

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu.

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR

lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

#### Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

#### Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  (patrz punkt 5.1).

#### Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1).

#### Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

#### Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability-high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient).

#### Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

### Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zvalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).

### Badanie na obecność MSI-H/dMMR u pacjentów z rakiem jelita grubego

W przypadku leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii zaleca się wykonanie badań statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej za pomocą zvalidowanego testu w celu wybrania pacjentów z rakiem jelita grubego (patrz punkty 4.1 i 5.1).

### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.

W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

### *Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)*

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA**

<b>Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego</b>	<b>Stopień nasilenia</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥ 3 ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia $\geq 3$ (stężenia glukozy $> 250$ mg/dl lub $> 13,9$ mmol/l) lub z kwasicą ketonową  Nadczynność tarczycy stopnia $\geq 3$ .	U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
<p>Zapalenie wątroby</p> <p><b>UWAGA:</b> wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktytynibem ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.</p>	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) $> 3$ do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień $\geq 3$ z aktywnością AspAT lub AlAT $> 5$ razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3$ razy powyżej GGN	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT $\geq 50\%$ trwającym $\geq 1$ tydzień	Zakończyć
Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć

<b>Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego</b>	<b>Stopień nasilenia</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
<b>Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego</b>	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)  Zapalenie mięśnia sercowego stopnie 3 lub 4 Zapalenie mózgu stopnie 3 lub 4 Zespół Guillain-Barré stopnie 3 lub 4  Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*  Zakończyć  Zakończyć
<b>Reakcje związane z infuzją dożylną</b>	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.

\* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

#### *Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym*

U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem po informacji dotyczące dawkowania aksytynibu należy sięgnąć do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Podczas stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem zwiększenie dawki aksytynibu powyżej dawki początkowej wynoszącej 5 mg można rozważyć w odstępach co najmniej 6-tygodniowych (patrz punkt 5.1).

#### *W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem:*

- Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 3-krotnie, ale mniej niż 10-krotnie GGN, bez towarzyszącego temu zwiększeniu stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA oraz aksytynibu do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Po ustąpieniu objawów można rozważyć ponowne włączenie jednego leku, a następnie obu leków. W przypadku ponownego włączenia aksytynibu można rozważyć zmniejszenie jego dawki zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL dla aksytynibu.
- Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 10-krotnie GGN lub przekroczy co najmniej 3-krotnie GGN z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA i aksytynibu oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA (patrz także Ulotka dla pacjenta).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (patrz punkt 5.1). Dane zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących populacji z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów po resekcji czerniaka stopnia III oraz z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR; dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami oraz z rakiem przełyku; oraz dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie leków. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

### Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2).

### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na



początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia  $\geq 3$ ) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. (Patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . do czasu regresji do stopnia  $\leq 1$ . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórki (ang. TEN) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

#### Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych i zapalenie żołądka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

##### *Odrzucenie przeszczepionego narządu litego*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

*Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)*

**Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem**

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8).

**Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem**

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

**Reakcje związane z infuzją dożylną**

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

**Środki ostrożności specyficzne dla choroby**

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny*

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1). Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$*

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie (patrz punkt 5.1). Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

#### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.2 i 4.8). Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone. W przypadku pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, leczenie skojarzone z pembrolizumabem należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1).

#### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią) (patrz punkt 5.1).

#### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem

U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

#### Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aktytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym

Podczas podawania pembrolizumabu z aktytynibem pacjentom z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano wyższe niż przewidywane częstości zwiększenia aktywności ALAT i AspAT o nasileniu stopni 3 i 4 (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych i monitorować je okresowo w trakcie całego leczenia. Można rozważyć częstsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych niż jest to zalecane w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania obu leków (patrz punkt 4.2 i ChPL dotycząca aktytynibu).

#### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR

W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, Hazard ratio) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia, przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie (patrz punkt 5.1).

#### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem przełyku

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone. W przypadku pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, leczenie skojarzone z pembrolizumabem należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności  $\geq 2$  w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i rakiem nerkowokomórkowym); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne; oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce  $> 10$  mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny  $> 1,5 \times$  GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny  $> 1,5 \times$  GGN, AspAT, AlAT  $> 2,5 \times$  GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1).

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

#### Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu z innymi lekami. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami.

Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Jednakże układowo podawane kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne mogą być stosowane po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy można również stosować w ramach premedykacji, jeżeli pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) aby łagodzić działania niepożądane związane z chemioterapią.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu pembrolizumabu na reprodukcję; jednakże w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki te wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży może stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny należące do klasy G4 (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową; zatem pembrolizumab, jako przeciwciało podklasy IgG4, może przenikać od matki do rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pembrolizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na fakt, iż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pembrolizumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pembrolizumabem dla matki.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. W trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie obserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy samców i samic małp (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pembrolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 6185 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi lub rakiem jelita grubego przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,6 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (32%), nudności (21%) i biegunka (21%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych

należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 1437 pacjentów z NDRP, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi lub rakiem przełyku, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (55%), niedokrwistość (51%), zmęczenie (39%), zaparcia (37%), zmniejszenie łaknienia (34%), biegunka (33%), neutropenia (29%) i wymioty (28%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nadciśnienie (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności ALAT (27%), zwiększenie aktywności AspAT (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

**Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem\***

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Bardzo często		zapalenie płuc	
Często	zapalenie płuc		zapalenie płuc
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	

	<b>Monoterapia</b>	<b>Leczenie skojarzone z chemioterapią</b>	<b>Leczenie skojarzone z aksytynibem</b>
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	limfopenia, eozynofilia
Rzadko	immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytoza, limfocytopenia, hemofagocytarna		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu łitego		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy <sup>b</sup>	niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy <sup>b</sup>
Często	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy <sup>c</sup>	nadczynność tarczycy <sup>d</sup>	zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup> , zapalenie tarczycy <sup>c</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup>
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup> , zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup>	zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup> , zapalenie tarczycy <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hiponatremia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Bardzo często		bezsenność	
Często	bezsenność		bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, ból głowy	ból głowy, zaburzenia smaku



	<b>Monoterapia</b>	<b>Leczenie skojarzone z chemioterapią</b>	<b>Leczenie skojarzone z aktywnym</b>
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zaburzenia smaku, letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	zapalenie mózgu, epilepsja	zespół miasteniczny <sup>k</sup>
Rzadko	zapalenie mózgu <sup>h</sup> , zespół Guillain-Barré <sup>i</sup> , zapalenie rdzenia kręgowego <sup>j</sup> , zespół miasteniczny <sup>k</sup> , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) <sup>l</sup>	zespół Guillain-Barré	
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>		zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
<b>Zaburzenia serca</b>			
Często	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca <sup>†</sup> (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego <sup>n</sup> , wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego
Rzadko		zapalenie osierdza	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	zapalenie naczyń <sup>o</sup> , nadciśnienie tętnicze	
Rzadko	zapalenie naczyń		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel, dysfonia
Często	zapalenie płuc <sup>p</sup>	zapalenie płuc <sup>p</sup>	zapalenie płuc <sup>p</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha <sup>q</sup> , zaparcia	biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka	zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka

	<b>Monoterapia</b>	<b>Leczenie skojarzone z chemioterapią</b>	<b>Leczenie skojarzone z aktywnym</b>
Niezbyt często	zapalenie trzustki <sup>s</sup> , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>	zapalenie trzustki <sup>s</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>	zapalenie trzustki <sup>s</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Często		zapalenie wątroby <sup>u</sup>	zapalenie wątroby <sup>u</sup>
Niezbyt często	zapalenie wątroby <sup>u</sup>		
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	wysypka <sup>v</sup> , świąd <sup>w</sup>	wysypka <sup>v</sup> , łysienie, świąd <sup>w</sup>	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka <sup>v</sup> , świąd <sup>w</sup>
Często	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo <sup>y</sup> , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , suchość skóry, rumień, zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, wyprysk, rumień
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate <sup>z</sup> , grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, bielactwo <sup>y</sup> , wyprysk, wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, grudki, rogowacenie liszajowate	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, łuszczyca, bielactwo <sup>y</sup>
Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	zmiana koloru włosów	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów, bóle kończyn
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , zapalenie stawów <sup>cc</sup>	zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , bóle kończyn, zapalenie stawów <sup>cc</sup>	zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , zapalenie stawów <sup>cc</sup> , zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>	zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>	zespół Sjögrena
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			

	<b>Monoterapia</b>	<b>Leczenie skojarzone z chemioterapią</b>	<b>Leczenie skojarzone z aksytynibem</b>
Często		ostre uszkodzenie nerek	ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek <sup>cc</sup>
Niezbyt często	zapalenie nerek <sup>cc</sup>	zapalenie nerek <sup>cc</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>ff</sup> , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk <sup>ff</sup>	zmęczenie, astenia, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze	obrzęk <sup>ff</sup> , objawy grypopodobne, dreszcze
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Bardzo często		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

\*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 2 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

<sup>†</sup>Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zaburzenia czynności tarczycy)
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)

- e. niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- f. zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki)
- g. cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- h. zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu)
- i. zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- j. zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- k. zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporażna, w tym zaostrzenie)
- l. aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- m. zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- n. zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- o. zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego)
- p. zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc)
- q. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- r. zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- s. zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz ostre zapalenie trzustki)
- t. owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- u. zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- v. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- w. świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- x. ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczką, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)
- y. bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- z. rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- aa. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- bb. zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
- cc. zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
- dd. zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- ee. zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)
- ff. obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych (patrz punkt 5.1). W punkcie 4.4 przedstawiono zalecenia postępowania w odniesieniu do tych działań niepożądanych.

#### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4)

##### *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego*

Zapalenie płuc wystąpiło u 286 (4,6%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 128 (2,1%), 73 (1,2%), 17 (0,3%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,5 miesiąca (zakres od 2 dni do 26,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres od 1 dnia do 33,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,2%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (4,2%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 117 (1,9%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 166 pacjentów, u 4 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 160 (5,7%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. i 5. stwierdzono odpowiednio u 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) i 10 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) wahała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów biorących udział w badaniu KEYNOTE-087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

#### *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 121 (2,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 35 (0,6%), 67 (1,1%) i 5 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,7 miesiąca (zakres od 7 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,0 miesiąca (zakres od 1 dnia do 12,4 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 34 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 99 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

#### *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego*

Zapalenie wątroby wystąpiło u 61 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 8 (0,1%), 41 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,8 miesiąca (zakres od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres od 1 dnia do 20,9+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 24 (0,4%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 46 pacjentów.

#### *Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego*

Zapalenie nerek wystąpiło u 25 (0,4%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 5 (0,1%), 15 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 6 dni do 19,6 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 10 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 15 pacjentów, u 4 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

#### *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego*

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 52 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,4%), 21 (0,3%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 3 dni do 32,4+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 18 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 38 (0,6%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 15 (0,2%), 19 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,6 miesiąca (zakres od 3 dni do 30,4+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 9 (0,1%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 17 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 261 (4,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 64 (1,0%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,8 miesiąca (zakres od 4 dni do 27,6+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 3 (< 0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 207 (79,3%) pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 699 (11,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 510 (8,2%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 2 dni do 53,9+ miesiąca). Dwóch pacjentów (< 0,1%) przerwało leczenie pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 171 (24,5%) pacjentów, u 14 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2.

#### *Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego*

Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 102 (1,6%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3. lub 5. odpowiednio u 11 (0,2%), 77 (1,2%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 3,5 miesiąca (zakres od 3 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 33,0+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 71 pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina*

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 6 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 1 pacjent zgłosił przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U dwóch pacjentów wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych, która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołoszczepienny po przeszczepieniu.

Spośród 32 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 16 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 7 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w dwóch przypadkach miała skutek śmiertelny. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu okołoszczepiennego po przeszczepieniu.

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 8 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 3 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołoszczepienny po przeszczepieniu.

### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym

W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3-krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aksytynibem (31%) w monoterapii albo włączono ponownie oba te leki (50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 10,8% – zmniejszenie liczby limfocytów, 8,3% – zmniejszenie stężenia sodu, 6,4% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,4% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,0% – zwiększenie stężenia glukozy, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,0% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2,7% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,4% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 2,0% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,9% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,9% – zwiększenie stężenia potasu, 1,9% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,6% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,5% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,9% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,7% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu, 0,2% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 33,0% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 25,5% – zmniejszenie liczby limfocytów, 20,3% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 19,3% – zmniejszenie liczby leukocytów, 13,9% – zmniejszenie stężenia sodu, 10,8% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,7% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 8,4% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,6% – zwiększenie stężenia glukozy, 3,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,8% – zwiększenie stężenia potasu, 3,7% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,6% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,1% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,0% – zmniejszenie stężenia albumin, 2,2% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,6% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 1,2% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 0,8% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 20,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 13,2% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 10,8% – zmniejszenie liczby limfocytów, 8,9% – zwiększenie stężenia glukozy, 7,8% – zmniejszenie stężenia sodu, 6,4% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,2% – zwiększenie stężenia potasu, 4,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,6% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,1% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 1,7% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 1,5% – zwiększenie INR, 1,4% – zmniejszenie liczby krwinek białych, 1,4% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,2% – wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, 1,2% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,2% – zwiększenie stężenia sodu, 0,7% – zmniejszenie stężenia wapnia, 0,7% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,5% – zmniejszenie stężenia albumin, 0,2% – zmniejszenie stężenia glukozy.

### Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 161 dzieci i młodzieży w wieku od 9 miesięcy do 17 lat z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy I/II KEYNOTE-051. Populacja pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkinga (n=22) obejmowała pacjentów w wieku od 11 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (33%), wymioty (30%), ból głowy (26%), bóle brzucha (22%), niedokrwistość (21%), kaszel (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. U siedemdziesięciu sześciu (47,2%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 5 (3,1%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC18

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących



antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych oceniono stosowanie pembrolizumabu podawanego w dawkach wynoszących 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie u pacjentów z czerniakiem lub wcześniej leczonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Na podstawie modelowania i symulacji zależności ekspozycji od dawki dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w przypadku podawania w dawkach wynoszących 200 mg co 3 tygodnie, 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni (patrz punkt 4.2).

#### Czerniak

##### KEYNOTE-006: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z czerniakiem nieleczonych wcześniej ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-006, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy III z grupą kontrolną dotyczącym leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=279) lub co 3 tygodnie (n=277) lub ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie (n=278). Nie było wymagane, aby pacjenci z mutacją czerniaka BRAF V600E byli wcześniej leczeni inhibitorami BRAF.

Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuację leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a później co 12 tygodni.

Spśród 834 pacjentów uczestniczących w badaniu, 60% stanowili mężczyźni, 44% było w wieku  $\geq 65$  lat (mediana wieku 62 lata [zakres 18-89]), a 98% było rasy białej. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów było w stadium choroby M1c, u 9% występowały w wywiadach przerzuty do mózgu, 66% osób nie było wcześniej leczonych, a 34% pacjentów przeszło jedną terapię. U 31% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 1, u 69% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 0, a u 32% stwierdzono zwiększenie aktywności LDH. Mutacje genu BRAF obecne były u 302 (36%) pacjentów. Wśród pacjentów z guzem posiadającym mutację BRAF, 139 (46%) było leczonych wcześniej inhibitorem BRAF.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby [ang. PFS, Progression Free Survival, oceniany za pomocą zintegrowanego systemu oceny radiologicznej i onkologicznej (ang. IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] wersja 1.1) i przeżycie całkowite (ang. OS, Overall Survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. ORR, Objective Response Rate) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 3 podsumowano główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej przeprowadzonej po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 21 miesięcy. Na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, opracowane na podstawie wyników analizy końcowej.

**Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-006**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=277</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 tygodnie n=279</b>	<b>Ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=278</b>
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Wartość P <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (24, NA)	Nie uzyskano (22, NA)	16 (14, 22)
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Wartość P <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Najlepsza obiektywna odpowiedź</b>			
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Odpowiedź całkowita %	13%	12%	5%
Odpowiedź częściowa %	23%	25%	8%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,0; 22,8+)	Nie uzyskano (1,8; 22,8+)	Nie uzyskano (1,1+; 23,8+)
Odsetek - % osób z utrzymującą się odpowiedzią w 18. miesiącu	68% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

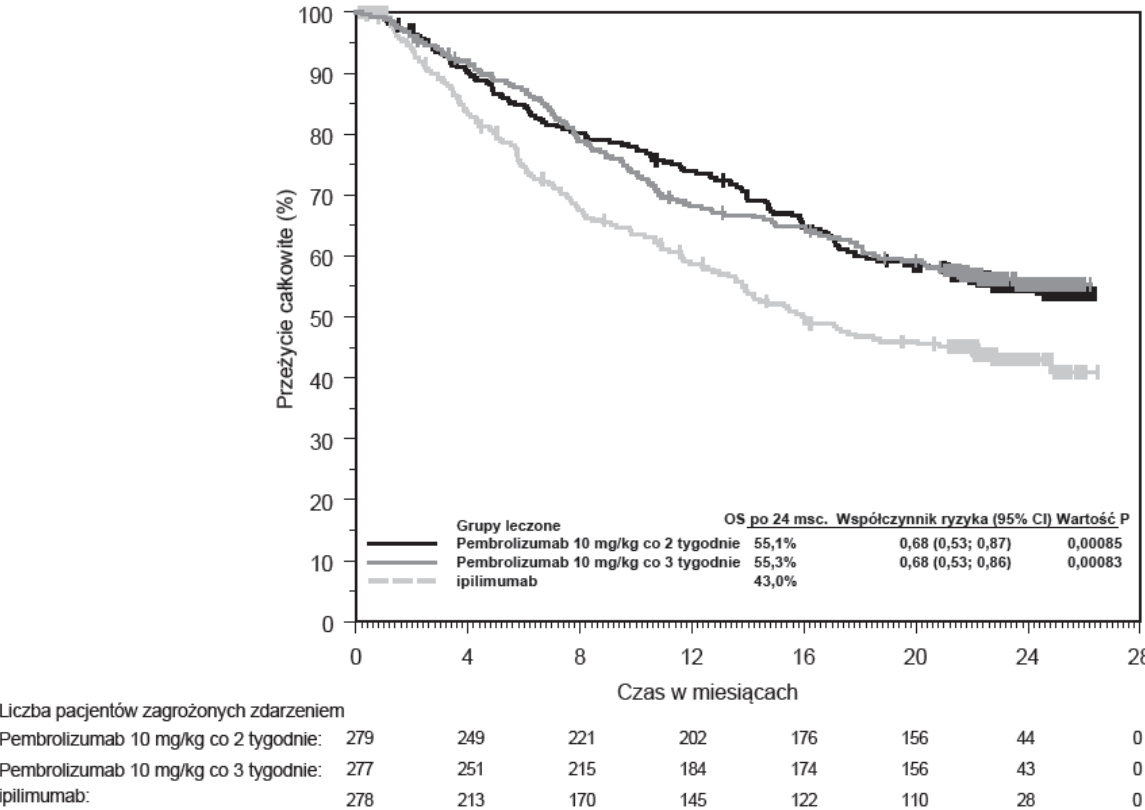
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

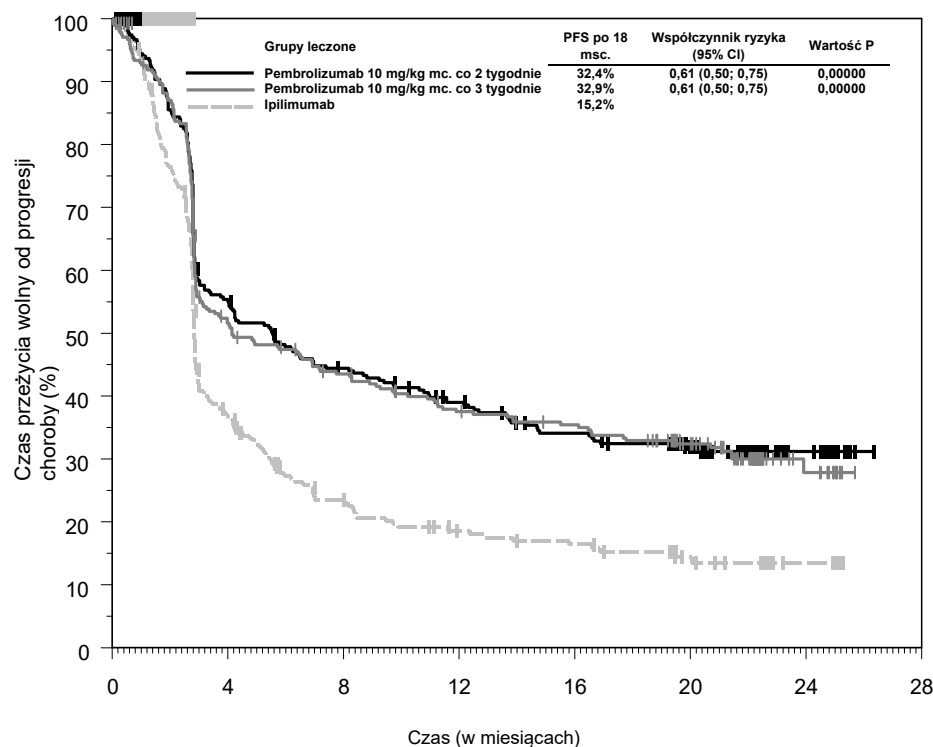
§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne

**Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



**Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	Czas (w miesiącach)							
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

**KEYNOTE-002: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-002, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 (n=180) lub 10 mg/kg mc. (n=181) co 3 tygodnie, lub do chemioterapii (n=179, w tym z zastosowaniem dakarbazyny, temozolomidu, karboplatyny, paklitakselu lub karboplatyny z paklitakselem). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub leczonych immunosupresyjnie; a dodatkowo z wywiadem ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub objawy toksyczności stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (> 10 mg/dobę prednizonu lub dawka równoważna) przez ponad 12 tygodni; z występującymi aktualnie działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 2$ . związanymi z wcześniejszym stosowaniem ipilimumabu; z wywiadem ciężkiej nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne; z wywiadem zapaleń płuc lub śródmiąższowych nacieków zapalnych w obrębie płuc; zakażeniem wirusami HIV, HBV lub HCV i stanem sprawności  $\geq 2$  w skali ECOG.

Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a później co 12 tygodni. Pacjenci poddawani chemioterapii, u których po pierwszej planowej ocenie zaawansowania choroby w ramach badania doszło do progresji choroby potwierdzonej na drodze niezależnej weryfikacji, mieli możliwość zmiany leczenia i otrzymywania

pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie metodą podwójnie zaślepionej próby.

Spośród 540 pacjentów, 61% stanowili mężczyźni, 43% było w wieku  $\geq 65$  lat (mediana wieku 62 lata [zakres 15-89]), a 98% było rasy białej. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów było w stadium choroby M1c, u 73% z nich zastosowano wcześniej co najmniej dwie, a u 32% co najmniej trzy terapie układowe z powodu zaawansowanego czerniaka. Czterdzieści pięć procent pacjentów miało wynik oceny stanu sprawności wynoszący 1 w skali ECOG, u 40% stwierdzono podwyższoną aktywność LDH, a u 23% wykryto mutację genu BRAF w guzie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie IRO zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 4 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej, a na rycinie 3 umieszczono krzywą Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W obydwu grupach leczenia pembrolizumabem obserwowano lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu z chemioterapią i nie stwierdzono różnic między dawkami pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem a chemioterapią podczas analizy końcowej przeżycia całkowitego, która nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający efekt zmiany leczenia. Spośród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia chemioterapią, 55% zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie pembrolizumabem.

**Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-002**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=180</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=181</b>	<b>Chemioterapia  n=179</b>
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Wartość P <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Wartość P <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Najlepsza obiektywna odpowiedź</b>			
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Odpowiedź całkowita %	3%	7%	0%
Odpowiedź częściowa %	19%	20%	5%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>§</sup></b>			
Mediana w miesiącach (zakres)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nie uzyskano (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
Odsetek - % osób z utrzymującą się odpowiedzią w 12. miesiącu	73% <sup>¶</sup>	79% <sup>¶</sup>	0% <sup>¶</sup>

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

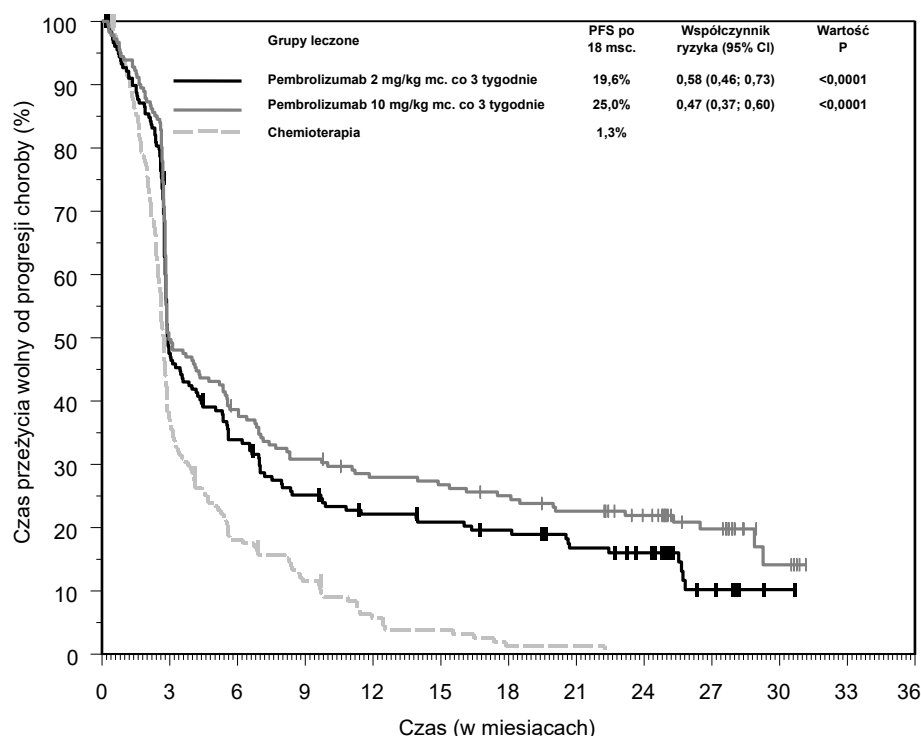
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź na podstawie analizy końcowej

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-002 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem							
Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	181	69	48	42	30	5	0
Chemioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

#### KEYNOTE-001: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z czerniakiem wcześniej nieleczonych i leczonych ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oceniano w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, KEYNOTE-001. Skuteczność pembrolizumabu była oceniana u 276 pacjentów z dwóch podgrup. W jednej podgrupie znajdowali się pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem (oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600), a w drugiej - pacjenci, u których wcześniej nie stosowano ipilimumabu. Pacjentów przydzielano w sposób losowy do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Kryteria wykluczenia były podobne jak w badaniu KEYNOTE-002.

Spśród 89 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy wcześniej byli leczeni ipilimumabem, 53% stanowili mężczyźni, 33% było w wieku  $\geq 65$  lat (mediana wieku wynosiła 59 lat [zakres 18-88]). Wszyscy pacjenci poza dwiema osobami byli rasy białej. Osiemdziesiąt cztery procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 8% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. U siedemdziesięciu procent pacjentów zastosowano wcześniej co najmniej dwie, a u 35% co najmniej trzy terapie układowe z powodu zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 13% populacji badanej. Wszyscy pacjenci z obecnością mutacji genu BRAF w guzie byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF.

Spśród 51 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem, 63% stanowili mężczyźni, 35% było w wieku  $\geq 65$  lat (mediana wieku wynosiła 60 lat [zakres 35-80]). Wszyscy pacjenci poza jedną osobą byli rasy białej. Sześćdziesiąt trzy

procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 2% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie przyjmowało wcześniej leczenia z powodu zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 20 (39%) pacjentów. Spośród pacjentów z obecnością mutacji genu BRAF w guzie, 10 (50%) było wcześniej leczonych inhibitorem BRAF.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w niezależnej ocenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik kontroli choroby (ang. DCR, disease control rate [z uwzględnieniem odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej i choroby stabilnej]), czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Odpowiedź na leczenie oceniana była w odstępach 12-tygodniowych. W Tabeli 5 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych lub nieleczonych ipilimumabem, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. na podstawie danych zebranych po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 30 miesięcy dla wszystkich pacjentów.

**Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-001**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej leczonych ipilimumabem n=89</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem n=51</b>
<b>Najlepsza obiektywna odpowiedź* z zastosowaniem IRO<sup>†</sup></b>		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) %, (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Odpowiedź całkowita	7%	12%
Odpowiedź częściowa	19%	24%
Wskaźnik kontroli choroby % <sup>‡</sup>	48%	49%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>§</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
Odsetek - % osób z utrzymującą się odpowiedzią w 24. miesiącu <sup>¶</sup>	75%	71%
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b>		
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w 12. miesiącu	34%	38%
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>		
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,9 (11, niedostępne)	28,0 (14, niedostępne)
Przeżycie całkowite (OS) w 24. miesiącu	44%	56%

\* Z uwzględnieniem pacjentów z niemierzalną chorobą na początku badania na podstawie niezależnej oceny radiologicznej

<sup>†</sup> IRO (Integrated Radiology and Oncologist Assessment) = zintegrowany system oceny radiologicznej i onkologicznej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi: choroby stabilnej lub lepszego wyniku leczenia

<sup>§</sup> Dotyczy pacjentów z wystąpieniem odpowiedzi potwierdzonej w niezależnej ocenie, rozpoczynając od daty, kiedy odpowiedź odnotowano po raz pierwszy; n=23 - pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem; n=18 - pacjenci wcześniej nieleczeni ipilimumabem

<sup>¶</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera



Wyniki uzyskane u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem (n=84) i wcześniej nieleczonych ipilimumabem (n=52) otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie były podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

#### *Analizy w podgrupach*

##### Status mutacji BRAF w czerniaku

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=414; 77%) lub z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=126; 23%); wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Typ dziki genu BRAF</b>		<b>Mutacja genu BRAF z wcześniejszym leczeniem inhibitorem BRAF</b>	
	<b>Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie (n=136)</b>	<b>Chemioterapia (n=137)</b>	<b>Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie (n=44)</b>	<b>Chemioterapia (n=42)</b>
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) %	26%	6%	9%	0%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=525; 63%), mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=163; 20%) oraz mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=139; 17%); wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF**

	Typ dziki genu BRAF		Mutacja BRAF bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF		Mutacja BRAF z wcześniejszym leczeniem inhibitorem BRAF	
Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=52)
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

#### Status PD-L1 w czerniaku

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (ekspresja PD-L1 w  $\geq 1\%$  komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza – wynik testu MEL) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1. Ekspresję PD-L1 oceniano retrospektywnie za pomocą testu immunohistochemicznego (ang. IHC, Immunohistochemistry) z zastosowaniem przeciwciał 22C3 anti-PD-L1. Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (79%), u 69% (n=294) wynik był dodatni, a u 31% (n=134) wynik był ujemny. W Tabeli 8 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

**Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1**

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie	Chemioterapia	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie	Chemioterapia
	<b>Pozytywny status PD-L1</b>		<b>Negatywny status PD-L1</b>	
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) %	25%	4%	10%	8%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (n=671; 80%) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1 (n=150; 18%). Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (98%), u 82% wynik był dodatni, a u 18% wynik był ujemny. W Tabeli 9 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

**Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1**

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zebrane)	Ipilimumab	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zebrane)	Ipilimumab
	<b>Pozytywny status PD-L1</b>		<b>Negatywny status PD-L1</b>	
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) %	40%	14%	24%	13%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

### Czerniak gałki ocznej

U 20 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej włączonych do badania KEYNOTE-001 nie zgłoszono wystąpienia odpowiedzi obiektywnej; wystąpienie choroby stabilnej zgłoszono u 6 pacjentów.

### KEYNOTE-054: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po całkowitej resekcji czerniaka

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-054, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych > 1 mm), IIIB lub IIIC. Łącznie 1019 dorosłych pacjentów przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=514) lub placebo (n=505) przez okres do jednego roku aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano według 7. wydania klasyfikacji stopni zaawansowania opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, American Joint Committee on Cancer) (IIIA, IIIB, IIIC z 1-3 zajęzłymi węzłami chłonnymi, IIIC  $\geq$  4 zajęzłymi węzłami chłonnymi) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, kraje europejskie, Australia i inne wyznaczone kraje). Do badania kwalifikowali się pacjenci po usunięciu węzłów chłonnych i radioterapii (jeżeli była wskazana) w okresie 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjenci z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej. Nie zakwalifikowano również pacjentów z grubym pierwotnym czerniakiem bez dowodów zajęcia węzłów chłonnych, których wcześniej leczono nieoperacyjnie lub przy użyciu interferonu. Wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki pembrolizumabu przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 6 miesięcy od 3. do 5. roku badania, a potem co rok.

Charakterystyka wyjściowa 1019 pacjentów była następująca: mediana wieku 54 lata (25% osób w wieku 65 lat lub starszych); 62% mężczyzn; oraz wynik stanu sprawności w skali ECOG – 0 (94%) i 1 (6%). Stopień zaawansowania IIIA stwierdzono u 16% pacjentów; IIIB – u 46%; IIIC (1-3 zajęzłymi węzłami chłonnymi) – u 18%, a IIIC ( $\geq$  4 zajęzłymi węzłami chłonnymi) – u 20%; z kolei u 50% stwierdzono mutację genu BRAF V600, a u 44% – mutację genu BRAF typu dzikiego. Ekspresję PD-L1 sprawdzono w sposób retrospektywny w teście immunohistochemicznym (IHC) z przeciwciałem 22C3 anti-PD-L1. U 84% pacjentów stwierdzono czerniaka z ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1 w  $\geq$  1% komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza). Ten sam system oceny zastosowano w przypadku czerniaka z przerzutami (wynik testu MEL).

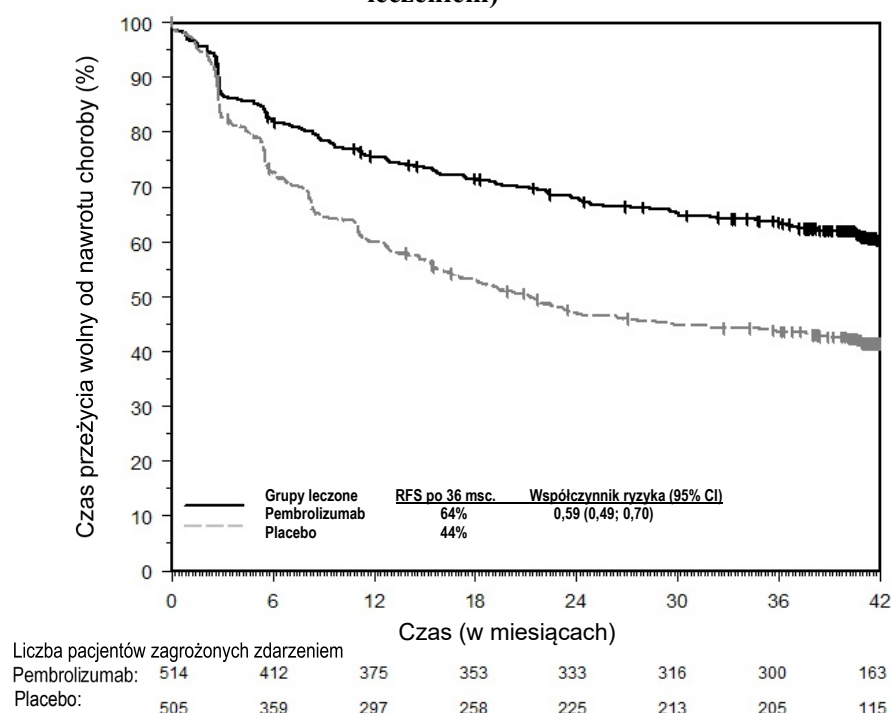
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: oceniany przez badacza czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (ang. RFS, recurrence-free survival) w całej populacji oraz u pacjentów z nowotworem z ekspresją PD-L1, przy czym RFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (ang. DMFS, distant metastasis-free survival) oraz przeżycie całkowite (OS) w całej populacji oraz u pacjentów z nowotworem z ekspresją PD-L1. Przeżycie całkowite (OS) nie było oficjalnie oceniane w czasie przeprowadzania tej analizy. Badanie wstępnie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; wartość  $p < 0,0001$ ) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Zaktualizowane wyniki skuteczności z medianą czasu obserwacji wynoszącą 45,5 miesiąca przedstawiono w Tabeli 10 i na Rycinach 4 i 5.

**Tabela 10: Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-054**

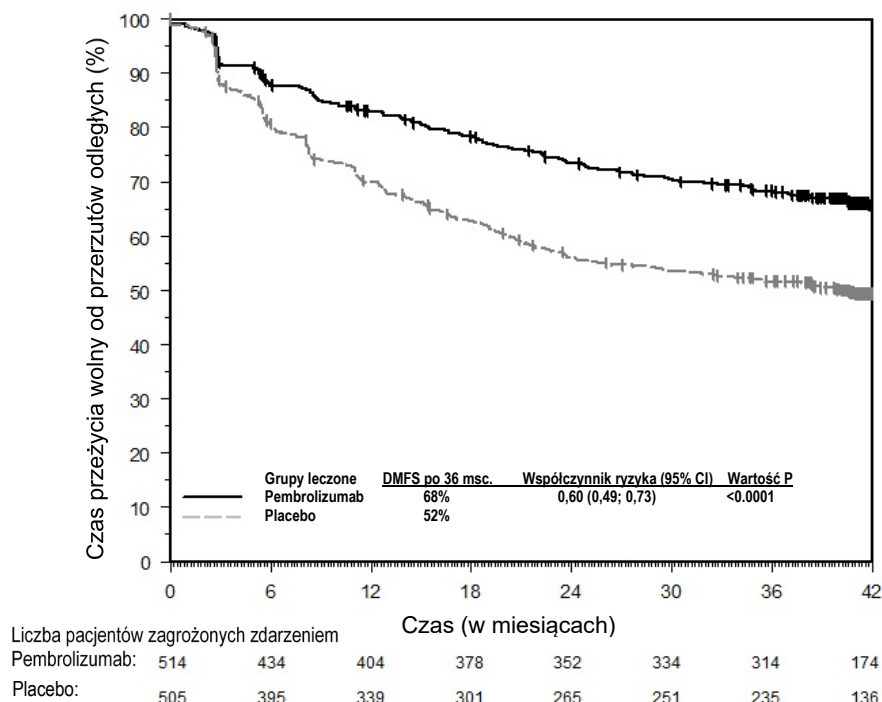
Punkt końcowy	KEYTRUDA 200 mg co 3 tygodnie n=514	Placebo  n=505
RFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	203 (40%)	288 (57%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	173 (34%)	245 (49%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	< 0,0001	

\* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa  
NR = nie uzyskano

**Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



**Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od przerzutów odległych z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



Korzyści RFS i DMFS konsekwentnie wykazywano w podgrupach, obejmujących ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej, status mutacji BRAF i stadium choroby (zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji AJCC). Wyniki te były spójne po ponownej klasyfikacji w analizie post-hoc zgodnie z aktualnym 8. wydaniem klasyfikacji stopnia zaawansowania AJCC.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

##### KEYNOTE-024: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-024, wieloośrodkowym, otwartym badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których odsetek komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 (ang. TPS, tumour proportion score) wynosił  $\geq 50\%$  w testach wykonywanych z użyciem zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg (n=154) podawanym co 3 tygodnie lub schematem chemioterapii wybieranym przez badacza zawierającym związki platyny (n=151; w tym: pemetrekse + karboplatyna, pemetrekse + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP można było stosować leczenie podtrzymujące pemetrekse). Pacjenci otrzymywali pembrolizumab do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do momentu stwierdzenia progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza, pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów, u których w tkance nowotworowej występowały aberracje genomowe EGFR lub ALK; choroba autoimmunologiczna wymagająca terapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 lat leczenia; schorzenie wymagające stosowania leków immunosupresyjnych, oraz osoby, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Co 9 tygodni przeprowadzano ocenę stopnia zaawansowania nowotworu. Pacjenci otrzymujący chemioterapię, u których nastąpiła niezależnie zweryfikowana progresja choroby, mogli zmienić leczenie na pembrolizumab.

Wśród 305 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-024 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 65 lat (54% osób w wieku 65 lat i starszych), 61% mężczyzn, 82% osób rasy białej, 15% osób rasy żółtej i odpowiednio 35% oraz 65% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (18%) i niepłaskonabłonkowy (82%), M1 (99%) oraz obecność przerzutów w mózgu (9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, blinded independent central review) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W Tabeli 11 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki PFS i ORR są przedstawione na podstawie analizy okresowej z medianą okresu obserwacji wynoszącą 11 miesięcy. Wyniki OS są przedstawione na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 25 miesięcy.

**Tabela 11: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-024**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=154</b>	<b>Chemioterapia  n=151</b>
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	73 (47%)	116 (77%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
Wartość p <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	73 (47%)	96 (64%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,002	
Mediana w miesiącach (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Odpowiedź całkowita %	4%	1%
Odpowiedź częściowa %	41%	27%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	88% <sup>§</sup>	59% <sup>¶</sup>

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

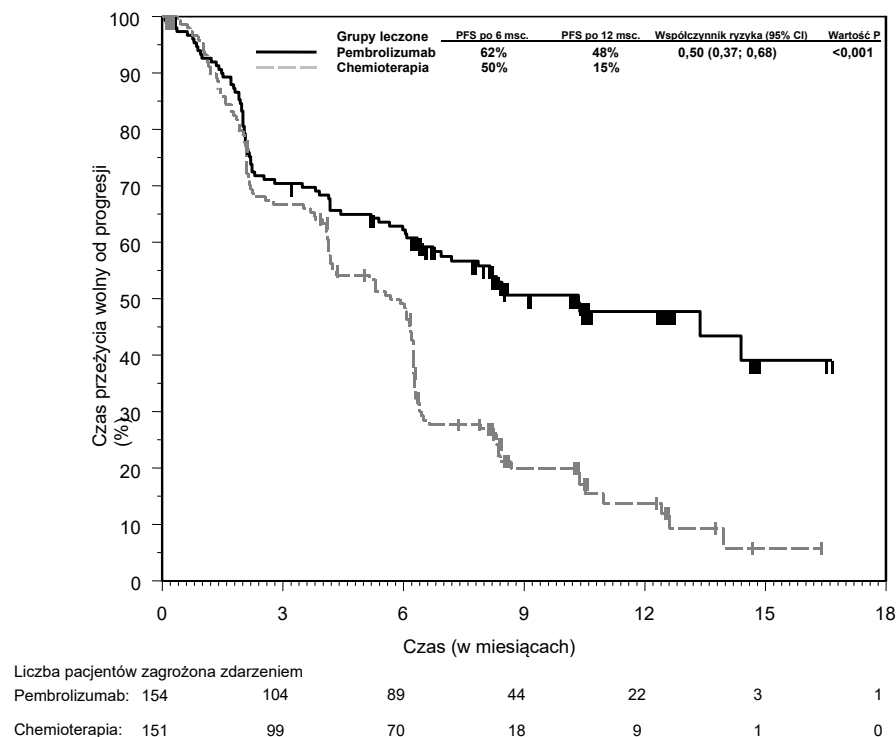
§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 43 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 16 pacjentów z odpowiedzią

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=154</b>	<b>Chemioterapia  n=151</b>
----------------------	---	-------------------------------------

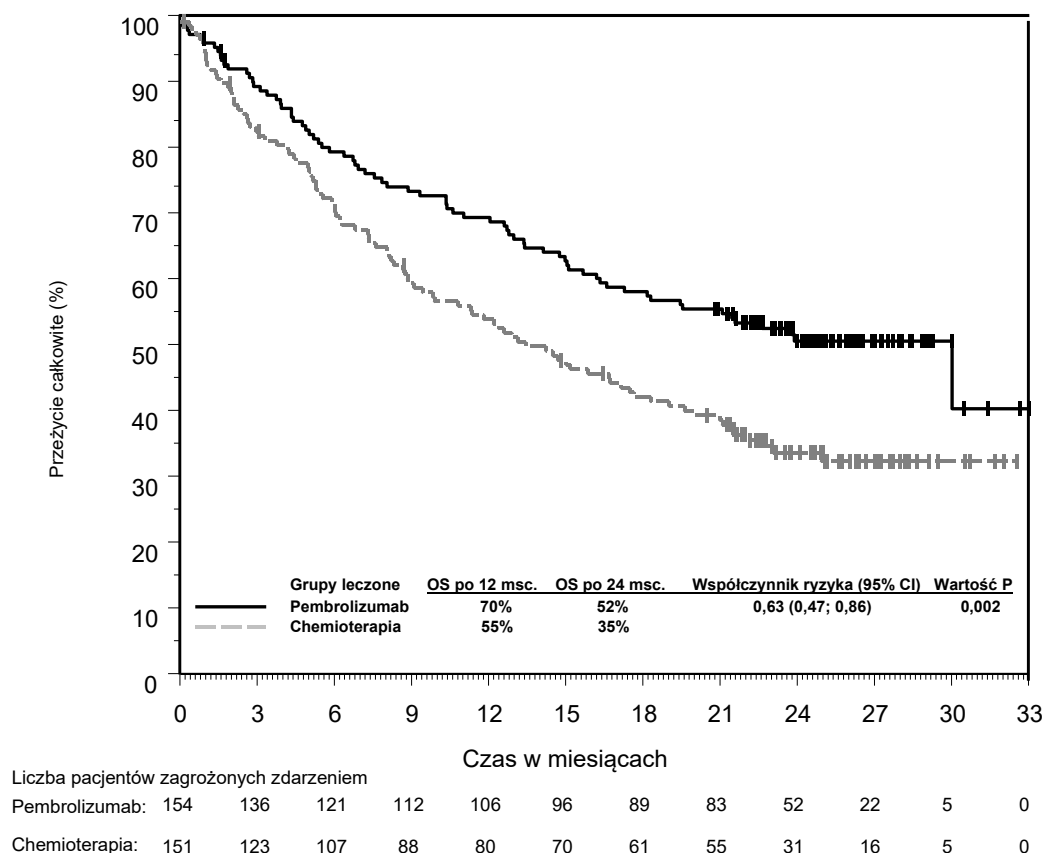
utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy  
NA = niedostępne

**Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-024 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**





**Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-024 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



U niewielkiej liczby pacjentów, którzy nigdy nie palili, w analizach przeprowadzonych w podgrupach zaobserwowano zmniejszenie korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z chemioterapią; jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można z tych danych wyciągnąć ostatecznych wniosków.

#### KEYNOTE-042: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano również w badaniu KEYNOTE-042, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów wcześniej nieleczonych. Plan badania był podobny do planu badania KEYNOTE-024, z wyjątkiem tego, że u pacjentów wykazano ekspresję PD-L1 z TPS  $\geq 1\%$  w oznaczeniach wykonywanych z użyciem zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (n=637) lub schematem chemioterapii wybieranym przez badacza zawierającym związki platyny (n=637; w tym pemetreksed + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP można było stosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem.). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni przez pierwszych 45 tygodni, a później co 12 tygodni.

Wśród 1274 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-042, 599 (47%) miało guzy z ekspresją PD-L1 i TPS  $\geq 50\%$  w oznaczeniach wykonywanych z użyciem zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Do wyjściowych cech charakterystycznych dla tych 599 pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (45% osób w wieku 65 lat lub starszych); 69% mężczyzn; 63% osób rasy białej i 32% osób rasy żółtej; 17% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; i odpowiednio 31% oraz 69% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (37%) i niepłaskonabłonkowy (63%); stopień

zaawansowania IIIA (0,8%); stopień zaawansowania IIIB (9%); stopień zaawansowania IV (90%); oraz leczone przerzuty w mózgu (6%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię (HR 0,82; 95% CI 0,71, 0,93 z analizy końcowej) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W Tabeli 12 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS  $\geq 50\%$  przeprowadzone na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 15,4 miesiąca. Na Rycinie 8 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla populacji z TPS  $\geq 50\%$  sporządzoną na podstawie analizy końcowej.

**Tabela 12: Wyniki oceny skuteczności (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ) w badaniu KEYNOTE-042**

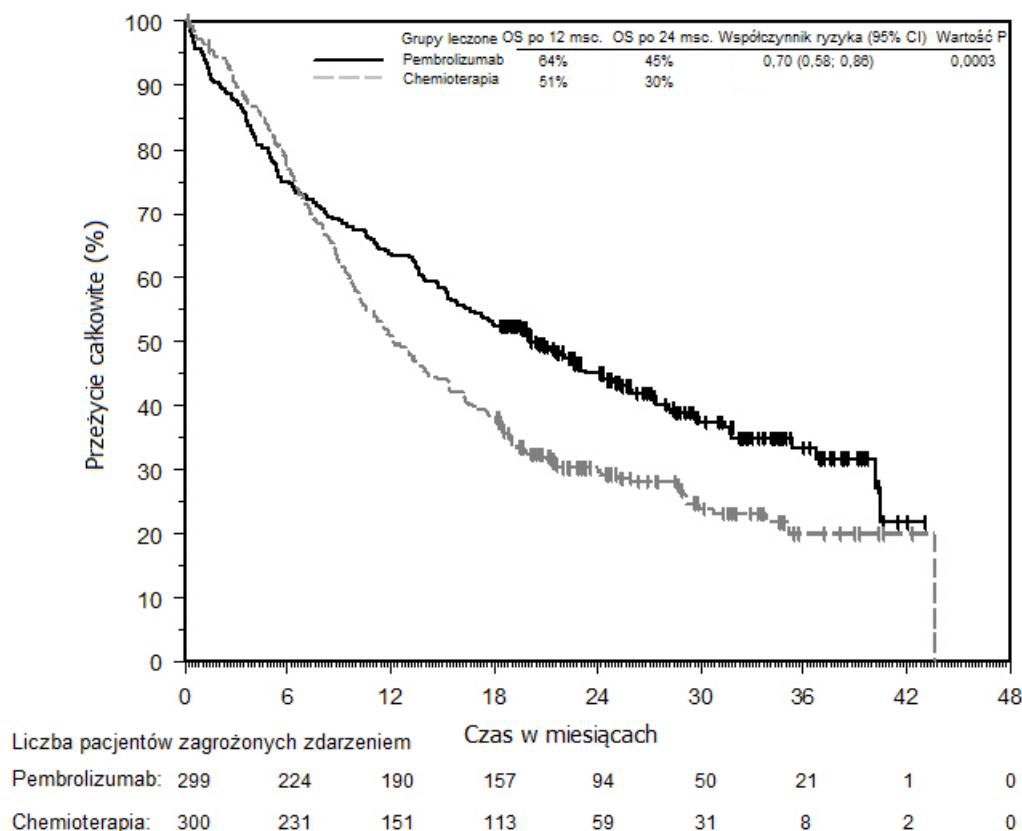
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=299</b>	<b>Chemioterapia  n=300</b>
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	180 (60%)	220 (73%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,0003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	238 (80%)	250 (83%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Odpowiedź całkowita %	1%	0,3%
Odpowiedź częściowa %	38%	32%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez $\geq 18$ miesięcy	57%	34%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

<sup>‡</sup> Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą obiektywną odpowiedź, jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową

**Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-042 (pacjenci, u których odsetek komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 wynosił  $\geq 50\%$ , populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



Wyniki eksploracyjnej analizy w podgrupach przeprowadzonej po fakcie (*post-hoc*) wskazywały na tendencję do zmniejszenia korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z chemioterapią zarówno w czasie pierwszych 4 miesięcy, jak i przez cały czas trwania leczenia, u pacjentów, którzy nigdy nie palili. Jednak ze względu na eksploracyjną charakterystykę tej analizy w podgrupach, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.

**KEYNOTE-189: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego w niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym raku płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych**

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, KEYNOTE-189. Główne kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu były następujące: rozpoznany niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami, brak wcześniejszego leczenia układowego z powodu NDRP z przerzutami oraz brak aberracji genomowych EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą terapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 lat leczenia; ze schorzeniem wymagającym stosowania leków immunosupresyjnych; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Pacjentów randomizowano (w stosunku 2:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia:

- pembrolizumab 200 mg z pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub karboplatiną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=410)
- placebo z pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub karboplatiną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co

3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie placebo i pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=206)

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby na podstawie wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub po odstawieniu pemetreksedu, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. U pacjentów, którzy ukończyli 24 miesiące leczenia lub u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, leczenie pembrolizumabem można było wznowić w przypadku stwierdzenia progresji choroby i prowadzić maksymalnie przez 1 dodatkowy rok. Ocenę stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej przeprowadzono po 6 tygodniach i po 12 tygodniach, a następnie co 9 tygodni. Pacjentom otrzymującym placebo łącznie z chemioterapią, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona w sposób niezależny, zaproponowano stosowanie pembrolizumabu w monoterapii.

Wśród 616 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-189 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 64 lata (49% osób w wieku 65 lat lub starszych); 59% mężczyzn; 94% osób rasy białej i 3% osób rasy żółtej; odpowiednio 43% i 56% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1; 31% osób z ujemnym wynikiem badania ekspresji PD-L1 (TPS < 1%); oraz 18% osób z leczonymi lub nieleczonymi przerzutami w mózgu w punkcie wyjścia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 13 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 9 i 10 przedstawiono krzywe Kaplana Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą obserwacji wynoszącą 18,8 miesiąca.

**Tabela 13: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-189**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny n=410</b>	<b>Placebo + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny n=206</b>
<b>OS*</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	258 (63%)	163 (79%)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
Wartość p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	337 (82%)	197 (96%)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
Wartość p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Odpowiedź całkowita %	1,2%	0,5%
Odpowiedź częściowa %	47%	19%
Wartość p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4+; 27,8+)
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy <sup>#</sup>	53%	27%

\* Ogółem 113 pacjentów (57%) z grupy otrzymującej placebo z chemioterapią, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie stosowane w ramach badania, przeszło na pembrolizumab stosowany w monoterapii lub jako kolejny produkt leczniczy zaczęło przyjmować inhibitor punktu kontrolnego

<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

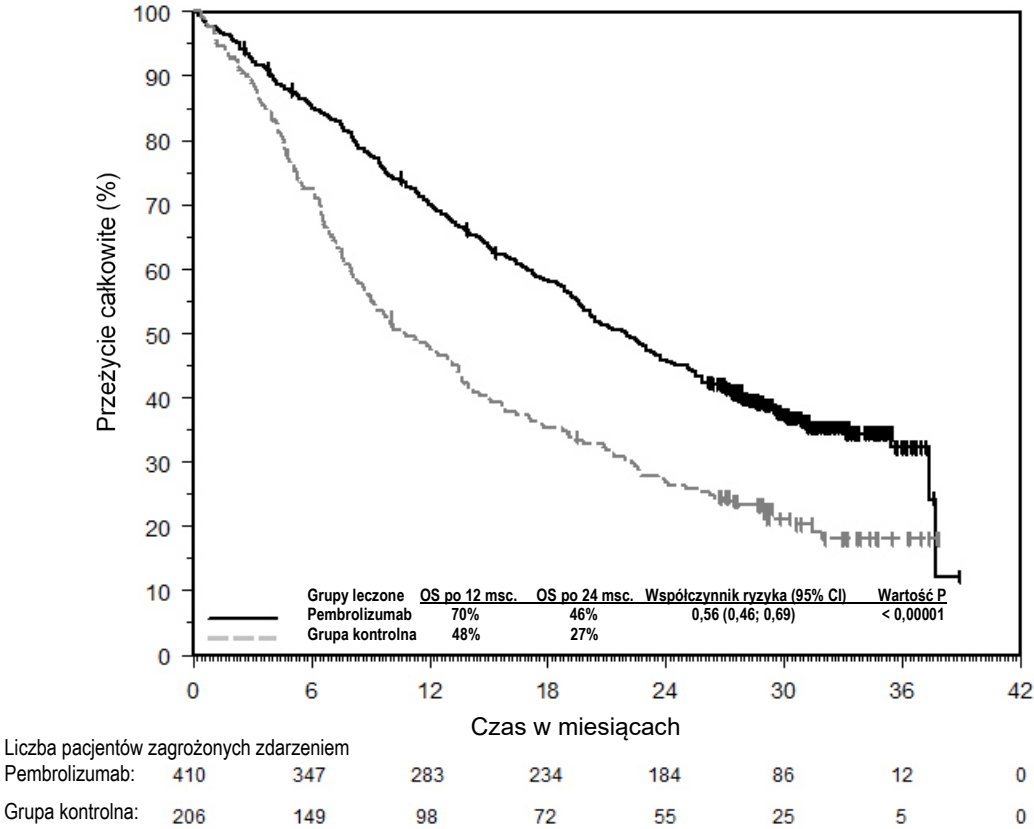
<sup>‡</sup> Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

<sup>§</sup> Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

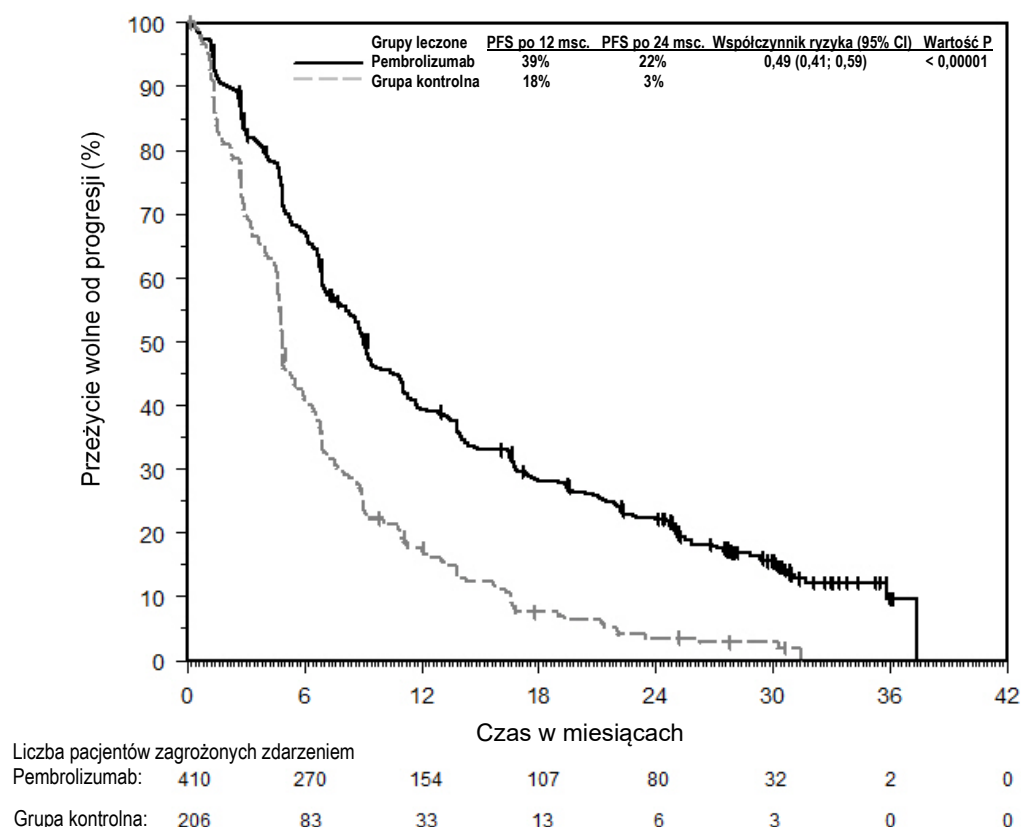
<sup>¶</sup> Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1, stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny i nawyku palenia tytoniu

<sup>#</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 9: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



**Rycina 10: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



W badaniu KEYNOTE-189 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=127 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=128 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=58 (28%)] lub ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=132 (32%) w porównaniu z chemioterapią: n=70 (34%)] (patrz Tabela 14).

**Tabela 14: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-189\***

Punkt końcowy	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 do 49%		TPS ≥ 50%	
Współczynnik ryzyka dla OS <sup>†</sup> (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Współczynnik ryzyka dla PFS <sup>†</sup> (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%		50%		62%	
	14%		21%		26%	

\* Oparte na wynikach analizy końcowej

† Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-189 włączono ogółem 57 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (35 w grupie stosującej leczenie skojarzone pembrolizumabem i 22 w grupie kontrolnej). W tej podgrupie badanej stwierdzono wartość HR=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] dla OS i HR=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] dla PFS w przypadku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące

skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

*KEYNOTE-407: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego w płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym raku płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych*

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem oceniano w badaniu KEYNOTE-407, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Głównymi kryteriami kwalifikacji do udziału w badaniu były występowanie płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, oraz brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą terapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 lat leczenia; z chorobą wymagającą stosowania leków immunosupresyjnych; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Randomizacja była stratyfikowana według ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS < 1% [ujemna] oraz TPS ≥ 1%), wyboru paklitakselu lub nab-paklitakselu przez badacza oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia oraz regiony poza Azją Wschodnią). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego we wlewie dożylnym:

- pembrolizumab 200 mg i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie. Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.
- placebo i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie placebo co 3 tygodnie.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne.

Pacjenci w grupie placebo otrzymywali pembrolizumab w monoterapii w momencie progresji choroby.

Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 6 tygodni do tygodnia 18., co 9 tygodni do tygodnia 45., a następnie co 12 tygodni.

Łącznie 559 pacjentów poddano randomizacji. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji badanej należały: mediana wieku 65 lat (zakres: od 29 do 88); 55% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 81% mężczyzn; 77% osób rasy białej; 29% i 71% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 0 i 1; oraz 8% osób z leczonymi przerzutami w mózgu w punkcie wyjścia. Ekspresję PD-L1 (TPS < 1% [ujemna]) stwierdzono u 35% pacjentów; 19% osób pochodziło z Azji Wschodniej; a 60% pacjentów otrzymywało paklitaksel.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 15 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 11 i 12 przedstawiono



krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą obserwacji wynoszącą 14,3 miesiąca.

**Tabela 15: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-407**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab Karboplatyna Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=278</b>	<b>Placebo Karboplatyna Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=281</b>
<b>OS*</b>		
Liczba (%) zdarzeń	168 (60%)	197 (70%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>PFS</b>		
Liczba (%) zdarzeń	217 (78%)	252 (90%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
Wartość p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Odpowiedź całkowita %	2,2%	3,2%
Odpowiedź częściowa %	60%	35%
Wartość p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (zakres)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Ogółem 138 pacjentów (51%) z grupy otrzymującej placebo z chemioterapią, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie stosowane w ramach badania, przeszło na pembrolizumab stosowany w monoterapii lub jako kolejny produkt leczniczy zaczęło przyjmować inhibitor punktu kontrolnego

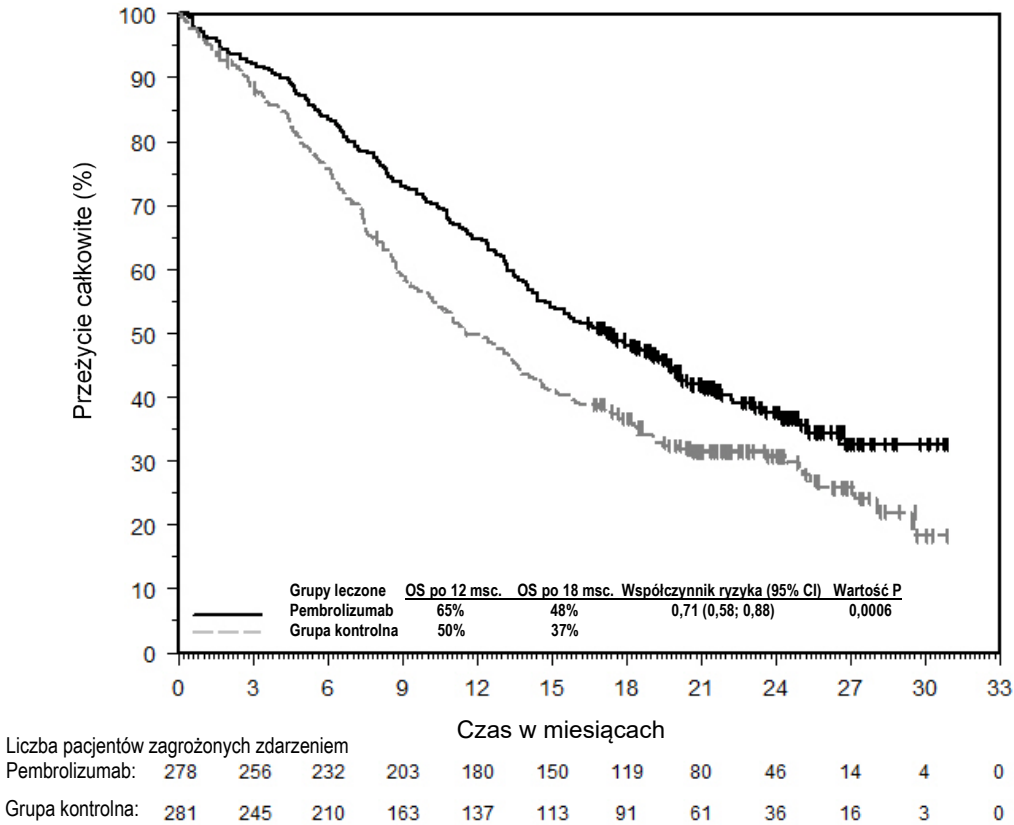
<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>‡</sup> Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

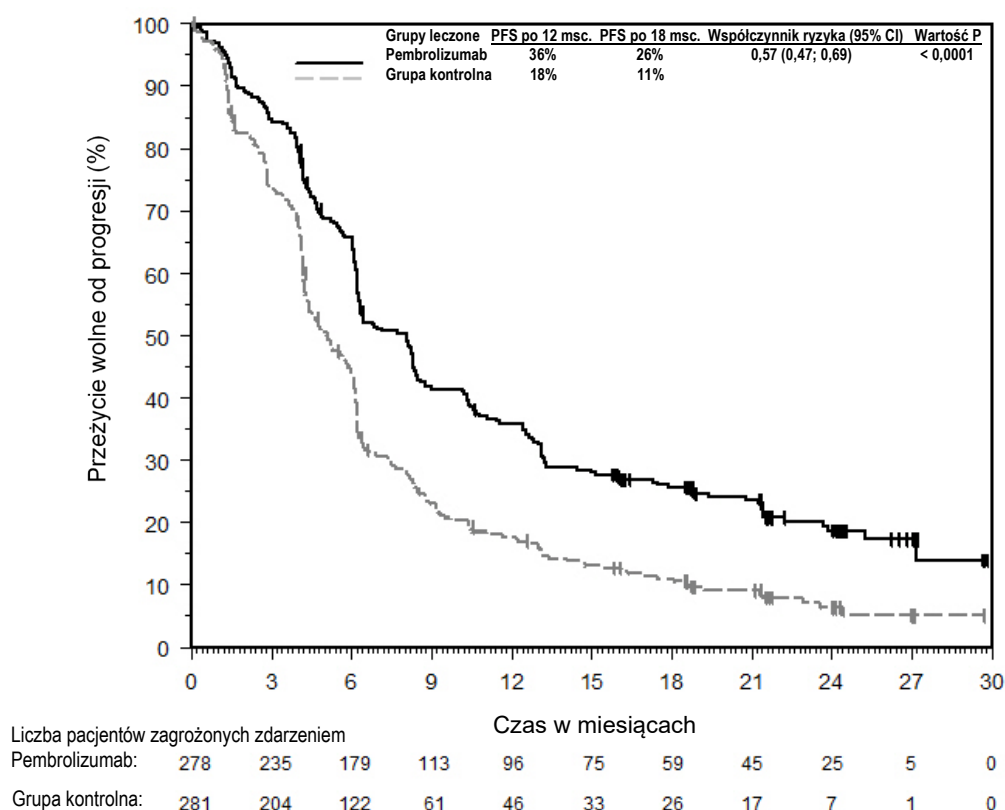
<sup>§</sup> Na podstawie metody Miettinen i Nurminen

<sup>¶</sup> Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 11: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu KEYNOTE-407



**Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-407**



W badaniu KEYNOTE-407 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=95 (34%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=99 (35%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=103 (37%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=104 (37%)] lub TPS ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=73 (26%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=73 (26%)] (patrz Tabela 16).

**Tabela 16: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-407\***

Punkt końcowy	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 do 49%		TPS ≥ 50%	
Współczynnik ryzyka dla OS <sup>†</sup> (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Współczynnik ryzyka dla PFS <sup>†</sup> (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

\* Oparte na wynikach analizy końcowej

<sup>†</sup> Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-407 włączono ogółem 65 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w wieku ≥75 lat (34 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 31 w grupie kontrolnej). W tej podgrupie badanej stwierdzono wartość HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] dla OS i HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] dla PFS oraz ORR wynoszący 62% i 45% w przypadku stosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu

w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

KEYNOTE-010: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących wcześniej chemioterapię

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-010, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby, dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium u pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. U pacjentów wykazano ekspresję PD-L1 z TPS  $\geq 1\%$  w testach wykonywanych z użyciem zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. U pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR lub translokacją ALK wykazano również progresję choroby po terapii lekami dopuszczonymi do stosowania w przypadku obecności tych mutacji przed podaniem pembrolizumabu. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. (n=344) lub 10 mg/kg mc. (n=346), lub do grupy leczonej docetakselem podawanym co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (n=343) do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną; pacjentów ze schorzeniami wymagającymi leczenia immunosupresyjnego; lub osoby, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Co 9 tygodni przeprowadzano ocenę stopnia zaawansowania nowotworu.

Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (42% osób w wieku co najmniej 65 lat); 61% mężczyzn; 72% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej i 34% oraz 66% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (21%) i niepłaskonabłonkowy (70%); stopień zaawansowania IIIA (2%); stopień zaawansowania IIIB (7%); stopień zaawansowania IV (91%); obecność stabilnych przerzutów w mózgu (15%) oraz mutacji w genie EGFR (8%) lub ALK (1%). Wcześniej stosowano schemat dwulekowy z pochodną platyny (100%); u pacjentów zastosowano jedną (69%) albo co najmniej dwie (29%) linie leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, blinded independent central review) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 17 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji (TPS  $\geq 1\%$ ) i dla pacjentów z TPS  $\geq 50\%$ , a Rycina 13 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla OS (TPS  $\geq 1\%$ ) na podstawie analizy końcowej z medianą obserwacji wynoszącą 42,6 miesiąca.

**Tabela 17: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. u leczonych wcześniej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu KEYNOTE-010**

Punkt końcowy	Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Liczba pacjentów	344	346	343
<b>OS</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Wartość P <sup>†</sup>	0,00128	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Wartość P <sup>†</sup>	0,065	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Odpowiedź całkowita %	2%	3%	0%
Odpowiedź częściowa %	18%	18%	9%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
Odsetek - % osób z utrzymującą się odpowiedzią <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Liczba pacjentów	139	151	152
<b>OS</b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Wartość P <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Wartość P <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Odpowiedź całkowita %	4%	4%	0%
Odpowiedź częściowa %	27%	28%	9%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano	37,5	8,1

Punkt końcowy	Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie
	(2,8; 44,0+)	(2,0+; 49,3+)	(2,6; 16,8)
Odsetek - % osób z utrzymującą się odpowiedzią <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z docetaksem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

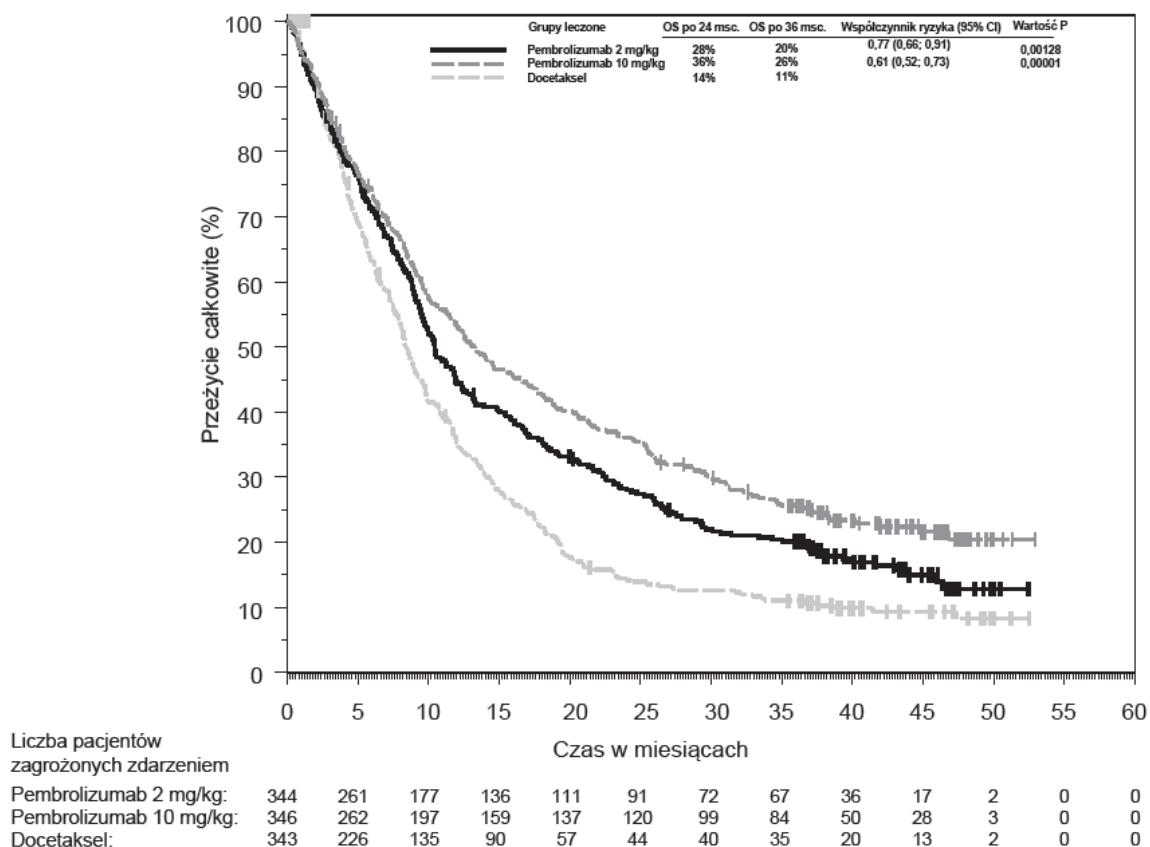
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową, jako najlepszą obiektywną odpowiedź

¶ Utrzymująca się odpowiedź obejmuje wszystkich pacjentów, którzy w momencie analizy żyli, nie wykazywali progresji choroby, nie rozpoczęli nowych terapii przeciwnowotworowych i nie ustalono utraty ich obserwacji

**Rycina 13: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-010 (pacjenci, u których odsetek komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 wynosił  $\geq 1\%$ , populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



Wyniki oceny skuteczności były podobne w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. i w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. Na podstawie porównania między grupami ustalono, że wyniki oceny skuteczności dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były zgodne, niezależnie od czasu pobrania wycinka tkanki nowotworowej (świeżo pobrany lub archiwalny).

U pacjentów, którzy nigdy nie palili lub u pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, u których zastosowano przynajmniej chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem kinazy tyrozynowej, w analizach przeprowadzonych w podgrupach zaobserwowano zmniejszenie korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z terapią docetaksem;

jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można z tych danych wyciągnąć ostatecznych wniosków.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu u pacjentów z nowotworami niewykazującymi ekspresji PD-L1.

#### Klasyczny chłoniak Hodgkina

##### KEYNOTE-204: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL)

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniano w badaniu KEYNOTE-204, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, w którym wzięło udział 304 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Do badania nie zostali zakwalifikowani pacjenci z aktywną, niezakaźną postacią zapalenia płuc, pacjenci u których wykonano allogeniczne przeszczepienie HSCT w ciągu ostatnich 5 lat (lub > 5 lat, ale u których wystąpiły objawy GVHD), pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, pacjenci z chorobą wymagającą podawania leków immunosupresyjnych lub pacjenci z aktywnym zakażeniem wymagającym leczenia układowego. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniej wykonanego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) (tak lub nie) i statusu choroby po leczeniu pierwszej linii (choroba pierwotnie oporna na leczenie lub nawrót mniej niż 12 miesięcy po zakończeniu leczenia albo nawrót w co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup terapeutycznych:

- pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie
- brentuksymab z wedotyną (BV) w dawce 1,8 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie, do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub udokumentowanej progresji choroby, lub maksymalnie przez 35 cykli. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu podawania pembrolizumabu w cyklu 35. Odpowiedź była oceniana co 12 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu.

Wśród 304 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204 podgrupę stanowiło 112 pacjentów po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania i 137 pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) w chwili włączenia do badania. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 249 pacjentów należały: mediana wieku 34 lata (11% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych); 56% mężczyzn; 80% osób rasy białej i 7% osób rasy żółtej oraz 58% i 41% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 i 1. Oporność na chemioterapię pierwszej linii stwierdzono u około 30% przypadków, a u ~ 45% pacjentów wykonano wcześniej ASCT. Najczęściej występującym podtypem histologicznym klasycznego chłoniaka Hodgkina było stwardnienie guzkowe (~ 81%), a masywne zmiany węzłowe, objawy ogólne B i zajęcie szpiku kostnego stwierdzono odpowiednio u około 21%, 28% oraz 4% pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), obydwa ocenione na podstawie niezależnej analizy centralnej według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku. Dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – przeżycie całkowite (OS), nie był oficjalnie oceniany w czasie przeprowadzania tej analizy. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) mediana czasu trwania obserwacji u 151 pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosiła 24,9 miesiąca (zakres: 1,8 miesiąca do 42,0 miesiący). Wyniki wstępnej analizy dla PFS wykazały wartość HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0027. ORR wyniósł 66% dla pembrolizumabu w porównaniu z 54% dla standardowego leczenia z wartością p wynoszącą 0,0225. Wyniki oceny skuteczności dla podgrupy podsumowano w Tabeli 18. Wyniki oceny skuteczności w tej podgrupie były zgodne z populacją

wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 14 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w tej podgrupie.

**Tabela 18: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)**

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=124	Brentuksymab z wedotyną 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie n=125
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	68 (55%)	75 (60%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Odpowiedź całkowita	27%	22%
Odpowiedź częściowa	39%	33%
Choroba stabilna	12%	23%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Liczba (%) <sup>¶</sup> pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Liczba (%) <sup>¶</sup> pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	37 (61,7%)	17 (49,0%)

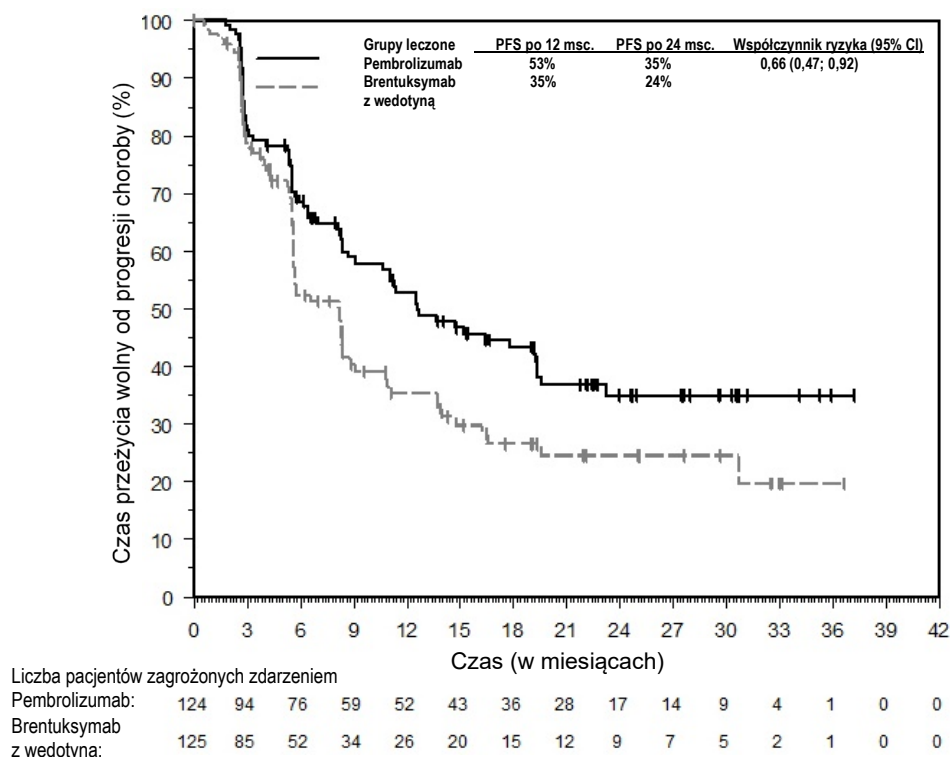
\* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogółem jako odpowiedź całkowitą lub częściową

¶ Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera



**Rycina 14: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)**



**KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013: badania otwarte z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina**

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 – dwóch wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby, w których wzięło udział 241 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Do tych badań włączono pacjentów po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) i nieudanym leczeniu brentuksymabem z wedotyną (BV), pacjentów którzy nie zostali zakwalifikowani do ASCT, ponieważ nie udało się uzyskać całkowitej lub częściowej remisji w wyniku chemioterapii ratunkowej i przeszli nieudane leczenie BV, lub pacjentów którzy przeszli nieudane przeszczepienie ASCT i nie otrzymywali BV. Pięć uczestników badania nie zostało zakwalifikowanych do ASCT z powodów innych niż niepowodzenie chemioterapii ratunkowej. Do obu badań włączano pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1. Pacjenci z aktywną, niezakaźną postacią zapalenia płuc, pacjenci u których wykonano przeszczep allogeniczny w ciągu ostatnich 5 lat (lub > 5 lat, ale u których wystąpiła GVHD), pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub pacjenci z inną chorobą wymagającą podawania leków immunosupresyjnych nie zostali zakwalifikowani do żadnego z badań. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=210; KEYNOTE-087) lub w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=31; KEYNOTE-013) do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub udokumentowanej progresji choroby.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 35 lat (9% osób w wieku 65 lat lub starszych); 54% mężczyzn; 88% osób rasy białej; oraz odpowiednio 49% i 51% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba linii terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 4 (zakres od 1 do 12). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 81% pacjentów, w tym u 34% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych wykonano u 61% pacjentów, a 38% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia;

u 17% nie stosowano wcześniej brentuksymabu z wedotyną, natomiast 37% pacjentów poddano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 81%, postać mieszanokomórkowa 11%, bogata w limfocyty 4% i uboga w limfocyty 2%.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 32 lata (7% osób w wieku 65 lat lub starszych), 58% mężczyzn, 94% osób rasy białej; oraz odpowiednio 45% i 55% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba rzutów terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 5 (zakres od 2 do 15). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 84% pacjentów, w tym u 35% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych wykonano u 74% pacjentów, 26% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia, natomiast 45% pacjentów poddawano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 97% oraz postać mieszanokomórkowa 3%.

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności (ORR i CRR) oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 r. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi, PFS i OS. Odpowiedź w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 oceniano, odpowiednio, co 12 i 8 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 19.

**Tabela 19: Wyniki oceny skuteczności w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-013<sup>b</sup></b>
<b>Punkt końcowy</b>	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie n=31
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>c</sup></b>		
ORR % (95% CI)	71% (64,3; 77,0)	58% (39,1; 75,5)
Całkowita remisja	28%	19%
Częściowa remisja	43%	39%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>c</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	16,6 (0,0+; 39,1+) <sup>d</sup>	Nie uzyskano (0,0+; 45,6+) <sup>e</sup>
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez $\geq 6$ -miesięcy	74% <sup>f</sup>	80% <sup>g</sup>
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez $\geq 12$ -miesięcy	59% <sup>h</sup>	70% <sup>i</sup>
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	2,8 (2,1; 16,5) <sup>d</sup>	2,8 (2,4; 8,6) <sup>e</sup>
<b>PFS<sup>c</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	133 (63%)	19 (61%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,6 (11,1; 16,7)	11,4 (4,9; 27,8)
Wskaźnik PFS po 9 miesiącach	61%	---
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	52%	48%
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach	32%	30%
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	33 (16%)	6 (19%)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	96%	87%
Wskaźnik OS po 24 miesiącach	91%	87%
Wskaźnik OS po 36 miesiącach	86%	81%

<sup>a</sup> Mediana czasu obserwacji 39,5 miesięcy

<sup>b</sup> Mediana czasu obserwacji 52,8 miesięcy

<sup>c</sup> Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia, według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) z 2007 r., na podstawie wyników badań obrazowych PET CT

<sup>d</sup> Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=149), u których według niezależnej oceny wystąpiła odpowiedź na leczenie

<sup>e</sup> Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=18), u których według niezależnej oceny wystąpiła odpowiedź na leczenie

<sup>f</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 84 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

<sup>g</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 9 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

<sup>h</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 60 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy

<sup>i</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 7 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy

#### Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

W sumie 46 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w wieku  $\geq 65$  lat leczono pembrolizumabem w badaniach KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 i KEYNOTE-204. Dane zebrane od tych pacjentów są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności terapii w tej populacji pacjentów.

### Rak urotelialny

#### KEYNOTE-045: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-045, wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym (1:1) badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Pacjenci z nowotworem miejscowo zaawansowanym/z przerzutami musieli otrzymywać pochodne platyny w ramach leczenia pierwszego rzutu lub terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, a nawrót lub progresja choroby nastąpiły po  $\leq 12$  miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie ( $n = 270$ ) lub wybranym przez badacza jednym z następujących schematów chemioterapii, podawanych dożylnie co 3 tygodnie ( $n = 272$ ): paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> ( $n = 84$ ), docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> ( $n = 84$ ) lub winflunina 320 mg/m<sup>2</sup> ( $n = 87$ ). Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, schorzeniem wymagającym leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów, którzy wcześniej stosowali więcej niż 2 schematy chemioterapii układowej w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami. Pacjenci ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG musieli mieć stężenie hemoglobiny na poziomie  $\geq 10$  g/dl, nie mogli mieć przerzutów w wątrobie, a ostatnią dawkę poprzedniej chemioterapii musieli otrzymać  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem do tego badania. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie powtarzano co 6 tygodni przez pierwszy rok, a później co 12 tygodni.

Wśród 542 przydzielonych w sposób losowy pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-045 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 66 lat (zakres: 26-88 lat); 58% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych; 74% mężczyzn; 72% osób rasy białej, 23% osób rasy żółtej; 56% i 1% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 1 i 2 oraz 96% osób z chorobą M1 i 4% z chorobą M0. Przerzuty do narządów jamy brzusznej stwierdzono u 87% pacjentów, w tym u 34% - przerzuty do wątroby. U osiemdziesięciu sześciu procent pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnym odcinku dróg moczowych, a u 14% w górnym odcinku. Progresja choroby po wcześniejszym podaniu chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z pochodnymi platyny nastąpiła u 15% pacjentów. Dwadzieścia jeden procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 schematy chemioterapii ogólnoustrojowej w leczeniu choroby z przerzutami. Cisplatynę otrzymywało wcześniej 76% pacjentów, karboplatinę – 23%, a 1% pacjentów otrzymywał inny schemat oparty na związkach platyny.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) oraz czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 20 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z analizy końcowej dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 15 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS na podstawie wyników analizy końcowej. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS i ORR u pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W przypadku PFS nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią.

**Tabela 20: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z rakiem urotelialnym w badaniu KEYNOTE-045**

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n = 270	Chemioterapia  n = 272
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	200 (74%)	219 (81%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
Wartość p <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	233 (86%)	237 (87%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,313	
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>‡</sup></b>		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Wartość p <sup>§</sup>	< 0,001	
Odpowiedź całkowita	9%	3%
Odpowiedź częściowa	12%	8%
Choroba stabilna	17%	34%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>‡,¶</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	46 (84%)	8 (47%)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	35 (68%)	5 (35%)

\* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

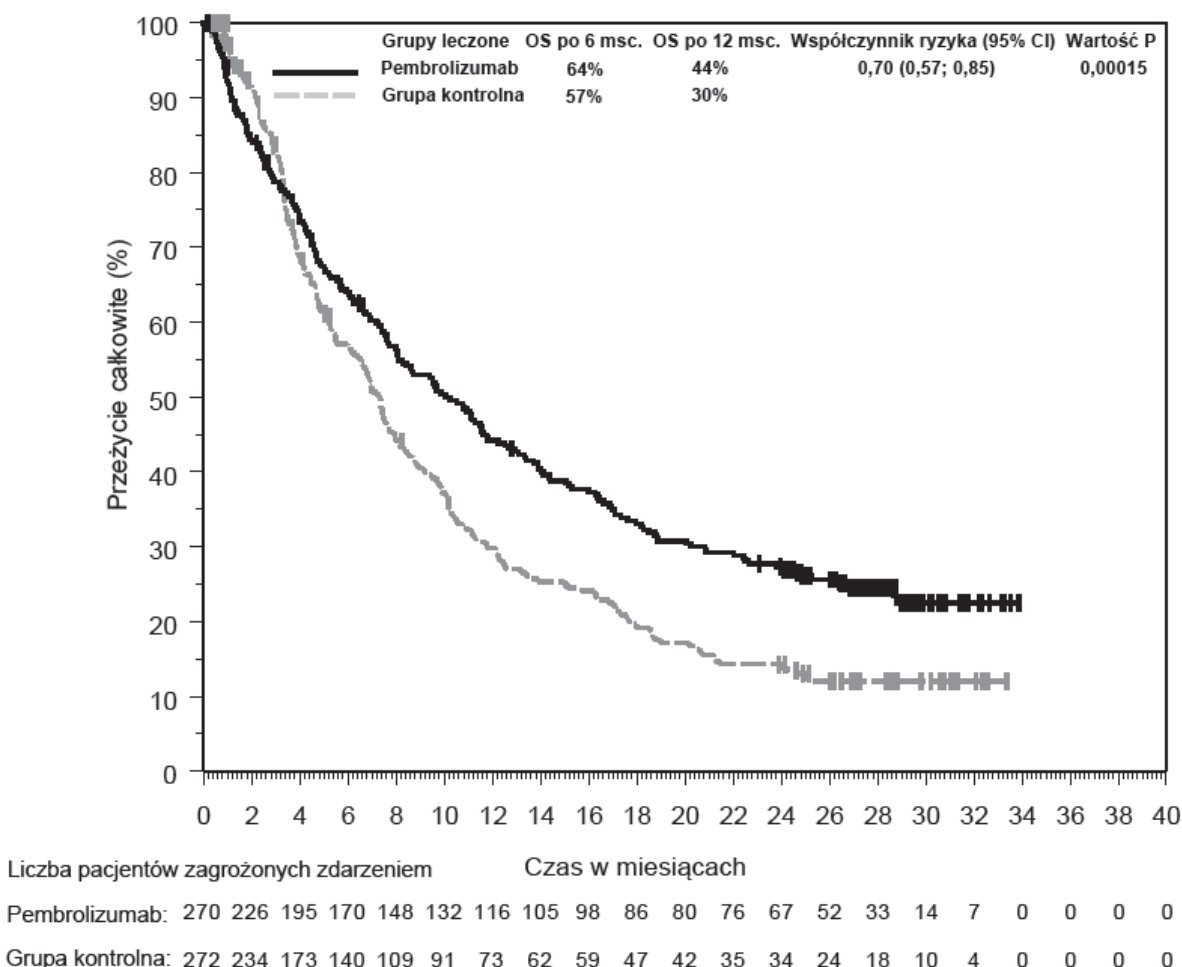
‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen

¶ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 15: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-045 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosił < 10 [pembrolizumab: n = 186 (69%) w porównaniu z chemioterapią: n = 176 (65%)] lub ≥ 10 [pembrolizumab: n = 74 (27%) w porównaniu z chemioterapią: n = 90 (33%)] zarówno w grupie leczonej pembrolizumabem, jak i w grupie stosującej chemioterapię (patrz Tabela 21).

**Tabela 21: Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

Ekspresja PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	
	OS w zależności od ekspresji PD-L1 Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie*		Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

\* Na podstawie wyników analizy końcowej

<sup>†</sup> Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Ocenę wyników leczenia przez pacjentów przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Stwierdzono, że u pacjentów leczonych pembrolizumabem czas do wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 był dłuższy niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię wybraną przez badacza (współczynnik ryzyka 0,70; 95% CI 0,55-0,90). W trakcie 15-tygodniowego okresu obserwacji ogólny stan zdrowia/jakość życia pacjentów otrzymujących pembrolizumab utrzymywały się na stałym poziomie, a u pacjentów otrzymujących chemioterapię wybraną przez badacza odnotowano pogorszenie tych parametrów.

Należy jednak wziąć pod uwagę otwarty sposób prowadzonego badania i ostrożnie interpretować otrzymane wyniki.

KEYNOTE-052: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-052, wielośrodowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce 200 mg do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniem wymagającym leczenia immunosupresyjnego. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie powtarzano co 6 tygodni przez pierwszy rok, a później co 12 tygodni.

Wśród 370 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę, do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 74 lata (82% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych); 77% mężczyzn; 89% osób rasy białej i 7% osób rasy żółtej; 88% osób z chorobą M1, 12% z chorobą M0. Przerzuty do narządów jamy brzusznej stwierdzono u 85% pacjentów, w tym u 21% - przerzuty do wątroby. Powody, dla których pacjenci nie mogli otrzymywać cisplatyny, obejmowały: klirens kreatyniny na początku badania < 60 ml/min (50%), stopień sprawności 2 w skali ECOG (32%), stopień sprawności 2 w skali ECOG i klirens kreatyniny na początku badania < 60 ml/min (9%) oraz inne (niewydolność serca klasy III, neuropatia obwodowa stopnia 2. lub wyższego, utrata słuchu stopnia 2. lub wyższego; 9%). Dziewięćdziesiąt procent pacjentów nie było dotychczas leczonych, a 10% otrzymywało wcześniej chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową opartą na związkach platyny. U osiemdziesięciu jeden pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnych drogach moczowych, a u 19% – w górnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). W Tabeli 22 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji badanej podczas analizy końcowej na podstawie mediany czasu trwania wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: 0,1; 41,2 miesiąca) dla wszystkich pacjentów.

**Tabela 22: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę, w badaniu KEYNOTE-052**

Punkt końcowy	n = 370
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*</b>	
ORR %, (95% CI)	29% (24; 34)
Wskaźnik kontroli choroby <sup>†</sup>	47%
Odpowiedź całkowita	9%
Odpowiedź częściowa	20%
Choroba stabilna	18%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>	
Mediana w miesiącach (zakres)	30,1 (1,4+; 35,9+)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	81% <sup>‡</sup>
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi</b>	
Mediana w miesiącach (zakres)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
Wskaźnik PFS po 6 miesiącach	33%
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	22%
<b>OS</b>	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
Wskaźnik OS po 6 miesiącach	67%
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	47%

\* Oceniono na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

<sup>†</sup> Na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi: choroby stabilnej lub lepszego wyniku leczenia

<sup>‡</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 84 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

W badaniu KEYNOTE-052 przeprowadzono analizę pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1, u których CPS wynosił < 10 (n = 251; 68%) lub ≥ 10 (n = 110; 30%) w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (patrz Tabela 23).

**Tabela 23: Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

Punkt końcowy	CPS < 10 N = 251	CPS ≥ 10 N = 110
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*</b>		
ORR %, (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>OS</b>		
Mediana w miesiącach (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	41%	61%

\* BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

KEYNOTE-361 to randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną prowadzone metodą otwartej próby dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią złożoną, opartą na pochodnych platyny (tj. cisplatyna lub karboplatyna z gemcytabiną) lub w monoterapii, w porównaniu z chemioterapią, jako leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem urotelialnym



zaawansowanym lub z przerzutami. Wyniki badania KEYNOTE-361 dotyczące pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nie wykazały statystycznie istotnej poprawy wartości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenionego na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 (współczynnik ryzyka 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93;  $p=0,0033$ ) oraz wartości przeżycia całkowitego (OS) (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02;  $p=0,0407$ ) w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Na podstawie wcześniej określonej hierarchicznej kolejności testowania nie można było przeprowadzić formalnych testów poziomu istotności statystycznej stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią. Główne wyniki oceny skuteczności stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów, dla których badacz wybrał karboplatinę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii, były zgodne z wynikami badania KEYNOTE-052. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których CPS wynosił  $\geq 10$  były podobne do wyników uzyskanych w całej populacji, dla której wybrano karboplatinę jako stosowaną chemioterapię. Patrz Tabela 24 oraz Ryciny 16 i 17.

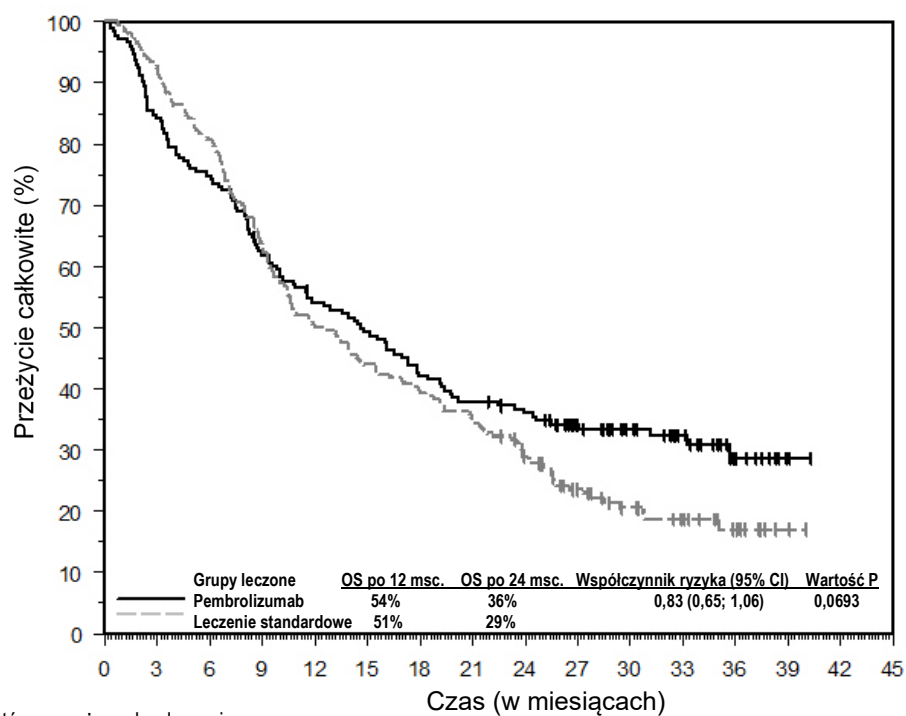
**Tabela 24: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg lub stosowaną chemioterapię u pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym, dla których badacz wybrał karboplatinę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii w badaniu KEYNOTE-361**

Punkt końcowy	Pembrolizumab n=170	Chemioterapia n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*</b>				
ORR %, (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Odpowiedź całkowita	10%	11%	12%	18%
Odpowiedź częściowa	18%	31%	18%	28%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*</b>				
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NU (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy <sup>†</sup>	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	54%	51%	57%	54%

\* Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

<sup>†</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 16: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**

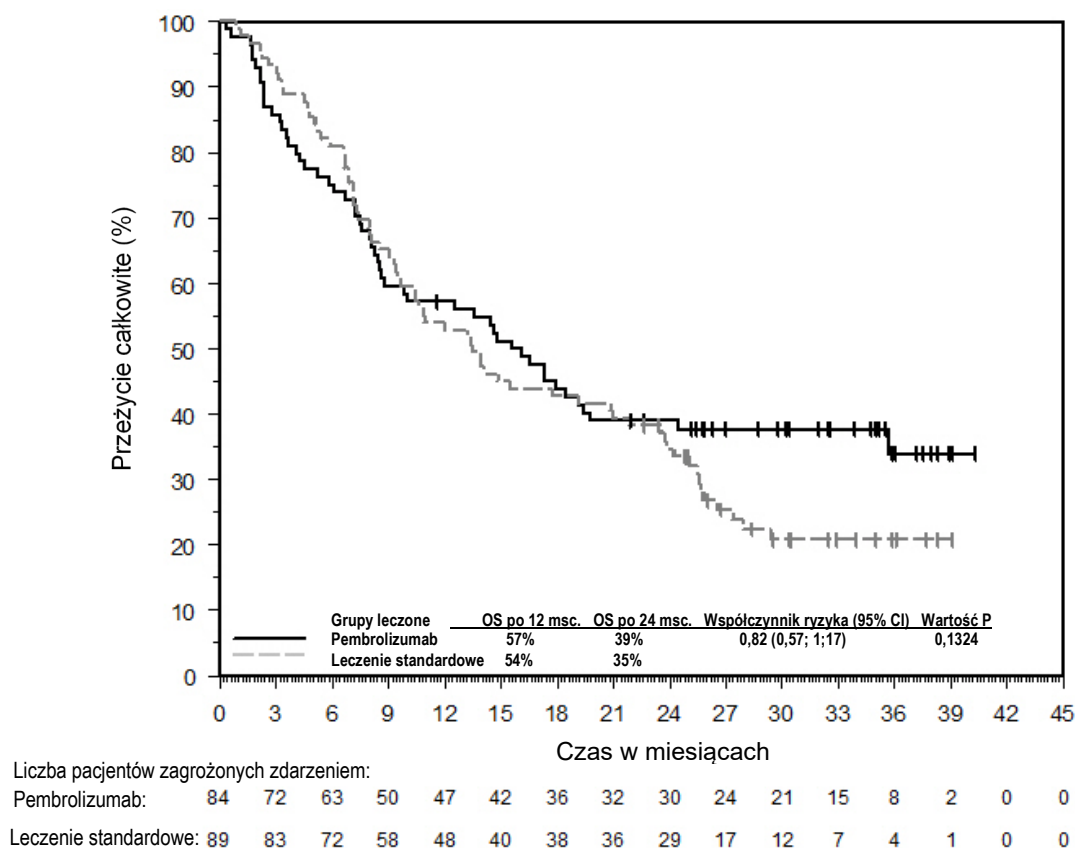


Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

Pembrolizumab: 170 143 127 104 90 82 70 63 58 45 34 24 11 2 0 0

Leczenie standardowe: 196 182 158 125 99 86 78 68 51 34 24 16 9 2 0 0

**Rycina 17: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z CPS  $\geq 10$ , populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**



#### Plaskonabłonkowy rak głowy i szyi

#### KEYNOTE-048: Badanie z grupą kontrolną oceniające monoterapie i leczenie skojarzone u wcześniej nieleczonych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym HNSCC

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-048, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym HNSCC jamy ustnej, gardła lub krtani z przerzutami lub nawrotowym, u których nawrotowy lub przerzutowy rak nie był uprzednio leczony układowo i którego nie można wyleczyć, stosując leczenie miejscowe. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z rakiem nosogardzieli, z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub ze stanami medycznymi, w których konieczne jest stosowanie immunosupresji. Randomizację poddano stratyfikacji według ekspresji PD-L1 guza (TPS  $\geq 50\%$  lub  $< 50\%$ ), obecności zakażenia HPV (wynik dodatni lub ujemny) i wyniku oceny wydolności w skali ECOG (0 lub 1). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie
- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU)
- cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU)

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i zdaniem badacza pacjent odnosił korzyść z leczenia. Ocenę stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej przeprowadzono w 9. tygodniu, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 882 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-048, u 754 (85%) wykazano ekspresję PD-L1 z  $\text{CPS} \geq 1$  w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 754 pacjentów należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 20 do 94 lat); 36% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 74% osób rasy białej i 19% osób rasy żółtej; 61% osób z wynikiem oceny wydolności w skali ECOG wynoszącym 1; 77% paliło tytoń w przeszłości lub pali go obecnie. Do cech charakterystycznych stanu pacjentów należały: 21% zakażonych wirusem HPV i u 95% występował nowotwór w stadium zaawansowania IV (stadium IVa – 21%, stadium IVb – 6% i stadium IVc – 69%).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były OS i PFS (według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem standardowym (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 z  $\text{CPS} \geq 1$  w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z leczeniem standardowym. W Tabelach 25 i 26 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu uzyskane w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 z  $\text{CPS} \geq 1$  w tkance nowotworowej podczas analizy końcowej wykonanej po obserwacji, której mediana czasu trwania wynosiła 13 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz 11,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących pembrolizumab w monoterapii. Na Rycinach 18 i 19 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS oparte na wynikach analizy końcowej.

**Tabela 25: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=242	Leczenie standardowe* n=235
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	177 (73%)	213 (91%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,00002	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	212 (88%)	221 (94%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,03697	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Odpowiedź całkowita	7%	3%
Odpowiedź częściowa	30%	33%
Wartość p <sup>¶</sup>	0,4586	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
Odsetek osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy	54%	34%

\* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

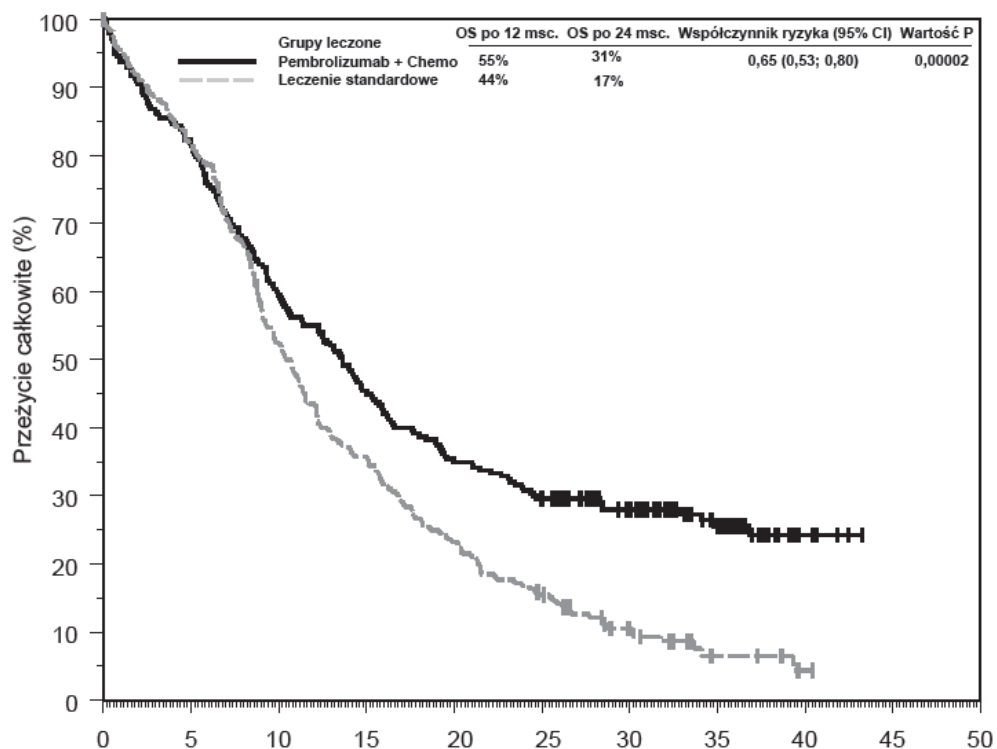
<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>‡</sup> Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

<sup>§</sup> Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

<sup>¶</sup> Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)

**Rycina 18: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048**



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem		Czas w miesiącach									
Pembrolizumab + Chemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Leczenie standardowe:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Tabela 26: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

Punkt końcowy	Pembrolizumab n=257	Leczenie standardowe* n=255
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	197 (77%)	229 (90%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,00133	
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	228 (89%)	237 (93%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,89580	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Odpowiedź całkowita	5%	3%
Odpowiedź częściowa	14%	32%
Wartość p <sup>¶</sup>	1,0000	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
Odsetek osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy	81%	36%

\* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

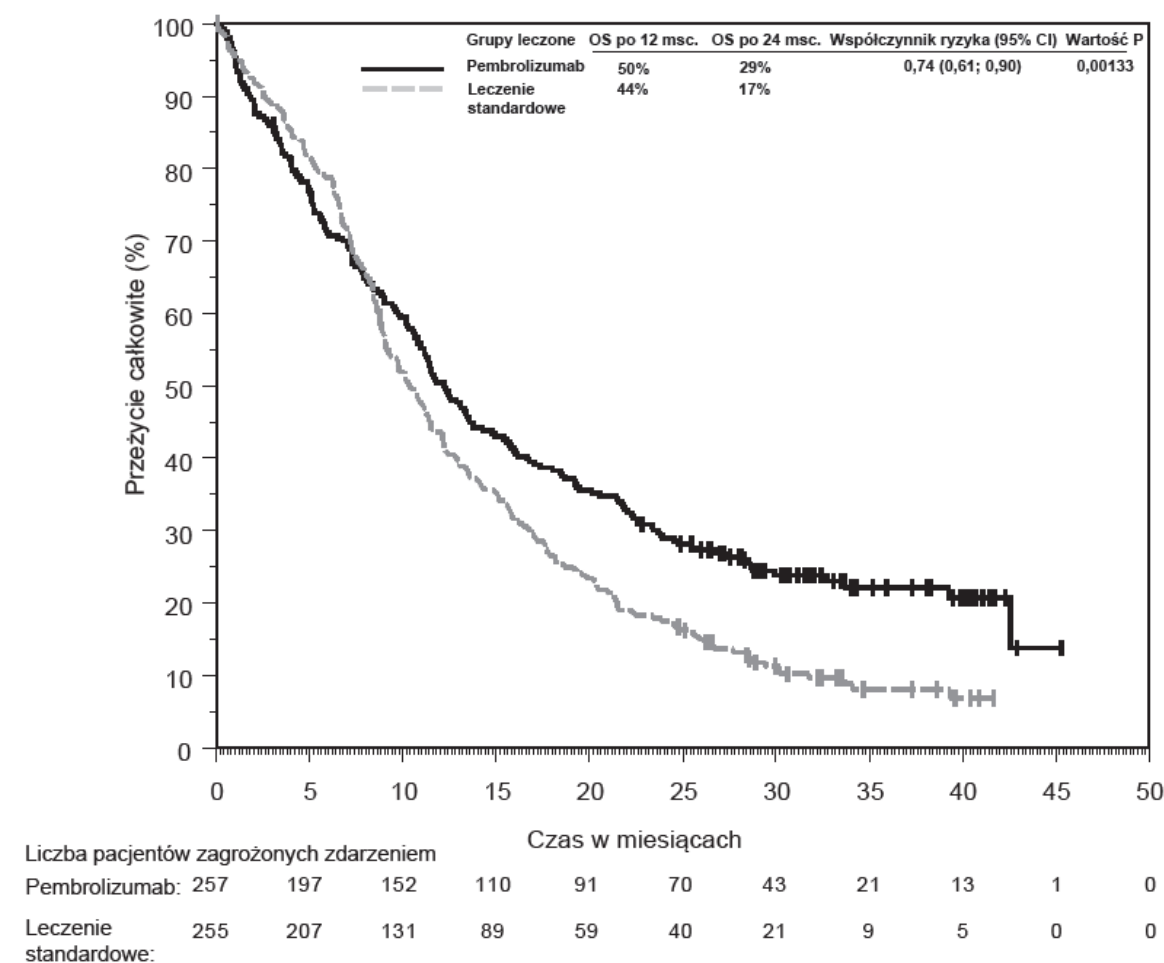
<sup>‡</sup> Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

<sup>§</sup> Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

<sup>¶</sup> Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją na podstawie wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)



**Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048**



W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 20$  w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=126 (49%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=110 (43%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=133 (52%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=122 (48%)] (patrz Tabela 27).

**Tabela 27: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE 048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS  $\geq$  20)**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=126	Leczenie standardowe* n=110	Pembrolizumab w monoterapii n=133	Leczenie standardowe* n=122
<b>OS</b>				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
OS po 6 miesiącach (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS po 12 miesiącach (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS po 24 miesiącach (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
<b>PFS</b>				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
PFS po 6 miesiącach (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS po 12 miesiącach (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS po 24 miesiącach (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>				
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	54	42	31	44
Mediana w miesiącach (zakres)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

\* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>‡</sup> Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

<sup>§</sup> Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS od  $\geq 1$  do  $< 20$  w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=116 (45%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=125 (49%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=124 (48%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=133 (52%)] (patrz Tabela 28).

**Tabela 28: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE 048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS od  $\geq 1$  do  $< 20$ )**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=116	Leczenie standardowe* n=125	Pembrolizumab w monoterapii n=124	Leczenie standardowe* n=133
<b>OS</b>				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS po 6 miesiącach (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS po 12 miesiącach (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS po 24 miesiącach (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
<b>PFS</b>				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS po 6 miesiącach (95% CI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS po 12 miesiącach (95% CI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS po 24 miesiącach (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>				
ORR <sup>‡</sup> % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	34	42	18	45
Mediana w miesiącach (zakres)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

<sup>†</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>‡</sup> Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

KEYNOTE-040: badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniono w badaniu KEYNOTE-040, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby dotyczącym leczenia potwierdzonego w badaniu histopatologicznym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jamy ustnej, gardła lub krtani nawrotowego lub z przerzutami u pacjentów, u których wykazano

progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami albo po chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej w ramach terapii indukującej remisję, jednoczesnej lub adjuwantowej, z nowotworem niepoddającym się leczeniu miejscowemu z zamiarem wyleczenia. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ), obecności zakażenia HPV i wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG, a następnie randomizowano (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=247) lub do grup stosujących jeden z trzech standardowych schematów leczenia (n=248): metotreksat podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu (n=64), docetaksel podawany w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. raz co 3 tygodnie (n=99) lub cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu (n=71). Leczenie można było kontynuować pomimo wykazania progresji, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i według oceny badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z rakiem nosogardzieli, z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania terapii; pacjentów z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjentów, u których wcześniej zastosowano co najmniej 3 schematy terapii układowej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego i (lub) z przerzutami. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach, następnie powtarzano co 6 tygodni aż do tygodnia 52., i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 495 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-040, u 129 (26%) wykazano ekspresję PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Wyjściowa charakterystyka tych 129 pacjentów była następująca: średni wiek 62 lata (40% osób w wieku 65 lat lub starszych), 81% mężczyzn, 78% osób rasy białej, 11% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej, 23% i 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1 oraz 19% osób z dodatnim wynikiem testu na obecność HPV w tkance nowotworowej. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u większości nowotwór w stadium IV (stadium IV 32%, stadium IVa 14%, stadium IVb 4% i stadium IVc 44%). U szesnastu procent (16%) osób nastąpiła progresja choroby po neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, a u 84% zastosowano wcześniej 1-2 schematy terapii układowej z powodu choroby z przerzutami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki wstępnej analizy dla OS wykazały wartość HR wynoszącą 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0316. Mediana przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego. W Tabeli 29 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS  $\geq 50\%$ . Na Rycinie 20 przedstawiono krzywą Kaplana–Meiera dla OS w grupie pacjentów z TPS  $\geq 50\%$ .

**Tabela 29: Skuteczność pembrolizumabu podawanego w dawce 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z TPS  $\geq 50\%$  stosujących wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny w badaniu KEYNOTE-040**

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=64	Leczenie standardowe* n=65
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	41 (64)	56 (86)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	52 (81)	58 (89)
Współczynnik ryzyka <sup>†</sup> (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Wartość (%) po 6 miesiącach (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>§</sup></b>		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Wartość p <sup>¶</sup>	0,0009	
Odpowiedź całkowita	5%	2%
Odpowiedź częściowa	22%	8%
Choroba stabilna	23%	23%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie<sup>§, #</sup></b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Liczba (% <sup>b</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez $\geq 6$ miesięcy	9 (66)	2 (50)

\* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

<sup>†</sup> Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z leczeniem standardowym) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>‡</sup> Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie testu log-rank

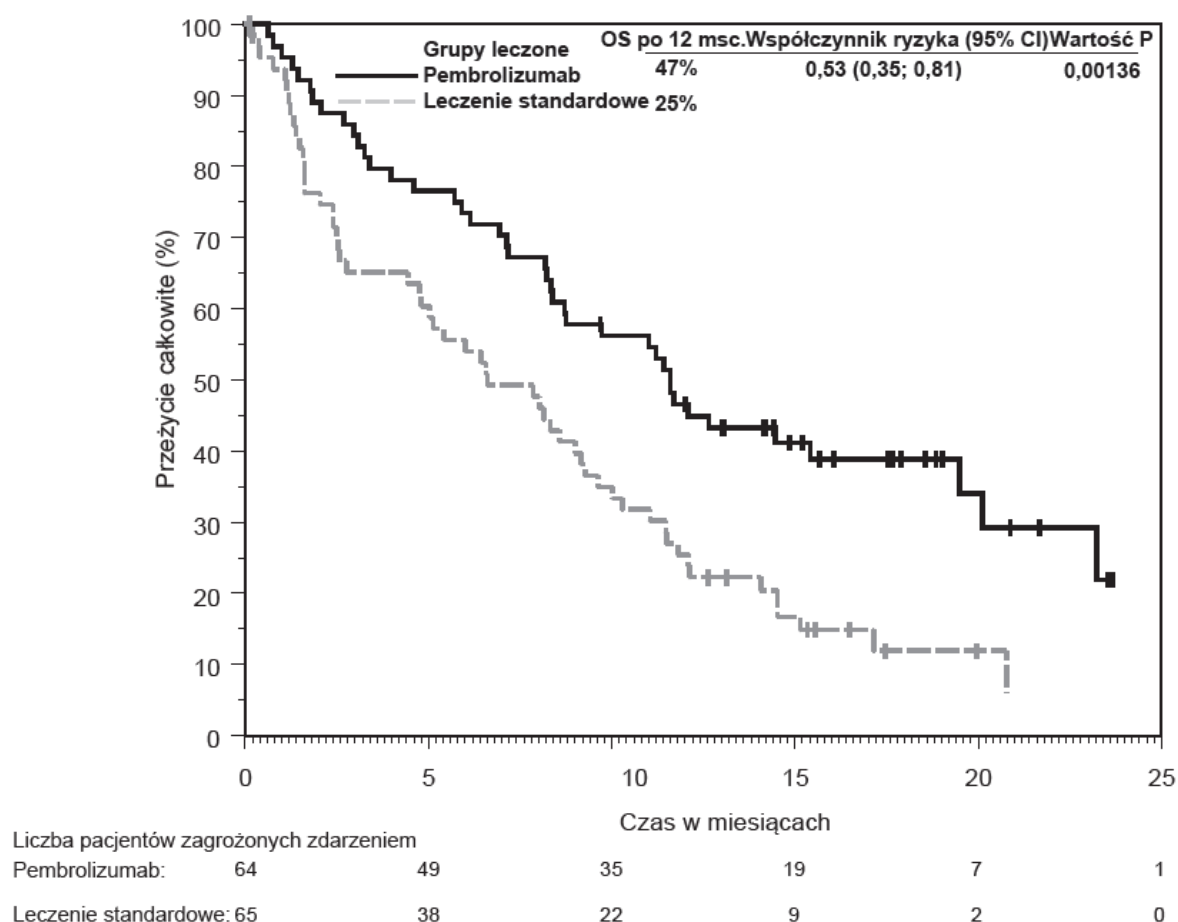
<sup>§</sup> Według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

<sup>¶</sup> Na podstawie metody Miettinen–Nurminen

<sup>#</sup> Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

<sup>b</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

**Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-040 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ )**



#### Rak nerkowokomórkowy

#### Badanie KEYNOTE-426: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z aksytynibem oceniano w badaniu KEYNOTE-426, randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizację rozwarstwiono na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata). Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez 2 kolejne cykle leczenia (czyli 6 tygodni) bez występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu w stopniu powyżej 2. oraz z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi nieprzekraczającym  $\leq 150/90$  mmHg dozwolone było zwiększenie dawki aksytynibu do 7 mg dwa razy na dobę. Na podstawie takich samych kryteriów dozwolone było zwiększenie dawki aksytynibu do 10 mg dwa razy na dobę. W celu opanowania objawów toksyczności można było przerwać podawanie aksytynibu lub zmniejszyć dawkę tego leku do 3 mg dwa razy na dobę i następnie do 2 mg dwa razy na dobę.

- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aksytynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aksytynibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stanu zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni. Badania biochemiczne i badania hematologiczne przeprowadzano podczas każdego cyklu.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 73% mężczyzn; 79% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 12,8 miesiąca (zakres: od 0,1 do 21,5 miesiąca). W Tabeli 30 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej. Na rycinach 21 i 22 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na dodatkowych 4 miesiącach obserwacji.

**Tabela 30: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426**

Punkt końcowy	Pembrolizumab Aksytynib n=432	Sunitynib n=429
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	59 (14%)	97 (23%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (NA, NA)	Nie uzyskano (NA, NA)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,53 (0,38; 0,74)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,00005	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	183 (42%)	213 (50%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,00012	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Odpowiedź całkowita	6%	2%
Odpowiedź częściowa	53%	34%
Wartość p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	161 (88%)	84 (81%)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	58 (71%)	26 (62%)

\* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

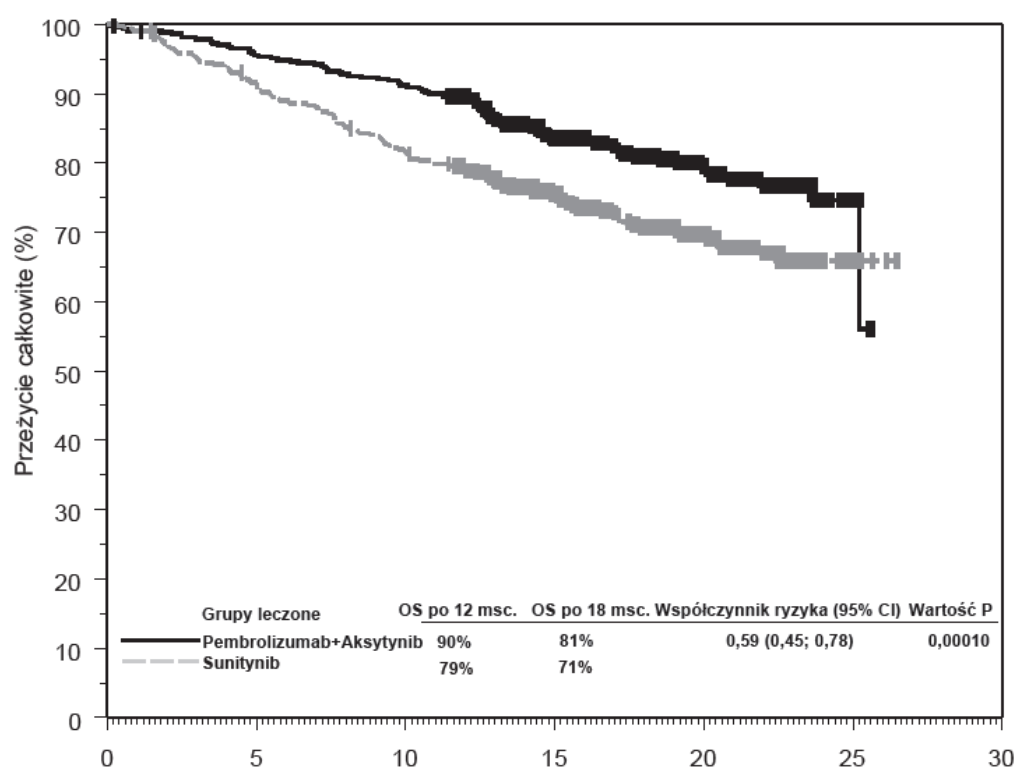
¶ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją na podstawie grupy ryzyka IMDC i regionu geograficznego

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne



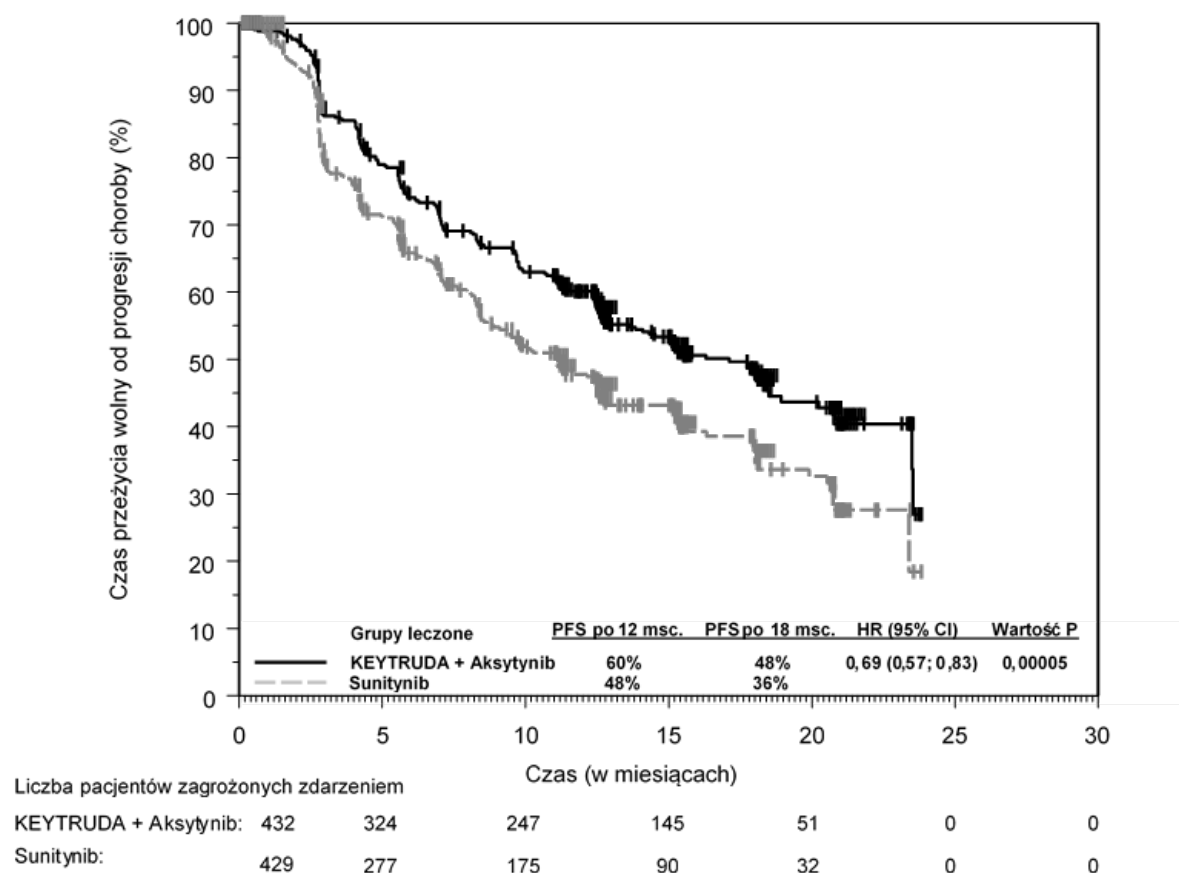
**Rycina 21: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)\***



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem		Czas w miesiącach					
Pembrolizumab+Aksytynib:	432	411	392	275	133	9	0
Sunitynib:	429	389	346	230	111	6	0

\*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 30 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.

**Rycina 22: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)\***



\*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 30 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.

W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach na podstawie włączenia do badania u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=243 (56%) w porównaniu z sunitynibem: n=254 (59%)]; CPS  $< 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=167 (39%) w porównaniu z sunitynibem: n=158 (37%)] oraz pacjentów z kategorii grupy ryzyka IMDC: z rokowaniem korzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=138 (32%) w porównaniu z sunitynibem: n=131 (31%)], rokowaniem pośrednim [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=238 (55%) w porównaniu z sunitynibem: n=246 (57%)] i rokowaniem niekorzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=56 (13%) w porównaniu z sunitynibem: n=52 (12%)]. Korzystny wpływ na przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach. W Tabeli 31 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej.

**Tabela 31: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IDMC**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Aksytynib N = 432	Sunitynib N = 429	Pembrolizumab + Aksytynib w porównaniu z Sunitynibem
<b>OS</b>	<b>Odsetek osób z 12-miesięcznym OS, % (95% CI)</b>		<b>HR OS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Rokowanie pośrednie	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Rokowanie niekorzystne	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Mediana (95% CI), miesiące</b>		<b>HR PFS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Rokowanie pośrednie	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Rokowanie niekorzystne	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
<b>Potwierdzony ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Różnica ORR, % (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Rokowanie pośrednie	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Rokowanie niekorzystne	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = niedostępne

Zaktualizowaną analizę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono, gdy mediana czasu obserwacji kontrolnej pacjentów wyniosła 16,6 miesiąca (przedział: od 0,1 do 26,3 miesiąca). W czasie przeprowadzania tej analizy współczynnik ryzyka w całej populacji (95% CI) wyniósł 0,59 (0,45; 0,78), w grupie leczenia skojarzonego stwierdzono 84/432 zdarzeń (19,4%), a w grupie leczenia sunitynibem stwierdzono 122/429 zdarzeń (28,4%). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 89,5% (95% CI: 86,2; 92,1) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 78,8% (95% CI: 74,7; 82,4) w przypadku osób stosujących sunitynib. Odsetek 18-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 81,0% (95% CI: 76,7; 84,6) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 70,7% (95% CI: 65,8; 75,1) w przypadku osób stosujących sunitynib. W kategorii grupy ryzyka IMDC współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego grupy z rokowaniem korzystnym wyniósł 0,94 (95% CI: 0,43; 2,07), grupy z rokowaniem pośrednim wyniósł 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75), a grupy z rokowaniem niekorzystnym wyniósł 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87).

#### Rak jelita grubego

##### Badanie KEYNOTE-177: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z MSI-H lub dMMR

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniano w badaniu KEYNOTE-177, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, do którego włączono pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem jelita grubego z przerzutami z MSI-H lub dMMR. Status MSI lub MMR w tkance nowotworowej określano lokalnie odpowiednio metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. PCR, polymerase chain reaction) lub testem immunohistochemicznym (IHC). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniem wymagającym stosowania leków immunosupresyjnych.

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub do grupy stosującej leki podawane dożylnie co 2 tygodnie w ramach następujących schematów chemioterapii wybranych przez badacza:

- mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub mFOLFOX6 w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem: oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup>, leukoworyna w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>) i FU w bolusie 400 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> co tydzień.
- FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem: irynotekan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup>, leukoworyna w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>) i FU w bolusie 400 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> co tydzień.

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności. Pacjentów leczonych pembrolizumabem, u których nie nastąpiła progresja choroby, można leczyć maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni. Pacjentom randomizowanym do grupy stosującej chemioterapię proponowano leczenie pembrolizumabem w chwili stwierdzenia progresji choroby.

Ogółem 307 pacjentów włączono do badania i randomizowano do grupy otrzymującej pembrolizumab (n=153) lub do grupy stosującej chemioterapię (n=154). Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 24 do 93 lat), 47% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 50% mężczyzn; 75% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 52% i 48% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1. Status mutacji: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. W grupie 143 pacjentów stosujących chemioterapię 56% osób otrzymywało schemat mFOLFOX6 sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem, a 44% osób otrzymywało schemat FOLFIRI sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 32 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z analizy końcowej dla PFS oraz z analizy okresowej dla OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 27,6 miesiąca (zakres: od 0,2 do 48,3 miesiąca). Na rycinach 23 i 24 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

**Tabela 32: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-177**

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=153	Chemioterapia n=154
<b>PFS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	82 (54%)	113 (73%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	16,5 (5,4; 32,4)	8,2 (6,1; 10,2)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,60 (0,45; 0,80)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,0002	
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	56 (37%)	69 (45%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU (NU; NU)	34,8 (26,3; NU)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,77 (0,54; 1,09)	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR (95% CI)	44% (35,8; 52,0)	33% (25,8; 41,1)
Odpowiedź całkowita	11%	4%
Odpowiedź częściowa	33%	29%
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (2,3+; 41,4+)	10,6 (2,8; 37,5+)
Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy <sup>‡</sup>	85%	44%

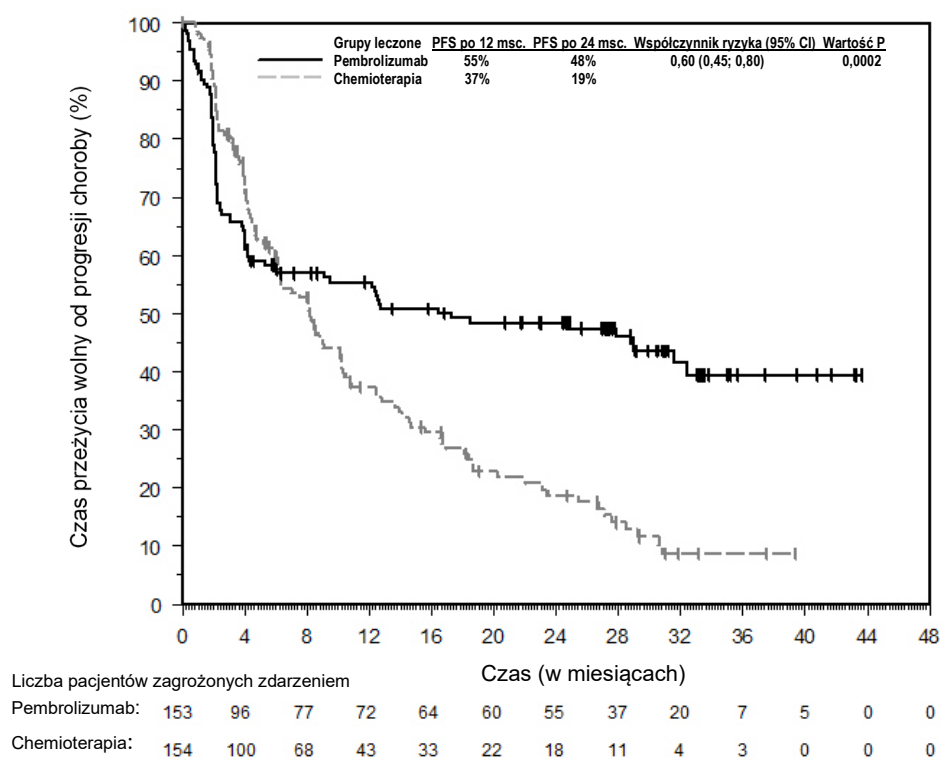
\* Na podstawie modelu regresji Coxa

† Na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) w porównaniu z poziomem istotności wynoszącym 0,0117

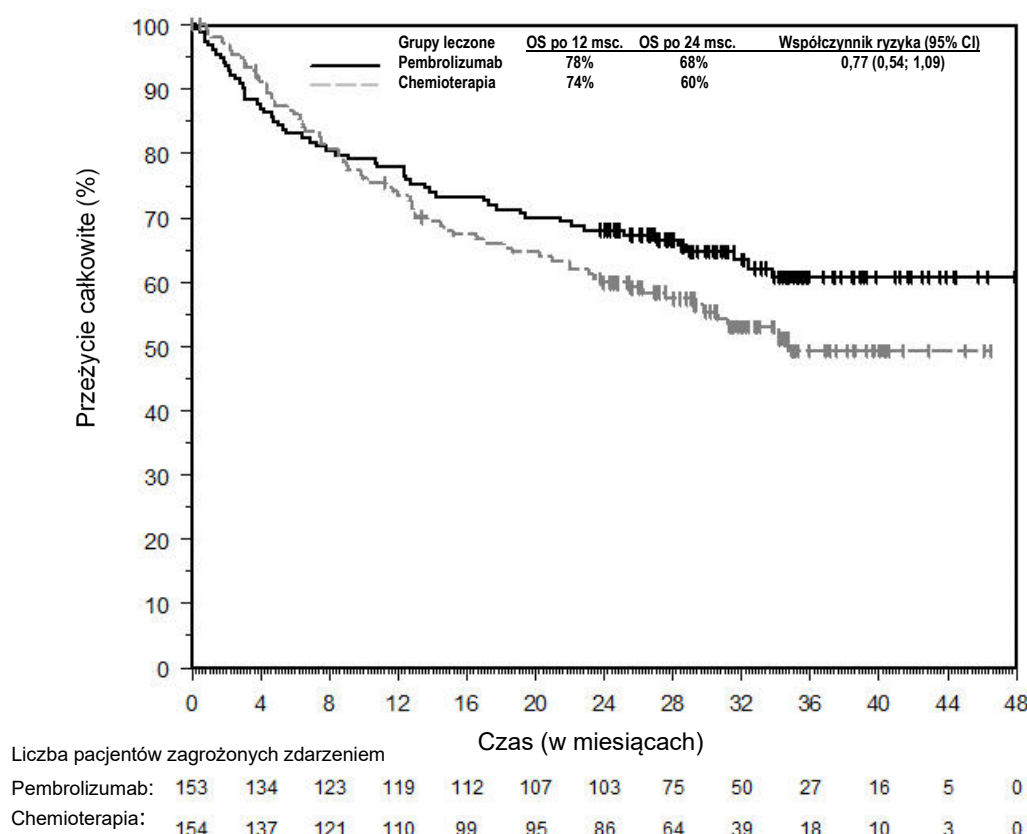
‡ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NU = Nie uzyskano

**Rycina 23: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



**Rycina 24: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**



### Rak przełyku

#### Badanie KEYNOTE-590: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem przełyku

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z chemioterapią oceniano w badaniu KEYNOTE-590, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (typu I wg klasyfikacji Siewerta). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z potwierdzonym HER-2 dodatnim gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Randomizację stratyfikowano na podstawie typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy w porównaniu do gruczolakoraka), regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów poza Azją) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1).

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- Pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.
- Placebo w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.

Leczenie pembrolizumabem lub chemioterapię prowadzono dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności, progresja choroby lub maksymalnie przez 24 miesiące. Pacjentom przydzielonym losowo do leczenia pembrolizumabem zezwolono na kontynuację leczenia

w przypadku progresji choroby, którą określano na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1, jeśli stan kliniczny był stabilny, aż do potwierdzenia pierwszych wyników badania radiologicznego wskazujących na progresję choroby w kolejnych badaniach obrazowych wykonanych przynajmniej 4 tygodnie później. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni.

Wśród 749 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-590, u 383 (51%) wykazano ekspresję PD-L1 z  $\text{CPS} \geq 10$  w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 383 pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 28 do 89 lat); 41% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 34% osób rasy białej i 56% osób rasy żółtej; 43% oraz 57% osób z wynikiem oceny wydolności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów miało chorobę w stadium M1. Typem histologicznym nowotworu u siedemdziesięciu pięciu procent pacjentów był rak płaskonabłonkowy przełyku, a u 25% pacjentów gruczolakorak.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych,  $\text{CPS} \geq 10$  oraz u wszystkich pacjentów. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS dla wszystkich wcześniej określonych badanych populacji. U wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wartość HR dla OS wynosiła 0,73 (95% CI; 0,62-0,86), a wartość HR dla PFS wynosiła 0,65 (95% CI; 0,55-0,76) w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię. Drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. DoR, duration of response) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, jak oceniono przez badacza. W Tabeli 33 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z określonej wcześniej analizy dla pacjentów z ekspresją PD-L1 z  $\text{CPS} \geq 10$  w tkance nowotworowej przeprowadzonej podczas badania KEYNOTE-590 z medianą czasu obserwacji wynoszącą 13,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 32,7 miesiąca). Na rycinach 25 i 26 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

**Tabela 33: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 10$ )**

Punkt końcowy	pembrolizumab Chemioterapia oparta na pochodnych cisplatyny 5-FU n=186	Leczenie standardowe*  n=197
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana w miesiącach <sup>†</sup> (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Współczynnik ryzyka <sup>‡</sup> (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Wartość p <sup>§</sup>	< 0,0001	
PFS <sup>¶</sup>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	140 (75,3)	174 (88,3)
Mediana w miesiącach <sup>†</sup> (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Współczynnik ryzyka <sup>‡</sup> (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
Wartość p <sup>§</sup>	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie <sup>¶</sup>		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie <sup>§</sup> (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Odpowiedź całkowita	5,9%	2,5%
Odpowiedź częściowa	45,2%	24,4%
Wartość p <sup>#</sup>	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie <sup>¶, p</sup>		
Mediana w miesiącach (zakres)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 18 miesięcy <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Pochodne cisplatyny i 5-FU

<sup>†</sup> Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

<sup>‡</sup> Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>§</sup> Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ustalona w oparciu o region geograficzny (Azja w porównaniu do regionów reszty świata), typu histologicznego nowotworu (gruczolakorak w porównaniu do raka płaskonabłonkowego) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1)

<sup>¶</sup> Oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

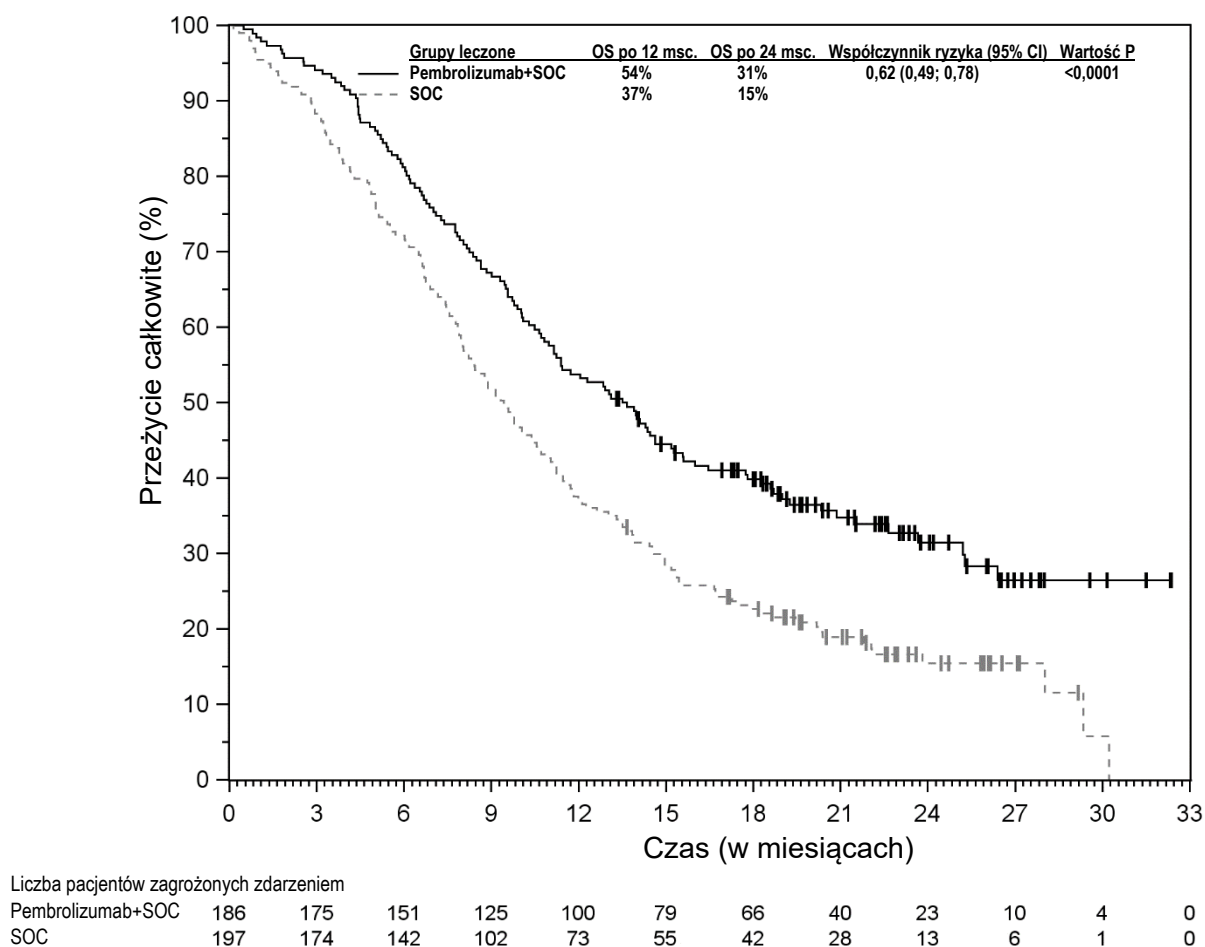
<sup>#</sup> Wartość p w teście jednostronnym. H0: różnica w % = 0 względem H1: różnica w % > 0

<sup>p</sup> Najlepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa.

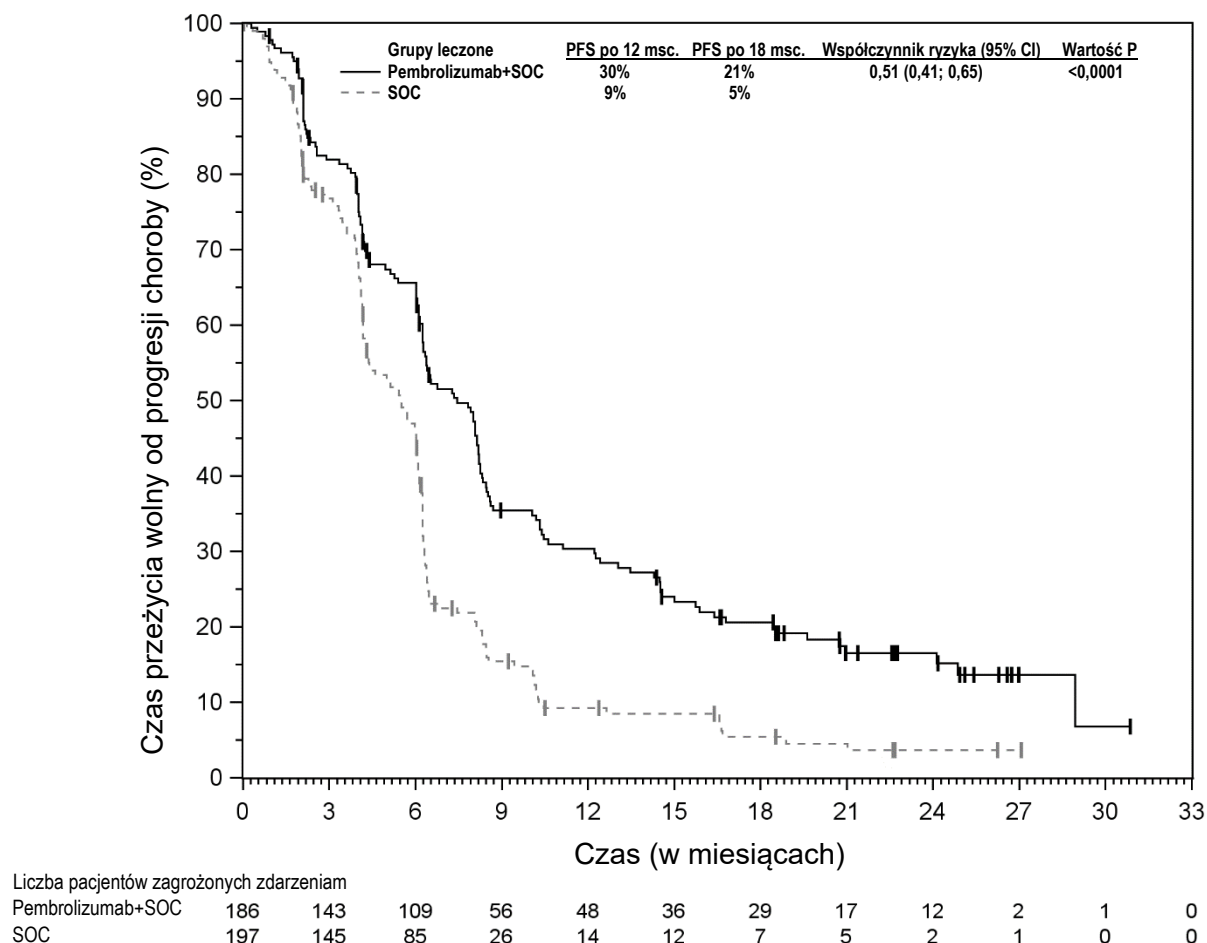
Do badania KEYNOTE-590 włączono ogółem 32 pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 10$  (18 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 14 w grupie kontrolnej). Ilość zebranych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest zbyt ograniczona w tej grupie pacjentów.



**Rycina 25: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 10$ )**



**Rycina 26: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 10$ )**



### Dzieci i młodzież

W badaniu KEYNOTE-051 161 dzieciom i młodzieży (62 dzieciom w wieku od 9 miesięcy do 12 lat i 99 nastolatkom w wieku od 12 do 17 lat) z zaawansowanym czerniakiem lub zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1, lub z chłoniakiem podawano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Mediana dawek podawanych wszystkim pacjentom wynosiła 4 (zakres od 1 do 35 dawek), a 138 pacjentów (85,7%) otrzymało pembrolizumab w co najmniej 2 dawkach. Rekrutowano uczestników z 28 rodzajami guzów według rozpoznania początkowego. Do najczęściej występujących rodzajów guzów w zależności od typu histologicznego należały chłoniak Hodgkina (13,7%), glejak wielopostaciowy (9,3%), nerwiak niedojrzały (6,2%), kostniakomięsak (6,2%) i czerniak (5,6%). Do badania włączono 161 pacjentów, w tym 137 z guzami litymi, 22 – z chłoniakiem Hodgkina, i 2 – z innymi chłoniakami. U pacjentów z guzami litymi lub innymi chłoniakami ORR wynosił 5,8%, u żadnego pacjenta nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, a u 8 (5,8%) stwierdzono odpowiedź częściową. U pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (n=22), w wieku od 11 do 17 lat, do wyjściowych cech charakterystycznych należały mediana wieku 15 lat; 64% osób płci męskiej; 68% osób rasy białej; 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali Lansky'ego/Karnofsky'ego wynoszącym 90-100 i 23% osób z wynikiem wynoszącym 70-80. Zastosowano dwie lub więcej linie leczenia u 86% pacjentów, a u 91% stwierdzono III lub wyższy stopień zaawansowania choroby. U tych dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang.

IWG, International Working Group) z 2007 roku wyniósł 54,5%, u 1 pacjenta (4,5%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 11 pacjentów (50,0%) odpowiedź częściową; natomiast ORR oceniany według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 roku wyniósł 63,6%, u 4 pacjentów (18,2%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 10 pacjentów (45,5%) odpowiedź częściową.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań pembrolizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka Hodgkina (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentów z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.

### Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami, jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

### Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

### Eliminacja

Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

### Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych ( $C_{max}$ ) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnęto przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym ( $C_{min}$ ) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni ( $AUC_{0-3tyg.}$ ) wynosiła 794 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany  $C_{max}$  w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

#### Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensiem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

#### Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, National Cancer Institute)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu oceniano w trwających 1 miesiąc lub 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawańskich, którym dożylnie podawano dawki wynoszące 6, 40 lub 200 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniu trwającym 1 miesiąc oraz raz na dwa tygodnie w badaniu trwającym 6 miesięcy z następującym 4-miesięcznym okresem bez leczenia. Nie obserwowano objawów o znaczeniu toksykologicznym, a poziom bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) w obydwu badaniach wynosił  $\geq 200$  mg/kg mc., co odpowiada narażeniu 19-krotnie i 94-krotnie przewyższającemu narażenie u ludzi w przypadku stosowania dawek wynoszących odpowiednio 10 mg/kg mc. i 2 mg/kg mc. Między NOAEL a dawką stosowaną u ludzi wynoszącą 200 mg istnieje 74-krotna różnica poziomu narażenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na rozrodczość u zwierząt. Uważa się, że szlak PD-1/PD-L1 jest zaangażowany w utrzymywanie tolerancji wobec płodu w czasie trwania ciąży. Wykazano, że zablokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 w mysim modelu ciąży prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększenia częstości poronień.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na płodność u zwierząt. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy nie obserwowano zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze, jednak wiele zwierząt w tych badaniach nie było dojrzałych płciowo.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

L-histydyna  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
Sacharoza  
Polisorbat 80 (E433)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka  
2 lata.

#### Po przygotowaniu infuzji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2°C do 8°C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25°C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).  
Nie zamrażać.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Koncentrat 4 ml znajduje się w szklanej fiolce (ze szkła typu 1) o pojemności 10 ml, zamkniętej szarym chlorobutylovym lub bromobutylovym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip off w kolorze ciemnoniebieskim, zawierającej 100 mg pembrolizumabu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Przygotowywanie i podawanie infuzji

- Nie wstrząsać fiolką.
- Ogrzać fiolkę do temperatury pokojowej (25°C lub poniżej).
- Przed rozcieńczeniem fiolkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25°C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.

- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiolka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiolce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2°C do 8°C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25°C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1024/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.  
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.06.2021 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.