,63; 0,82)	
Hodnota p [‡]	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede		
ORR [§] (95 % IS)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Úplná odpoveď	10 %	6 %
Čiastočná odpoveď	42 %	37 %
Hodnota p [¶]	0,00041	
Dĺžka trvania odpovede		
Medián v mesiacoch* (rozsah)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% s trvaním $\geq$ 12 mesiacov*	41 %	26 %

* Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

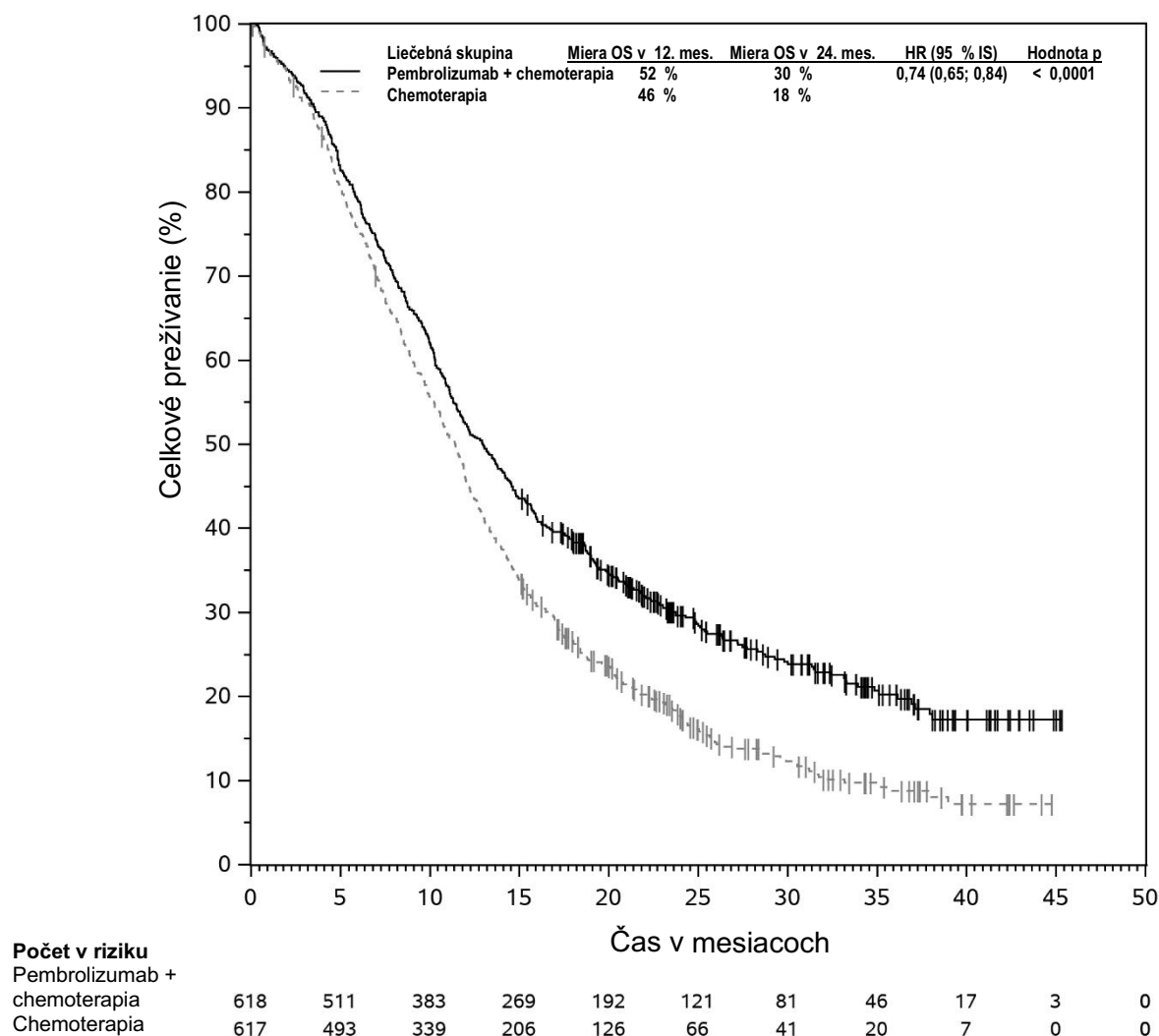
[†] Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

[‡] Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu

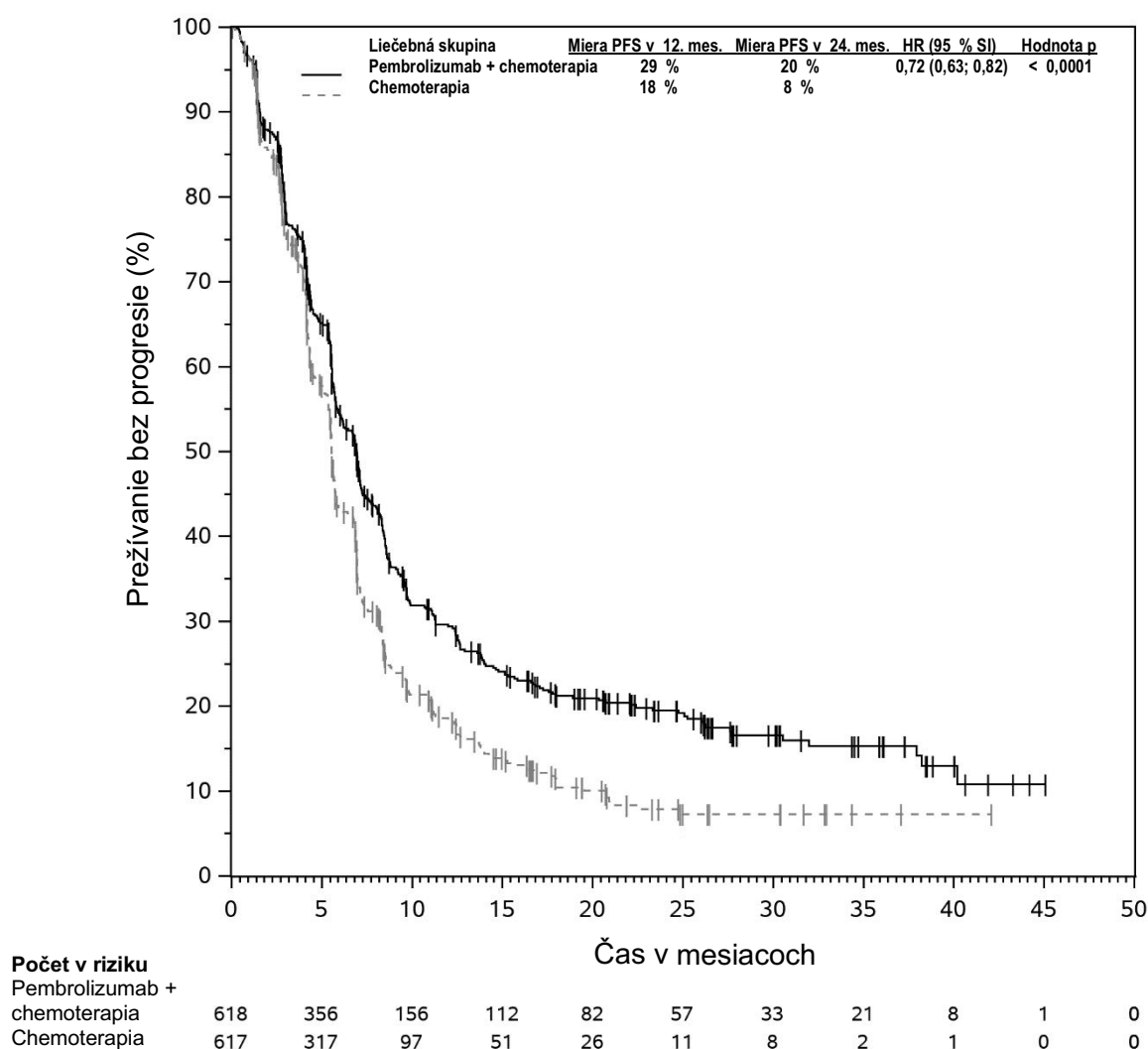
[§] Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

[¶] Jednostranná hodnota p na základe stratifikovanej metódy podľa Miettinen a Nurminen

Obrázok 54: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-859 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)



Obrázok 55: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-859 u pacientov s expresiou PD-L1 (CPS ≥ 1)



V štúdiu KEYNOTE-859 sa v oboch skupinách vykonala analýza u pacientov, ktorých nádory vykazovali expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 až < 10 alebo CPS ≥ 10 (pozri tabuľku 52).

Tabuľka 52: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v štúdiu KEYNOTE-859

Cieľový ukazovateľ	Kombinovaná liečba pembrolizumabom n = 337	Chemoterapia n = 345	Kombinovaná liečba pembrolizumabom n = 279	Chemoterapia n = 272
	CPS ≥ 1 až < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % IS)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95 % IS)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95 % IS)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Pomer rizika (kombinovaná liečba pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou) na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Pomer rizika (kombinovaná liečba pembrolizumabom v porovnaní s chemoterapiou) na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

§ Odpoveď: najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

Karcinóm biliárneho traktu

KEYNOTE-966: Kontrolovaná štúdia kombinovanej liečby u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým BTC

Účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s gemcitabínom a cisplatinou sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii KEYNOTE-966, ktorá zahŕňala 1 069 pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým BTC, ktorí neboli v minulosti liečení systémovou liečbou pre pokročilé ochorenie. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore. Pacienti museli mať prijateľné hladiny bilirubínu v sére ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ alebo priamy bilirubín $\leq \text{ULN}$ u účastníkov s hladinami celkového bilirubínu $> 1,5 \times \text{ULN}$) a akákoľvek klinicky významná obštrukcia biliárneho traktu musela byť vyriešená pred randomizáciou. Zo štúdie boli vyradení pacienti s autoimunitným ochorením, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu v priebehu 2 rokov pred liečbou alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Ázia oproti iná oblasť ako Ázia), lokálne pokročilého oproti metastatického stavu ochorenia a podľa primárnej lokalizácie nádoru (žlčník, intrahepatálny alebo extrahepatálny cholangiokarcinóm).

Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jednej z dvoch liečebných skupín:

- pembrolizumab 200 mg v 1. deň plus gemcitabín 1 000 mg/m² a cisplatina 25 mg/m² v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne
- placebo v 1. deň plus gemcitabín 1 000 mg/m² a cisplatina 25 mg/m² v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne

Všetky skúšané liečivá sa podávali vo forme intravenózneho infúzie. Liečba pokračovala do neakceptovateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Pri pembrolizumabe liečba pokračovala po dobu maximálne 35 cyklov alebo približne 24 mesiacov. Pri cisplatine sa liečba mohla podávať po dobu maximálne 8 cyklov a pri gemcitabíne mohla liečba pokračovať nad rámec 8 cyklov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo na začiatku, potom každých 6 týždňov až do 54. týždňa a následne každých 12 týždňov.

Charakteristiky študovanej populácie boli: medián veku 64 rokov (rozsah: 23 až 85); 47 % vo veku 65 rokov alebo starší; 52 % mužov; 49 % bielej, 46 % ázijskej rasy; 46 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 54 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1; 31 % pacientov malo v anamnéze infekciu hepatitídy B a 3 % mali v anamnéze infekciu hepatitídy C.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo OS a sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS, ORR a DoR posúdené BICR s použitím RECIST 1.1. V štúdii sa v rámci finálnej analýzy preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na podávanie pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placeba v kombinácii s chemoterapiou. Kľúčové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 53 a Kaplanove-Meierove krivky PFS a OS na základe finálnej analýzy s mediánom času sledovania 11,6 mesiacov (rozsah: 0,2 až 37,5 mesiacov) sú znázornené na obrázkoch 56 a 57.

Tabuľka 53: Výsledky účinnosti v štúdiu KEYNOTE-966

Cieľový ukazovateľ	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týždne s gemcitabínom/ cisplatinou n = 533	Placebo s gemcitabínom/ cisplatinou n = 536
OS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	414 (78 %)	443 (83 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,83 (0,72; 0,95)	
Hodnota p [†]	0,0034	
PFS		
Počet (%) pacientov s výskytom udalosti	428 (80 %)	448 (84 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Pomer rizika* (95 % IS)	0,87 (0,76; 0,99)	
Hodnota p [‡]	0,0171	
Miera objektívnej odpovede		
ORR% (95 % IS)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Úplná odpoveď	2,6 %	1,7 %
Čiastočná odpoveď	26,6 %	26,7 %
Hodnota p ^α	0,3610	
Dĺžka trvania odpovede ^{§,¶}		
Medián v mesiacoch (rozsah)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov [¶]	65 %	55 %
% s trvaním ≥ 12 mesiacov [¶]	38 %	27 %

* Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika

† Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu. Výsledky OS dosiahli vopred špecifikovanú jednostrannú hladinu významnosti 0,0200

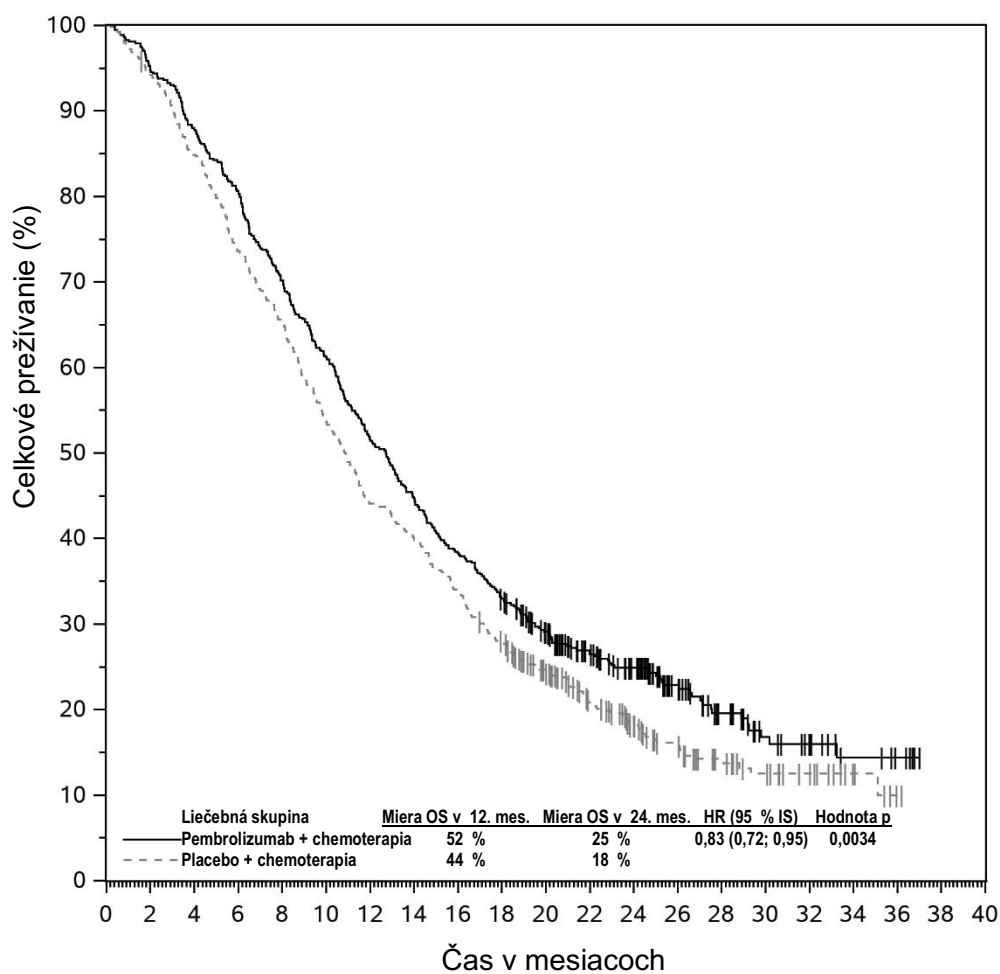
‡ Jednostranná hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu. Výsledky PFS nedosiahli vopred špecifikovanú jednostrannú hladinu významnosti 0,0125

α Jednostranná hodnota p na základe stratifikovanej metódy podľa Miettinen a Nurminen. Výsledky ORR nedosiahli vopred špecifikovanú jednostrannú hladinu významnosti 0,0125

§ Na základe pacientov s objektívnou odpoveďou, ktorá je potvrdenou úplnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou

¶ Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

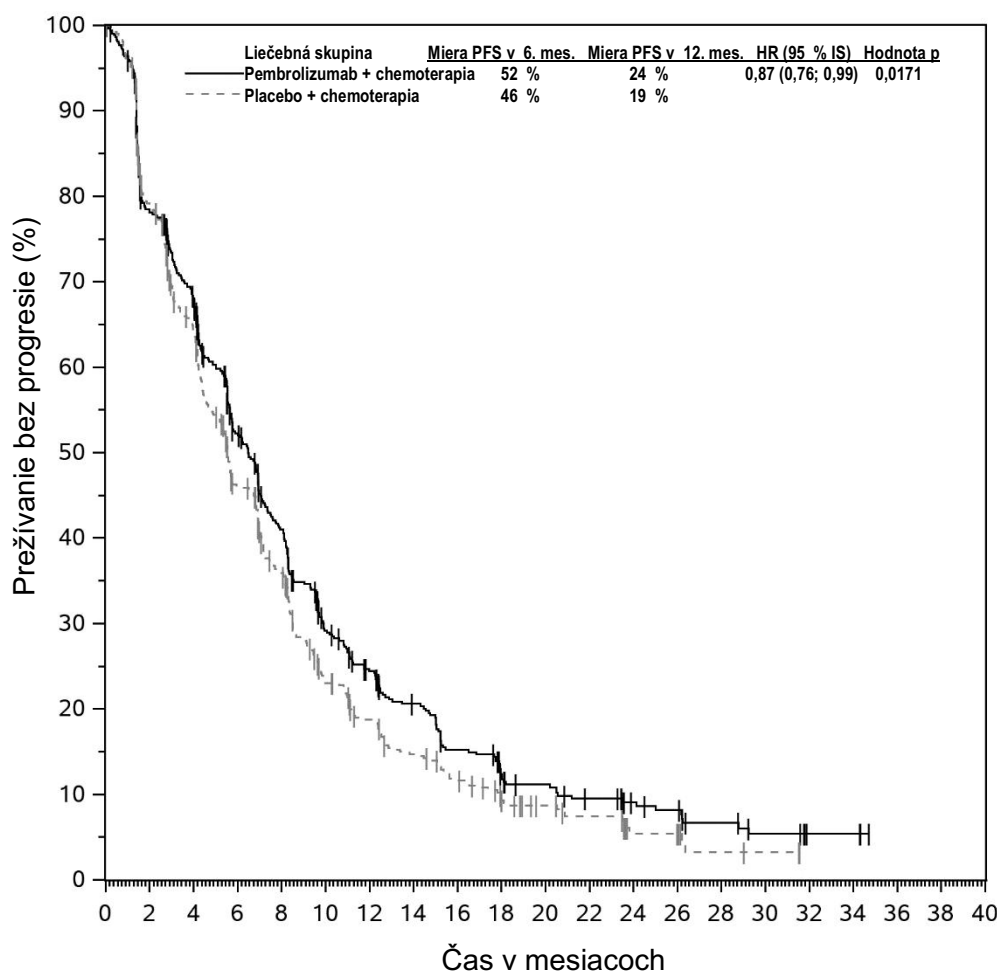
Obrázok 56: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebnej skupiny v štúdií KEYNOTE-966 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Obrázok 57: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebnej skupiny v štúdiu KEYNOTE-966 (populácia podľa liečebného zámeru)



Počet v riziku

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

Populácia starších osôb

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s mladšími pacientmi dostávajúcimi monoterapiu pembrolizumabom sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti. Na základe obmedzených údajov týkajúcich sa bezpečnosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa pri podávaní pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou preukázala u pacientov vo veku ≥ 75 rokov znížená znášanlivosť pembrolizumabu v porovnaní s mladšími pacientmi. Údaje týkajúce sa účinnosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov si, prosím, pozrite v príslušnej časti pre každú indikáciu.

Pediatrická populácia

V štúdiu KEYNOTE-051 sa pembrolizumab v dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne podával 161 pediatrickým pacientom (62 detí vo veku 9 mesiacov až menej ako 12 rokov a 99 dospievajúcich vo veku 12 rokov až 17 rokov) s pokročilým melanómom alebo pokročilými, relabujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi pozitívnymi na PD-L1 alebo lymfómom. Všetci pacienti dostali pembrolizumab v mediáne 4 dávok (rozsah: 1 – 35 dávok), pričom 138 pacientov (85,7 %) dostalo 2 alebo viac dávok pembrolizumabu. Účastníci boli zahrnutí podľa primárnej diagnózy zahŕňajúcej 28 typov nádorov. Najčastejšími typmi nádorov podľa histológie boli Hodgkinov lymfóm (13,7 %), multiformný glioblastóm (9,3 %), neuroblastóm (6,2 %), osteosarkóm (6,2 %) a melanóm (5,6 %). Spomedzi 161 pacientov bolo 137 zahrnutých so solídnymi nádormi, 22 s Hodgkinovým lymfómom a 2 s inými lymfómami. U pacientov so solídnymi nádormi a inými lymfómami bola ORR 5,8 %, žiadny pacient nedosiahol úplnú odpoveď a 8 pacientov (5,8 %) dosiahlo čiastočnú odpoveď. V populácii s Hodgkinovým lymfómom (n = 22) u pacientov vo veku 11 rokov až 17 rokov boli

východiskové charakteristiky medián veku 15 rokov; 64 % mužov; 68 % bielej rasy; 77 % malo na stupnici podľa Lanského/Karnofského skóre 90 – 100 a 23 % malo skóre 70 – 80. Osemdesiatšesť percent v minulosti užívalo dve alebo viacero línií liečby a 64 % malo ochorenie v štádiu 3 alebo vyššom. U týchto pediatrických pacientov s cHL bola ORR posúdená BICR podľa kritérií IWG z roku 2007 54,5 %, 1 pacient (4,5 %) dosiahol úplnú odpoveď a 11 pacientov (50,0 %) dosiahlo čiastočnú odpoveď a ORR posúdená na základe kritérií z Lugana z roku 2014 bola 63,6 %, 4 pacienti (18,2 %) dosiahli úplnú odpoveď a 10 pacientov (45,5 %) dosiahlo čiastočnú odpoveď. Údaje z klinických štúdií u dospievajúcich pacientov s melanómom sú veľmi obmedzené a na stanovenie účinnosti bola použitá extrapolácia z údajov u dospelých. Spomedzi 5 dospievajúcich účastníkov s pokročilým melanómom liečených v štúdií KEYNOTE-051 nemal žiadny pacient úplnú alebo čiastočnú odpoveď a 1 pacient mal stabilizované ochorenie.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pembrolizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe Hodgkinovho lymfómu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pembrolizumabu sa skúmala u 2 993 pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným melanómom, NSCLC alebo karcinómom, ktorí dostávali dávky v rozsahu: 1 až 10 mg/kg bw každé 2 týždne, 2 až 10 mg/kg bw každé 3 týždne alebo 200 mg každé 3 týždne.

Absorpcia

Pembrolizumab sa podáva intravenózne, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

V súlade s obmedzenou extravaskulárnou distribúciou je distribučný objem pembrolizumabu v rovnovážnom stave malý (~6,0 l; CV: 20 %). Tak ako sa očakáva pri protilátke, pembrolizumab sa špecificky neviaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Pembrolizumab je katabolizovaný prostredníctvom nešpecifických dráh; metabolizmus neprispieva k jeho klírensu.

Eliminácia

CL pembrolizumabu je približne o 23 % nižší (geometrický priemer, 195 ml/deň [CV%: 40 %]) po dosiahnutí maximálnej zmeny v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou (252 ml/deň [CV%: 37 %]); tento pokles CL v priebehu času sa nepovažuje za klinicky významný. Hodnota geometrického priemeru (CV%) terminálneho polčasu je v rovnovážnom stave 22 dní (32 %).

Linearita/nelinearita

Expozícia pembrolizumabu vyjadrená maximálnou koncentráciou (C_{max}) alebo plochou pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) sa v rámci rozsahu dávky pre účinnosť zvýšila dávkovo proporcionálne. Koncentrácie pembrolizumabu v rovnovážnom stave sa dosiahli v priebehu 16 týždňov podávania opakovaných dávok pri režime každé 3 týždne a systémová akumulácia bola 2,1-násobná. Medián minimálnych koncentrácií (C_{min}) v rovnovážnom stave bol približne 22 µg/ml pri dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne a 29 µg/ml pri dávke 200 mg každé 3 týždne. Medián AUC v rovnovážnom stave počas 3 týždňov ($AUC_{0-3 \text{ týždne}}$) bol 794 µg•deň/ml pri dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne a 1 053 µg•deň/ml pri dávke 200 mg každé 3 týždne.

Po podaní 200 mg pembrolizumabu každé 3 týždne pacientom s cHL sa pozoroval medián C_{min} v rovnovážnom stave až do 40 % vyšší ako pri iných typoch nádorov liečených rovnakým dávkovaním; rozsah minimálnych koncentrácií je však podobný. Medzi cHL a inými typmi nádorov nie sú žiadne významné rozdiely v mediáne C_{max} . Na základe dostupných údajov o bezpečnosti pri cHL a iných typoch nádorov nie sú tieto rozdiely klinicky významné.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyvy rôznych kovariátov na farmakokinetiku pembrolizumabu sa hodnotili v populačných farmakokinetických analýzach. Nasledujúce faktory nemali žiadny klinicky významný vplyv na klírens pembrolizumabu: vek (rozsah: 15 – 94 rokov), pohlavie, rasa, mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek, mierna alebo stredne závažná porucha funkcie pečene a záťaž spôsobená nádorom. Vzťah medzi telesnou hmotnosťou a klírensom podporuje použitie buď fixnej dávky alebo dávkovania založeného na telesnej hmotnosti, ktoré poskytujú primeranú a podobnú kontrolu expozície. Expozícia pembrolizumabu pri dávkovaní založenom na telesnej hmotnosti je pri dávke 2 mg/kg bw každé 3 týždne u pediatrických pacientov (≥ 3 až 17 rokov) porovnateľná s expozíciami u dospelých pri rovnakej dávke.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens pembrolizumabu sa hodnotil populačnými farmakokinetickými analýzami u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Medzi pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense pembrolizumabu. Pembrolizumab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na klírens pembrolizumabu sa hodnotil populačnými farmakokinetickými analýzami u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (definovanou podľa kritérií Národného onkologického ústavu USA pre poruchy funkcie pečene) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Medzi pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense pembrolizumabu. Pembrolizumab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnosť pembrolizumabu sa hodnotila v 1-mesačnej a 6-mesačnej štúdii toxicity po opakovanom podávaní u opíc druhu *Cynomolgus*, ktorým sa intravenózne podávali dávky 6, 40 alebo 200 mg/kg bw jedenkrát týždenne v 1-mesačnej štúdii a jedenkrát za dva týždne v 6-mesačnej štúdii, po ktorých nasledovalo 4-mesačné obdobie bez liečby. Nepozorovali sa žiadne toxikologicky významné zistenia a hladina bez žiadneho pozorovaného nežiaduceho účinku (no observed adverse effect level, NOAEL) bola v oboch štúdiách ≥ 200 mg/kg bw, ktorá navodila expozíciu v hodnote 19- a 94-násobku expozície u ľudí pri dávkach 10 a 2 mg/kg bw, v uvedenom poradí. Násobok expozície medzi NOAEL a dávkou u ľudí 200 mg bol 74.

Reprodukčné štúdie s pembrolizumabom na zvieratách sa nevykonali. Predpokladá sa, že dráha PD-1/PD-L1 sa podieľa na udržiavaní tolerancie k plodu počas gravidity. Na modeloch gravidity u myší sa preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narúša toleranciu k plodu a vedie k zvýšenej miere potratu plodu.

Štúdie fertility s pembrolizumabom na zvieratách sa nevykonali. V 1-mesačných a 6-mesačných štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u opíc sa neobjavili žiadne významné účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc; viacero zvierat v týchto štúdiách však nebolo pohlavne zrelej.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
monohydrát L-histidínium-chloridu
sacharóza
polysorbát 80 (E433)

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky.

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala až po dobu 42 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri teplote 23 °C až 27 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po nariadení. Nariedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť dlhší ako 7 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa liek uchovával v chladničke, pred použitím sa musia injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky nechať dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml koncentráту v 10 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I s potiahnutou sivou chlórbutylovou alebo brómbutylovou zátkou a hliníkovou obrubou s vyklápacím viečkom tmavomodrej farby obsahujúcej 100 mg pembrolizumabu.

Veľkosti balenia: jedna alebo dve injekčné liekovky v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava a podávanie infúzie

- Injekčnou liekovkou netraste.
- Injekčnú liekovku nechajte dosiahnuť izbovú teplotu (25 °C alebo nižšiu).
- Pred riedením sa injekčná liekovka s koncentrátom môže vybrať z chladničky (teplota 25 °C alebo nižšia) až na 24 hodín.
- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Koncentrát je číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok. Ak spozorujete viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Odoberte požadovaný objem až do 4 ml (100 mg) koncentrátu a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) alebo 50 mg/ml glukózy (5%) tak, aby ste pripravili nariedený roztok s konečnou koncentráciou v rozsahu od 1 do 10 mg/ml. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,25 ml náplne navyše (celkový obsah injekčnej liekovky 4,25 ml), aby sa zabezpečila výťažnosť koncentrátu 4 ml. Nariedený roztok premiešajte jemným prevrátením.

- Ak sa liek uchovával v chladničke, pred použitím sa musia injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky nechať dosiahnuť izbovú teplotu. V nariadenom roztoku môžu byť prítomné priehľadné až biele bielkovinové častice. Infúzny roztok podávajte intravenózne počas 30 minút s použitím sterilného apyrogénneho, bielkoviny málo viažuceho, zaradeného alebo prídavného filtra s veľkosťou pórov 0,2 až 5 µm.
- Rovnakou infúznou súpravou nepodávajte súbežne žiadne iné lieky.
- KEYTRUDA je len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný zvyšok ponechaný v injekčnej liekovke zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2015
 Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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
Nemecko

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

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, Kalifornia 94555
USA

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred prvým uvedením lieku KEYTRUDA na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobe ich distribúcie a na akýchkoľvek ďalších aspektoch programu.

Tento edukačný program je zameraný na zvýšenie povedomia pacientov a/alebo ich opatrovateľov o prejavoch a príznakoch v súvislosti s včasným rozpoznaním/identifikáciou možných imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií (immune-mediated adverse reactions, imARs).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, že všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať a používať KEYTRUDU, v každom členskom štáte, v ktorom je KEYTRUDA uvedená na trh, dostali edukačný materiál pre pacienta.

Edukačný materiál pre pacienta má obsahovať:

- kartu pacienta.

Karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Opis hlavných prejavov alebo príznakov imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a dôležitosť ich oznámenia ošetrovateľovi ihneď, ako sa príznaky objavia.
- Dôležitosť neskúšať si liečiť akékoľvek príznaky bez predchádzajúcej konzultácie so zdravotníckym pracovníkom.
- Dôležitosť nosiť kartu pacienta vždy pri sebe a ukázať ju pri každej lekárskej prehliadke u iného ako ošetrojúceho lekára (napr. zdravotníkovi pohotovostnej služby).

Karta pripomína pacientovi kľúčové príznaky, ktoré je potrebné bezodkladne hlásiť lekárovi/zdravotnej sestre. Obsahuje tiež výzvy vpísať kontaktné údaje lekára a upozorniť ďalších lekárov, že pacient je liečený KEYTRUDOU.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
1. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží záverečnú správu zo štúdie P204: Randomizované otvorené klinické skúšanie fázy III porovnávajúce pembrolizumab a brentuximab vedotín u osôb s relabujúcim alebo refraktérnym klasickým Hodgkinovým lymfómom – záverečná správa zo štúdie	4Q 2025
2. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží záverečnú správu zo štúdie KN054 zahŕňajúcu údaje týkajúce sa RFS/DMFS a OS: Klinické skúšanie fázy III pembrolizumabu (MK-3475) u osôb s úplne resekovaným vysokorizikovým melanómom v štádiu III – záverečná správa zo štúdie	4Q 2027
3. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti lieku Keytruda u pacientov s MSI-H/dMMR karcinómom žalúdka, biliárneho traktu a tenkého čreva držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky zahŕňajúce údaje týkajúce sa ORR z kohorty K a L štúdie KEYNOTE-158, štúdie fázy II skúmajúcej pembrolizumab (MK-3475) u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi, ktorí boli v minulosti liečení.	1Q 2025
4. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti pembrolizumabu ako adjuvantnej liečby dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom v štádiách IIB alebo IIC držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží perprotokolovo špecifikovanú predbežnú analýzu OS pre štúdiu KN716: Klinické skúšanie fázy III pembrolizumabu (MK-3475) u osôb s úplne resekovaným vysokorizikovým melanómom v štádiu II – správa z klinickej štúdie	4Q 2028
5. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalšej charakterizácie účinnosti lieku Keytruda ako adjuvantnej liečby dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc s vysokým rizikom rekurencie držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky finálnej analýzy OS v štúdiu KEYNOTE-091. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží aktualizované údaje týkajúce sa liečby po progresii a najmä údaje týkajúce sa nasadenia a účinku anti-PD-(L)1 liečby u pacientov v minulosti liečených pembrolizumabom v adjuvantných podmienkach – záverečná správa zo štúdie	3Q 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – BALENIE S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – BALENIE S 2 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka so 4 ml obsahuje 100 mg pembrolizumabu. Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg pembrolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
2 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po nariadení.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Nariadený roztok sa môže uchovávať až do 7 dní v chladničke (2 °C – 8 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1024/002 (1 injekčná liekovka)
EU/1/15/1024/003 (2 injekčné liekovky)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok pembrolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby mali pri sebe kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je KEYTRUDA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú KEYTRUDU
3. Ako sa KEYTRUDA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KEYTRUDU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je KEYTRUDA a na čo sa používa

KEYTRUDA obsahuje liečivo pembrolizumab, ktorý je monoklonálna protilátka. KEYTRUDA účinkuje tak, že pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

KEYTRUDA sa používa u dospelých na liečbu:

- typu rakoviny kože nazývanej melanóm,
- typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc,
- typu rakoviny nazývanej malígný pleurálny mezotelióm (MPM), ktorá postihuje výstelku pľúc a hrudnej steny,
- typu rakoviny nazývanej klasický Hodgkinov lymfóm,
- typu rakoviny nazývanej rakovina močového mechúra (uroteliálny karcinóm),
- typu rakoviny hlavy a krku nazývanej skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku,
- typu rakoviny obličiek nazývanej karcinóm z renálnych buniek,
- typu rakoviny v hrubom čreve alebo konečníku (nazývanej rakovina hrubého čрева alebo konečníka), maternici (nazývanej endometriálny karcinóm), žalúdku (nazývanej karcinóm žalúdku), tenkom čreve (nazývanej karcinóm tenkého čрева) alebo žlčovode či žlčníku (nazývanej karcinóm žlčových ciest), pri ktorej sa stanoví vysoká mikrosatelitová nestabilita (MSI-H) alebo deficit opravy chybné spárovaných báz (dMMR),
- typu rakoviny nazývanej pažerákový karcinóm,
- typu rakoviny prsníka nazývanej trojnásobne negatívny karcinóm prsníka,
- typu rakoviny maternice nazývanej endometriálny karcinóm,
- typu rakoviny nazývanej rakovina krčka maternice,
- typu rakoviny žalúdku nazývanej adenokarcinóm žalúdku alebo gastroezofágového prechodu,
- typu rakoviny žlčovodu alebo žlčníka nazývanej karcinóm žlčových ciest.

KEYTRUDA sa používa u detí a dospievajúcich:

- vo veku 3 rokov a starších na liečbu typu rakoviny nazývanej klasický Hodgkinov lymfóm,
- vo veku 12 rokov a starších na liečbu typu rakoviny nazývanej melanóm.

Ľudia dostanú KEYTRUDU, ak sa ich rakovina rozšírila alebo ju nie je možné odstrániť chirurgickým zákrokom.

Ľudia dostanú KEYTRUDU po tom, ako podstúpili chirurgický zákrok na odstránenie melanómu, nemalobunkového karcinómu pľúc alebo karcinómu z renálnych buniek, aby sa napomohlo zamedziť opätovnému návratu rakoviny (adjuvantná liečba).

Ľudia dostanú KEYTRUDU pred chirurgickým zákrokom (neoadjuvantná liečba) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc alebo trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka a následne pokračujú v liečbe KEYTRUDOU po chirurgickom zákroku (adjuvantná liečba), aby sa napomohlo zamedziť opätovnému návratu rakoviny.

KEYTRUDA sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi proti rakovine s liečbou ožarovaním alebo bez nej. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie týchto ďalších liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú KEYTRUDU

KEYTRUDU vám nesmú podať

- ak ste alergický na pembrolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete KEYTRUDU, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Predtým, ako vám podajú KEYTRUDU, povedzte svojmu lekárovi, ak:

- máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky);
- máte infekčný zápal pľúc alebo zápal pľúcneho tkaniva (nazývaný pneumonitída);
- ste v minulosti dostávali ipilimumab, iný liek na liečbu melanómu a mali ste závažné vedľajšie účinky spôsobené tým liekom;
- ste mali alergickú reakciu na liečby inými monoklonálnymi protilátkami;
- máte, alebo ste niekedy mali chronickú vírusovú infekciu pečene, vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV);
- máte infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS);
- máte poškodenú pečeň;
- máte poškodené obličky;
- ste podstúpili transplantáciu orgánu alebo transplantáciu kostnej drene (kmeňových buniek), pri ktorej boli použité kmeňové bunky od darcu (alogénna).

Keď vám podajú KEYTRUDU, môžu sa u vás vyskytnúť niektoré závažné vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky môžu byť niekedy život ohrozujúce a môžu viesť k smrti. Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby alebo dokonca aj po ukončení vašej liečby. Môže sa u vás súčasne objaviť viac ako jeden vedľajší účinok.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich zdravotných stavov, okamžite zatelefonujte alebo navštívte svojho lekára. Váš lekár vám môže dať ďalšie lieky na zabránenie ťažším komplikáciám a na zmiernenie vašich príznakov. Váš lekár môže oddialiť podanie ďalšej dávky KEYTRUDY alebo ukončiť vašu liečbu KEYTRUDOU.

- zápal pľúc, ktorý môže zahŕňať dýchavičnosť, bolesť hrudníka alebo kašeľ;
- zápal čriev, ktorý môže zahŕňať hnačku alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, čiernu, dechtovitú, lepkavú stolicu alebo stolicu s krvou alebo hlienom, silnú bolesť alebo citlivosť brucha, nevoľnosť, vracanie;
- zápal pečene, ktorý môže zahŕňať nevoľnosť alebo vracanie, menší pocit hladu, bolesť na pravej strane brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok, tmavý moč alebo krvácanie alebo ľahšiu tvorbu podliatin ako zvyčajne;
- zápal obličiek, ktorý môže zahŕňať zmeny v množstve alebo zafarbení vášho moču;

- zápal hormonálnych žliaz (najmä štítnej žľazy, podmozgovej žľazy a nadobličiek), ktorý môže zahŕňať rýchly tlkot srdca, úbytok telesnej hmotnosti, zvýšené potenie, zvýšenie telesnej hmotnosti, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, hrubší hlas, bolesti svalov, závrat alebo mdlobu, bolesti hlavy, ktoré neustupujú alebo nezvyčajnú bolesť hlavy;
- cukrovka 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy (prítomnosť kyseliny v krvi, ktorá vzniká v dôsledku cukrovky), príznaky môžu zahŕňať väčší pocit hladu alebo smädu ako zvyčajne, potrebu častejšie močiť alebo úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy alebo nevoľnosti, bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť, sladký zápach dychu, sladkú alebo kovovú pachuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu;
- zápal očí, ktorý môže zahŕňať zmeny videnia;
- zápal svalov, ktorý môže zahŕňať bolesť alebo slabosť svalov;
- zápal srdcového svalu, ktorý môže zahŕňať dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca, pocit únavy alebo bolesť v hrudníku (myokarditída);
- zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý môže zahŕňať bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie;
- zápal kože, ktorý môže zahŕňať vyrážku, svrbenie, tvorbu kožných pľuzgierov, odlupovanie kože alebo rany na koži, a/alebo vrede v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo v okolí pohlavných orgánov;
- imunitná porucha, ktorá môže postihnúť pľúca, kožu, oči a/alebo lymfatické uzliny (sarkoidóza);
- zápal mozgu, ktorý môže zahŕňať zmätenosť, horúčku, problémy s pamäťou alebo záchvaty kŕčov (encefalitída);
- bolesť, znecitlivenie, brnenie alebo slabosť rúk alebo nôh; ťažkosti týkajúce sa močového mechúra alebo čriev zahŕňajúce častejšiu potrebu močiť, neschopnosť udržať moč, ťažkosti pri močení a zápchu (myelitída);
- zápal a zjazvenie žlčovýchodov, čo môže zahŕňať bolesť v hornej pravej časti brucha, opuch pečene alebo sleziny, únavu, svrbenie alebo zožltnutie kože alebo očných bielok (sklerotizujúca cholangitída);
- zápal žalúdka (gastritída);
- znížená funkcia prištítnej žľazy, ktorá môže zahŕňať svalové kŕče alebo spazmy, únavu a slabosť (hypoparatyreoidizmus);
- zápal obalu pokrývajúceho srdce, ktorý môže zahŕňať bolesť v hrudníku, dýchavičnosť alebo pocit únavy (perikarditída);
- reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu zahŕňať dýchavičnosť, svrbenie alebo vyrážku, závrat alebo horúčku.

Komplikácie, vrátane reakcie štep proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), u osôb, ktoré podstúpili transplantáciu kostnej drene (kmeňových buniek), pri ktorej boli použité kmeňové bunky od darcu (alogénna). Tieto komplikácie môžu byť závažné a môžu viesť k smrti. Môžu sa objaviť, ak ste tento typ transplantácie podstúpili v minulosti alebo ak ju podstúpite v budúcnosti. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky, ktoré môžu zahŕňať kožnú vyrážku, zápal pečene, bolesť brucha alebo hnačku.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte KEYTRUDU deťom mladším ako 18 rokov s výnimkou detí:

- s klasickým Hodgkinovým lymfómom vo veku 3 rokov a starších,
- s melanómom vo veku 12 rokov a starších.

Iné lieky a KEYTRUDA

Povedzte svojmu lekárovi,

- ak užívate iné lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém. Príkladmi týchto liekov sú kortikosteroidy, ako je prednizón. Tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok KEYTRUDY. Keď ste však už liečený KEYTRUDOU, váš lekár vám môže dať kortikosteroidy na zmiernenie vedľajších účinkov, ktoré môžete mať pri používaní KEYTRUDY. Kortikosteroidy vám tiež môžu podať pred podaním KEYTRUDY v kombinácii s chemoterapiou na predchádzanie a/alebo liečbu nevoľnosti, vracania a iných vedľajších účinkov spôsobených chemoterapiou;
- ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, KEYTRUDU nesmiete používať, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí.
- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- KEYTRUDA môže spôsobiť poškodenie alebo smrť vášho nenarodeného dieťaťa.
- Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby KEYTRUDOU a počas minimálne 4 mesiacov po vašej poslednej dávke používať vhodnú antikoncepciu.

Dojčenie

- Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.
- Počas používania KEYTRUDY nedojčíte.
- Nie je známe, či KEYTRUDA prechádza do vášho materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

KEYTRUDA má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Možnými vedľajšími účinkami KEYTRUDY sú pocit závratu, únavy alebo slabosti. Po tom, ako vám podali KEYTRUDU, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre.

3. Ako sa KEYTRUDA podáva

KEYTRUDU vám podajú v nemocnici alebo na poliklinike pod dohľadom lekára skúseného v liečbe rakoviny.

- Odporúčaná dávka KEYTRUDY u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov.
- Odporúčaná dávka KEYTRUDY u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších s klasickým Hodgkinovým lymfómom a u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom je 2 mg/kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 200 mg) každé 3 týždne.
- Váš lekár vám bude podávať KEYTRUDU cez infúziu do žily (intravenózne) počas približne 30 minút.
- Váš lekár rozhodne, koľko cyklov liečby potrebujete.

Ak zabudnete na stanovený termín na podanie KEYTRUDY

- Okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi a naplánujte si nový termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak prestanete používať KEYTRUDU

Zastavenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Liečbu KEYTRUDOU nezastavujte dovtedy, kým sa o tom neporozprávate so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa liečby, obráťte sa na svojho lekára.

Tieto informácie nájdete aj v karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste mali túto kartu pri sebe a ukázali ju svojmu partnerovi alebo osobe, ktorá sa o vás stará.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď vám podajú KEYTRUDU, môžu sa u vás objaviť niektoré závažné vedľajšie účinky. Pozri časť 2.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili pri samotnom pembrolizumabe:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pokles počtu červených krviniek,

- znížená činnosť štítnej žľazy,
- menší pocit hladu,
- bolesť hlavy,
- dýchavičnosť; kašeľ,
- hnačka; bolesť žalúdka; nevoľnosť; vracanie; zápcha,
- svrbenie; kožná vyrážka,
- bolesť svalov a kostí; bolesť kĺbov,
- pocit únavy; nezvyčajná únava alebo slabosť; opuch; horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia pľúc,
- pokles počtu krvných doštičiek (ľahšia tvorba podliatin alebo krvácanie); pokles počtu bielych krviniek (neutrofilov, lymfocytov),
- reakcie súvisiace s infúziou lieku,
- nadmerná činnosť štítnej žľazy; nával horúčavy,
- znížená hladina sodíka, draslíka alebo vápnika v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- závrat; zápal nervov spôsobujúci znečulivlenie, slabosť, brnenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh; nedostatok energie; zmena vo vnímaní chuti,
- suché oči,
- nezvyčajný srdcový rytmus,
- vysoký krvný tlak,
- zápal pľúc,
- zápal čriev; sucho v ústach,
- zápal pečene,
- červená vyvýšená vyrážka, niekedy s pľuzgiermi; zápal kože; škvrny na koži, ktoré stratili farbu; suchá svrbíaca koža; vypadávanie vlasov; kožný problém pripomínajúci akné,
- svalová bolesť alebo citlivosť; bolesť rúk alebo nôh; bolesť kĺbov s opuchom,
- ochorenie podobné chrípke; zimnica,
- zvýšené hladiny pečeneých enzýmov v krvi; zvýšená hladina vápnika v krvi; neobvyklý výsledok vyšetrenia funkcie obličiek.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokles počtu bielych krviniek (leukocytov); zápalová odpoveď voči krvným doštičkám; zvýšený počet bielych krviniek (eozinofilov),
- imunitná porucha, ktorá môže postihovať pľúca, kožu, oči a/alebo lymfatické uzliny (sarkoidóza),
- znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami; zápal podmozgovej žľazy, ktorá sa nachádza na spodnej časti mozgu; zápal štítnej žľazy,
- cukrovka 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy,
- stav, pri ktorom svaly slabnú a ľahko sa unavia; záchvat kŕčov,
- zápal očí; bolesť, podráždenie, svrbenie alebo začervenanie očí; neprijemná citlivosť na svetlo; škvrny v zornom poli,
- zápal srdcového svalu, ktorý sa môže prejaviť ako dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca, pocit únavy alebo bolesť v hrudníku (myokarditída); zápal obalu pokrývajúceho srdce, ktorý sa môže prejaviť ako bolesť v hrudníku, dýchavičnosť alebo pocit únavy (perikarditída); nahromadenie tekutiny okolo srdca,
- zápal podžalúdkovej žľazy; zápal žalúdka; tvorba vredu na vnútornej výstelke vášho žalúdka alebo hornej časti vášho tenkého čreva,
- rast zhrubnutej, niekedy šupinatej kože; malé kožné hrčky alebo rany; zmeny sfarbenia vlasov,
- zápal blany, ktorá pokrýva šľachy,
- zápal obličiek,
- zvýšená hladina amylázy, enzýmu, ktorý rozkladá škrob.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápalová odpoveď voči červeným krvinkám; stav nazývaný hemofagocytová lymfohistiocytóza, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných

- histiocyty a lymfocyty, ktoré môžu spôsobovať rôzne príznaky; pocit slabosti, závratu, dýchavičnosti alebo bledý vzhľad kože (prejavy nízkeho počtu červených krviniek, pravdepodobne v dôsledku typu chudokrvnosti nazývanej čistá aplázia červených krviniek),
- znížená funkcia prištítnnej žľazy, ktorá sa môže prejavovať ako svalové kŕče alebo spazmy, únava a slabosť,
 - dočasný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, slabosť a ochrnutie končatín (Guillainov-Barrého syndróm); zápal mozgu, ktorý sa môže prejavovať zmätenosťou, horúčkou, problémami s pamäťou alebo záchvatmi kŕčov (encefalitída); bolesť, znecitlivenie, brnenie alebo slabosť rúk alebo nôh; ťažkosti týkajúce sa močového mechúra alebo čriev zahŕňajúce častejšiu potrebu močiť, neschopnosť udržať moč, ťažkosti pri močení a zápchu (myelitída); opuch zrakového nervu, ktorý môže viesť k strate zraku v jednom alebo oboch očiach, bolesti pri pohybe očí a/alebo strate farebného videnia (optická neuritída); zápal membrány okolo miechy a mozgu, ktorý sa môže prejaviť ako stuhnutosť krku, bolesť hlavy, horúčka, citlivosť očí na svetlo, nevoľnosť alebo vracanie (meningitída),
 - zápal krvných ciev,
 - nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť); prederavenie tenkého čreva; celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu),
 - zápal žľčovodov,
 - svrbenie, tvorba kožných pľuzgierov, odlupovanie kože alebo rany na koži, a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo v okolí pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza); citlivé červené hrčky pod kožou,
 - ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré vytvárajú zvlhčujúce tekutiny pre telo, ako sú slzy a sliny (Sjögrenov syndróm),
 - zápal močového mechúra, ktorý sa môže prejavovať ako časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili v klinických štúdiách s pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou alebo chemoterapiou spolu s liečbou ožarovaním:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pokles počtu červených krviniek; pokles počtu bielych krviniek (neutrofilov); pokles počtu krvných doštičiek (ľahšia tvorba podliatin alebo krvácanie),
- znížená činnosť štítnej žľazy,
- znížená hladina draslíka v krvi; menší pocit hladu,
- ťažkosti so spánkom,
- zápal nervov spôsobujúci znecitlivenie, slabosť, brnenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh; bolesť hlavy; závrat,
- dýchavičnosť; kašeľ,
- hnačka; nevoľnosť; vracanie; bolesť žalúdka; zápcha,
- kožná vyrážka; vypadávanie vlasov; svrbenie,
- bolesť svalov a kostí; bolesť kĺbov,
- pocit únavy; nezvyčajný pocit únavy alebo slabosti; horúčka; opuch,
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alanínaminotransferáza v krvi; zvýšená hladina pečeneového enzýmu aspartátaminotransferáza v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia pľúc,
- pokles počtu bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou; pokles počtu bielych krviniek (leukocytov, lymfocytov),
- reakcia súvisiaca s infúziou lieku,
- znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami; nadmerná činnosť štítnej žľazy; zápal štítnej žľazy,
- znížená hladina sodíka alebo vápnika v krvi,
- zmena vo vnímaní chuti,
- suché oči,
- nezvyčajný srdcový rytmus,

- vysoký krvný tlak,
- zápal pľúc,
- zápal čriev; zápal žalúdka; sucho v ústach,
- zápal pečene,
- červená vyvýšená vyrážka, niekedy s pľuzgiermi; zápal kože; kožný problém pripomínajúci akné; suchá svrbíaca koža,
- svalová bolesť alebo citlivosť; bolesť rúk alebo nôh; bolesť kĺbov s opuchom,
- náhle poškodenie obličiek,
- ochorenie podobné chrípke; zimnica,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi; zvýšená hladina pečeneového enzýmu alkalická fosfatáza v krvi; nezvyčajné výsledky vyšetrenia funkcie obličiek; zvýšená hladina vápnika v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápalová odpoveď voči červeným krvinkám; zvýšený počet bielych krviniek (eozinofilov),
- zápal podmozgovej žľazy, ktorá sa nachádza na spodnej časti mozgu,
- cukrovka 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy,
- zápal mozgu, ktorý sa môže prejavovať zmätenosťou, horúčkou, problémami s pamäťou alebo záchvatmi kŕčov (encefalitída); záchvat kŕčov; nedostatok energie,
- zápal očí; bolesť, podráždenie, svrbenie alebo začervenanie očí; nepríjemná citlivosť na svetlo; škvrny v zornom poli,
- zápal srdcového svalu, ktorý sa môže prejavovať ako dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca, pocit únavy alebo bolesť v hrudníku (myokarditída); zápal obalu pokrývajúceho srdce, ktorý sa môže prejavovať ako bolesť v hrudníku, dýchavičnosť alebo pocit únavy (perikarditída); nahromadenie tekutiny okolo srdca,
- zápal krvných ciev,
- zápal podžalúdkovej žľazy; tvorba vredu na vnútornej výstelke vášho žalúdka alebo hornej časti vášho tenkého čreva,
- rast zhrubnutej, niekedy šupinatej kože; škvrny na koži, ktoré stratili farbu; malé kožné hrčky alebo vredy,
- zápal blany, ktorá pokrýva šľachy,
- zápal obličiek; zápal močového mechúra, ktorý sa môže prejavovať ako časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha,
- zvýšená hladina amylázy, enzýmu, ktorý rozkladá škrob.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápalová odpoveď voči krvným doštičkám,
- imunitná porucha, ktorá môže postihovať pľúca, kožu, oči a/alebo lymfatické uzliny (sarkoidóza),
- znížená funkcia prištítnej žľazy, ktorá sa môže prejavovať ako svalové kŕče alebo spazmy, únava a slabosť,
- stav, pri ktorom svaly slabnú a ľahko sa unavia; dočasný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, slabosť a ochrnutie končatín (Guillainov-Barrého syndróm); bolesť, znecitlivenie, brnenie alebo slabosť rúk alebo nôh; ťažkosti týkajúce sa močového mechúra alebo čriev zahŕňajúce častejšiu potrebu močiť, neschopnosť udržať moč, ťažkosti pri močení a zápchu (myelitída); opuch zrakového nervu, ktorý môže viesť k strate zraku v jednom alebo oboch očiach, bolesti pri pohybe očí a/alebo strate farebného videnia (optická neuritída); zápal membrány okolo miechy a mozgu, ktorý sa môže prejavovať ako stuhnutosť krku, bolesť hlavy, horúčka, citlivosť očí na svetlo, nevoľnosť alebo vracanie (meningitída),
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť); prederavenie tenkého čreva; celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu),
- zápal žľčovodov,
- svrbenie, tvorba kožných pľuzgierov, odlupovanie kože alebo rany na koži, a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo v okolí pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm); citlivé červené hrčky pod kožou; zmeny sfarbenia vlasov,
- ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré vytvárajú zvlhčujúce tekutiny pre telo, ako sú slzy a sliny (Sjögrenov syndróm).

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili v klinických štúdiách s pembrolizumabom v kombinácii s axitinibom alebo lenvatinibom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcie močových ciest (častejšie močenie a bolesť pri močení),
- pokles počtu červených krviniek,
- znížená činnosť štítnej žľazy,
- menší pocit hladu,
- bolesť hlavy; zmena vo vnímaní chuti,
- vysoký krvný tlak,
- dýchavičnosť; kašeľ,
- hnačka; bolesť žalúdka; nevoľnosť; vracanie; zápcha,
- kožná vyrážka; svrbenie,
- bolesť kĺbov; bolesť svalov a kostí; svalová bolesť alebo citlivosť; bolesť rúk alebo nôh,
- pocit únavy; nezvyčajná únava alebo slabosť; opuch; horúčka,
- zvýšené hladiny lipázy, enzýmu, ktorý rozkladá tuky; zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi; nezvyčajné výsledky vyšetrenia funkcie obličiek.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia pľúc,
- pokles počtu bielych krviniek (neutrofily, lymfocyty, leukocyty); pokles počtu krvných doštičiek (ľahšia tvorba podliatin alebo krvácanie),
- reakcia súvisiaca s infúziou lieku,
- znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami; nadmerná činnosť štítnej žľazy; zápal štítnej žľazy,
- znížená hladina sodíka, draslíka alebo vápnika v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- závrat; zápal nervov spôsobujúci znecitlivenie, slabosť, brnenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh; nedostatok energie,
- suché oči,
- nezvyčajný srdcový rytmus,
- zápal pľúc,
- zápal čriev; zápal podžalúdkovej žľazy; zápal žalúdka; sucho v ústach,
- zápal pečene,
- červená vyvýšená vyrážka, niekedy s pľuzgiermi; zápal kože; suchá koža; kožný problém pripomínajúci akné; vypadávanie vlasov,
- bolesť kĺbov s opuchom,
- zápal obličiek,
- ochorenie podobné chrípke; zimnica,
- zvýšené hladiny amylázy, enzýmu, ktorý rozkladá škrob; zvýšená hladina bilirubínu v krvi; zvýšené hladiny pečeňového enzýmu alkalická fosfatáza v krvi; zvýšená hladina vápnika v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšený počet bielych krviniek (eozinofily),
- zápal podmozgovej žľazy, ktorá sa nachádza na spodnej časti mozgu,
- cukrovka 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy,
- stav, pri ktorom svaly slabnú a ľahko sa unavajú; zápal mozgu, ktorý sa môže prejavovať zmätenosťou, horúčkou, problémami s pamäťou alebo záchvatmi kŕčov (encefalitída),
- zápal očí; bolesť, podráždenie, svrbenie alebo začervenanie očí; neprijemná citlivosť na svetlo; škvrny v zornom poli,
- zápal srdcového svalu, ktorý sa môže prejaviť ako dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca, pocit únavy alebo bolesť v hrudníku (myokarditída); nahromadenie tekutiny okolo srdca,
- zápal krvných ciev,
- tvorba vredu na vnútornej výstelke vášho žalúdka alebo hornej časti vášho tenkého čreva,
- suchá svrbivá koža; rast zhrubnutej, niekedy šupinatej kože; škvrny na koži, ktoré stratili farbu; malé kožné hrčky alebo rany; zmeny sfarbenia vlasov,

- zápal blany, ktorá pokrýva šľachy.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- znížená funkcia prištítnej žľazy, ktorá sa môže prejavovať ako svalové kŕče alebo spazmy, únava a slabosť,
- opuch zrakového nervu, ktorý môže viesť k strate zraku v jednom alebo oboch očiach, bolesti pri pohybe očí a/alebo strate farebného videnia (optická neuritída),
- prederavenie tenkého čreva,
- svrbenie, tvorba kožných pľuzgierov, odlupovanie kože alebo rany na koži, a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo v okolí pohlavných orgánov (toxická epidermálna nekrolýza alebo Stevensov-Johnsonov syndróm),
- ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré vytvárajú zvlhčujúce tekutiny pre telo, ako sú slzy a sliny (Sjögrenov syndróm),
- zápal močového mechúra, ktorý sa môže prejavovať ako časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s neznámou frekvenciou (nie je možné stanoviť z dostupných údajov)

- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť); celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu).

Vyrážka je častejšia, keď sa KEYTRUDA podáva v kombinácii s enfortumab vedotínom, ako keď sa podáva samotná KEYTRUDA.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať KEYTRUDU

Neotvorená injekčná liekovka

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala až po dobu 42 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri teplote 23 °C až 27 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po nariadení. Nariadený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť dlhší ako 7 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa liek uchovával v chladničke, pred použitím sa musia injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky nechať dosiahnuť izbovú teplotu.

Neuchováajte žiadne nespotrebované množstvo roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo KEYTRUDA obsahuje

Liečivo je pembrolizumab.

Jedna injekčná liekovka so 4 ml obsahuje 100 mg pembrolizumabu.

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg pembrolizumabu.

Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, sacharóza, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá KEYTRUDA a obsah balenia

KEYTRUDA je číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, pH 5,2 – 5,8.

Je dostupná v škatuľkách obsahujúcich jednu alebo dve sklenené injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Výrobca

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgicko

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie infúzie

- Injekčnou liekovkou netraste.
- Injekčnú liekovku nechajte dosiahnuť izbovú teplotu (25 °C alebo nižšiu).
- Pred riedením sa injekčná liekovka s koncentrátom môže vybrať z chladničky (teplota 25 °C alebo nižšia) až na 24 hodín.
- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Koncentrát je číry až slabo opalescenný, bezfarebný až svetložltý roztok. Ak spozorujete viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Odoberte požadovaný objem až do 4 ml (100 mg) koncentráту a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) alebo 50 mg/ml glukózy (5%) tak, aby ste pripravili nariedený roztok s konečnou koncentráciou v rozsahu od 1 do 10 mg/ml. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,25 ml náplne navyše (celkový obsah injekčnej liekovky 4,25 ml), aby sa zabezpečila výťažnosť koncentrátu 4 ml. Nariedený roztok premiešajte jemným prevrátením.
- Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala až po dobu 42 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri teplote 23 °C až 27 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po nariedení. Nariedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť dlhší ako 7 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa liek uchovával v chladničke, pred použitím sa musia injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky nechať dosiahnuť izbovú teplotu. V nariedenom roztoku môžu byť prítomné priehľadné až biele bielkovinové častice. Infúzny roztok podávajte intravenózne počas 30 minút s použitím sterilného apyrogénneho, bielkoviny málo viažuceho, zaradeného alebo prídavného filtra s veľkosťou pórov 0,2 až 5 µm.
- Rovnakou infúznou súpravou nepodávajte súbežne žiadne iné lieky.
- KEYTRUDA je len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný zvyšok ponechaný v injekčnej liekovke zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.