

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KEYTRUDA 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg pembrolizumab.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικτητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του προχωρημένου (ανεγχείρητου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες.

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία ενηλίκων με μελάνωμα Σταδίου III και με συμμετοχή των λεμφαδένων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) \geq 50 %, χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, μη πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι δεν έχουν EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη, είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου TPS ≥ 1 % και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το KEYTRUDA.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και σε θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV) ή οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με συνδυαστική θετική βαθμολογία (CPS) ≥ 10 (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 % και εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC) σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας και η επίβλεψη της πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1 σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), με καρκίνωμα του ουροθηλίου ή με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)

Συνιστάται ο έλεγχος της έκφρασης του PD-L1 του όγκου με τη χρήση ενός επικυρωμένου ελέγχου, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλή έκφραση του PD-L1, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών με τη συνδυαστική αγωγή σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab θα πρέπει να εξετάζεται και η σχέση οφέλους/κινδύνου της συνδυαστικής αγωγής θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν έχει προηγουμένως αντιμετωπιστεί ή με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA ως μονοθεραπεία είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA ως μέρος θεραπείας συνδυασμού είναι 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το KEYTRUDA μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλαδή μια αρχική παροδική αύξηση του μεγέθους του όγκου ή μικρές νέες αλλοιώσεις εντός των πρώτων λίγων μηνών ακολουθούμενες από συρρίκνωση του όγκου). Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου μέχρις ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

Στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την υποτροπή της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για χρονικό διάστημα διάρκειας έως ενός έτους.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις θεραπείας με το KEYTRUDA

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμοί 3 ή 4, ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμοί 2 ή 3	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
Νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη > 1,5 έως ≤ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού ≥ 3 με κρεατινίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Οριστική διακοπή

<p>Ενδοκρινολογικές</p>	<p>Συμπτωματική υποφυσίτιδα Διαβήτης τύπου 1 που σχετίζεται με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη $> 250 \text{ mg/dl}$ ή $> 13,9 \text{ mmol/l}$) ή σχετίζεται με κετοξέωση Υπερθυρεοειδισμός Βαθμού ≥ 3</p>	<p>Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1* Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινολογία που βελτιώθηκε σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχεται με ορμονική υποκατάσταση, εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης του pembrolizumab μετά την βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της αγωγής.</p>
<p>Ηπατίτιδα</p> <p>ΣΗΜΕΙΩΣΗ: για ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, δείτε τις οδηγίες δοσολογίας μετά από αυτόν τον πίνακα.</p>	<p>Βαθμού 2 με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 3 έως 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)</p>	<p>Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*</p>
<p>Βαθμού ≥ 3 με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)</p>	<p>Οριστική διακοπή</p>	
<p>Σε περίπτωση ηπατικής μετάστασης με αρχική αύξηση Βαθμού 2 της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ηπατίτιδας με αυξήσεις $\geq 50\%$ της AST ή της ALT και οι οποίες διαρκούν διάστημα ≥ 1 εβδομάδας</p>	<p>Οριστική διακοπή</p>	

Δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Οριστική διακοπή
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της αντίδρασης (Βαθμού 2 ή Βαθμού 3)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4 εγκεφαλίτιδα Βαθμού 3 ή 4 σύνδρομο Guillain-Barré	Οριστική διακοπή
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή

Σημείωση: οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Εάν η σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα δεν υποχωρήσει σε Βαθμούς 0-1 εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA ή εάν η δόση του κορτικοστεροειδούς δεν μπορεί να μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα εντός 12 εβδομάδων, τότε το KEYTRUDA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Η ασφάλεια της επανέναρξης της αγωγής με pembrolizumab σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα δεν είναι γνωστή.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία ή ως θεραπεία συνδυασμού, θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός εάν ορίζεται κάτι διαφορετικό στον Πίνακα 1.

Σε Βαθμού 4 αιματολογική τοξικότητα, μόνο σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), θα πρέπει να γίνει παύση του KEYTRUDA μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1.

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib στο καρκίνωμα νεφρών (RCC)

Σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib, δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) σχετικά με τη δοσολογία του axitinib. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης του axitinib πάνω από την αρχική δόση των 5 mg σε διαστήματα των έξι εβδομάδων ή μεγαλύτερα, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib:

- Εάν η ALT ή η AST ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αλλά < 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), χωρίς ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει παύση τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1. Το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί. Το ενδεχόμενο επανέναρξης με το ένα φάρμακο ή επακόλουθης επανέναρξης και με τα δύο φάρμακα μετά από υποχώρηση, μπορεί να εξεταστεί. Εάν γίνει επανέναρξη του axitinib, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σύμφωνα με την ΠΧΠ του axitinib.
- Εάν η ALT ή η AST ≥ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib και να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή KEYTRUDA θα πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή και να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του KEYTRUDA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα από τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε ασθενείς με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί, από το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) καθώς και από τον συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Οφθαλμικό μελάνωμα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2
Ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας ≥ 2 κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές του μελανώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) και του καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το KEYTRUDA πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε 30 λεπτά. Το KEYTRUDA δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία (bolus) ένεση.

Για χρήση σε συνδυασμό, δείτε την ΠΧΠ των συγχωρηγούμενων θεραπειών. Κατά τη χορήγηση του KEYTRUDA, ως μέρος ενός συνδυασμού με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται πρώτο.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1

Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Επανάραξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμένει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Το pembrolizumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού 2 συμβάματα] και 1-2 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμού ≥ 3 συμβάματα) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλείονται άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές παθήσεις με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της υποφυσίτιδας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κετοξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού.

Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικών παθήσεων.

Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένων του υποϋποφυσισμού και της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε συμπτωματική υποφυσίτιδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας Βαθμού 3 μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού ≤ 1 . Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμό που βελτιώθηκε σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να

αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση ή οριστική διακοπή του pembrolizumab και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barre, μασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοείδωση και εγκεφαλίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Μπορεί να γίνει επανέναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμείνει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT)

Αλλογενής HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab

Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCT και του πιθανώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλογενής HSCT πριν από αγωγή με pembrolizumab

Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί.

Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο

Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στον ουροθηλιακό καρκίνο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις.

Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος αξιολογείται σε μια συγκριτική μελέτη και ασθενών που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα τυχαιοποίησης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξατομικευμένη βάση.

Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)

Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα

Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα δεδομένα ασφάλειας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα.

Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές

Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη $> 1,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη $> 1,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST $> 2,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin, τα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης, είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου.

Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή

Όλοι οι γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή με κάθε συνταγογράφηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το pembrolizumab. Εφόσον η κάθαρση του pembrolizumab γίνεται από το κυκλοφορικό μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν την έναρξη του pembrolizumab θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ενδεχόμενης επίδρασης τους στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα του pembrolizumab. Ωστόσο, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη του pembrolizumab για την θεραπεία των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προκαταρκτική θεραπεία, όταν το pembrolizumab χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως αντιμεττική προφύλαξη και/ή για την ανακούφιση από τις σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του pembrolizumab σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το pembrolizumab. Ωστόσο, σε μοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δειχθεί ότι η παρεμπόδιση του σήματος του PD-L1, διακόπτει την ανεκτικότητα στο έμβρυο, και οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, ότι η χορήγηση του pembrolizumab κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει κακό στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ποσοστών αποβολών ή τοκετών με νεκρό έμβρυο. Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G4 (IgG4) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα. Επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο το pembrolizumab, το οποίο είναι μία IgG4, να μεταφερθεί από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το pembrolizumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με pembrolizumab.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το pembrolizumab εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να εκκριθούν στο μητρικό γάλα, ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί το pembrolizumab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία με pembrolizumab για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του pembrolizumab στη γονιμότητα. Δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 1-μήνα και 6-μηνών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το pembrolizumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη χορήγηση του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Η ασφάλεια του pembrolizumab, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 4.948 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθηλίου ή καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 31 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (34,1 %), εξάνθημα (22,7 %), ναυτία (21,7 %), διάρροια (21,5 %) και κνησμός (20,2 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 791 ασθενείς με NSCLC, που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ή 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (49 %), αναιμία (48 %), κόπωση (38 %), δυσκοιλιότητα (34 %), διάρροια (31 %), ουδετεροπενία (29 %) και μειωμένη όρεξη (28 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο.

Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 429 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 5 mg axitinib δύο φορές ημερησίως. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (54 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunitinib.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τις χημειοθεραπείες χορηγούμενες μόνες τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab*

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	πνευμονία	πνευμονία	πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	ουδετεροπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	λεμφοπενία, ηωσινοφιλία
Σπάνιες	ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτική αναιμία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α
Όχι συχνές	σαρκοείδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^β		υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός ^β
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός	υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα ^δ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Όχι συχνές	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα ^δ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία	υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία	υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, υπασβεστιαμία
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^ε	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^ε
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές	αϋπνία	αϋπνία	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, δυσγευσία, κεφαλαλγία	κεφαλαλγία, δυσγευσία

Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	λήθαργος	ζάλη, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	επιληψία	επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο ¹¹
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré ^ξ , μυασθενικό σύνδρομο ¹¹ , μηνιγγίτιδα (άσηπτη), εγκεφαλίτιδα		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα ⁰		ραγοειδίτιδα ⁰
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα ¹	πνευμονίτιδα ¹	πνευμονίτιδα ¹
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^κ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ^κ	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^κ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^μ	παγκρεατίτιδα ^μ	παγκρεατίτιδα ^μ
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Συχνές		ηπατίτιδα ^ν	ηπατίτιδα ^ν
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ^ν		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^ξ , κνησμός ^ο	εξάνθημα ^ξ , αλωπεκία, κνησμός ^ο	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^ξ , κνησμός ^ο
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , ερύθημα, λεύκη ^ρ , ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ξηροδερμία	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα

Όχι συχνές	λειηνοειδής κεράτωση ^σ , ψωρίαση, δερματίτιδα, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, δερματίτιδα, έκζεμα, αλλαγή χρώματος τριχών, λειηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, λεύκη ^ρ	αλλαγή χρώματος τριχών, λειηνοειδής κεράτωση ^σ , βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^ρ
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Συχνές	πόνος των άκρων, μωστίτιδα ^υ , αρθρίτιδα ^φ	μωστίτιδα ^υ , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^φ	μωστίτιδα ^υ , αρθρίτιδα ^φ , τενοντοθηκίτιδα ^ζ
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα ^ζ	τενοντοθηκίτιδα ^ζ	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές		νεφρίτιδα ^ψ , οξεία νεφρική βλάβη	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^ψ
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^ψ		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^ο , πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^ο , πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	ρίγη, γριπώδης συνδρομή	οίδημα ^ο , γριπώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, υπερασβεστιαμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερασβεστιαμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	αμυλάση αυξημένη

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή.

†Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών.

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν.

- α. σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών)
- β. υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα)
- γ. υποφυσίτιδα (υποϋποφυσισμός)
- δ. θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και διαταραχή του θυρεοειδούς)
- ε. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση)
- ζ. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια)
- η. μυασθενικό σύνδρομο (μυασθένεια gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης)
- θ. ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα)
- ι. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- κ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας)
- λ. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα και αυτοάνοση κολίτιδα)
- μ. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία)
- ν. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα και επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη)
- ξ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων)
- ο. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης, γενικευμένος κνησμός και κνησμός γεννητικών οργάνων)
- π. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδης, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα, νέκρωση δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος και Βαθμού ≥ 3 των ακόλουθων: οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερμάτωση, μώλωπας, έλκος κατακλίσεως, ψωριασόμορφη δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, ίκτερος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησιμώδες εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες και βλάβη δέρματος)
- ρ. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων)
- σ. λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας)
- τ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραιβόκρανο)
- υ. μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομύωση)
- φ. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης)
- χ. τενοντοηκίτιδα (τενοντίτιδα, υμενίτιδα και άλγος τένοντα)
- ψ. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο)
- ω. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δοσολογίες (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 182 (3,7 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 78 (1,6 %), σε 48 (1,0 %), σε 9 (0,2 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,7 μήνες (εύρος 2 ήμερες έως 21,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,2+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,1 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (3,3 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 75 (1,5 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 101 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές.

Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 107 (4,9 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 39 (1,8 %), σε 30 (1,4 %), σε 10 (0,5 %) και σε 9 (0,4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,1% των ασθενών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 97 (2,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 28 (0,6 %), σε 56 (1,1 %) και σε 3 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 20,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,2 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 8,7+ μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 28 (0,6 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 75 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 39 (0,8 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 7 (0,1 %), σε 26 (0,5 %) και σε 4 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 2,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 14 (0,3 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 27 ασθενείς.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 17 (0,3 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 3 (0,1 %), σε 12 (0,2 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 12,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 10,5+ μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 7 (0,1 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 9 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακάωδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινόπαθειες

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 32 (0,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 13 (0,3 %), σε 15 (0,3 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυσίτιδας ήταν 5,3 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 18,1+ μήνες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 8 (0,2 %) ασθενείς. Η υποφυσίτιδα υποχώρησε σε 9 ασθενείς, στους 7 με επιπλοκές.

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 197 (4,0 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 52 (1,1 %) και σε 5 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 21,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 15,5+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 152 (77,2 %) ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές.

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 514 (10,4 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 377 (7,6 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 18,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 29,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1 %) διέκοψαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 107 (20,8 %) ασθενείς, στους 9 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=241), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 14,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,4 % σε Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC (n=609), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 15,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,5 % για Βαθμού 3.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 66 (1,3 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 6 (0,1 %), σε 48 (1,0 %) και σε 1 (<0.1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,2 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 19,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 16,1+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 5 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 46 ασθενείς.

Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin

Από τους 23 ασθενείς με cHL που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, 6 ασθενείς (26 %) ανέπτυξαν GVHD, σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος και 2 ασθενείς (9 %) ανέπτυξαν σοβαρή φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια VOD μετά από προετοιμασία μειωμένης έντασης, σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος. Οι 23 ασθενείς είχαν μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης από την επακόλουθη αλλογενή HSCT των 5,1 μηνών (εύρος: 0 - 26,2 μήνες).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε του pembrolizumab (3 %) είτε του axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 7,6 % με μειωμένο νάτριο, 6,5 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,2 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,2 % με αυξημένη γλυκόζη, 2,9 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,6 % με αυξημένη AST, 2,3 % με αυξημένη ALT, 2 % με μειωμένο κάλιο, 1,8 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 1,6 % με αυξημένο κάλιο, 1,5 % με μειωμένη λευκωματίνη, 1,5 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,4 % με αυξημένη κρεατινίνη, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,4 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,8 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,6 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,5 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο και 0,2 % με αυξημένο νάτριο.

Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 23,8 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 20,2 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 16,2 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 14,6 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 10,3 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 7,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένα φωσφορικά, 7,4 % με μειωμένο νάτριο, 4,6 % με μειωμένο κάλιο, 3,7 % με αυξημένη ALT, 3,6 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,5 % με αυξημένη AST, 2,9 % με μειωμένο ασβέστιο, 2,6 % με αυξημένο κάλιο, 2,5 % με μειωμένη λευκωματίνη, 1,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,2 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 0,9 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,7 % με αυξημένη χολερυθρίνη και 0,1 % με αυξημένο νάτριο.

Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 20,1 % με αυξημένη ALT, 13,2 % με αυξημένη AST, 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,2 % με αυξημένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 2,1 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, 1,2 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,5 % με μειωμένη λευκωματίνη και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 154 παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρεξία (31 %), έμετος (26 %), κεφαλαλγία (22 %), κοιλιακό άλγος (21 %), αναιμία (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εξήντα εννιά ασθενείς (44,8 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 6 ασθενείς (3,9 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που

οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με pembrolizumab.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η κατάλληλη συμπτωματική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.
Κωδικός ATC: L01XC18

Μηχανισμός δράσης

Το KEYTRUDA είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων, που έχει δείχθει ότι εμπλέκεται στον έλεγχο των ανοσολογικών ανταποκρίσεων των T-κυττάρων. Το KEYTRUDA ενισχύει τις ανταποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανταποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω του αποκλεισμού της σύνδεσης του PD-1 με τους PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να εκφραστούν από όγκους ή άλλα κύτταρα μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δόσεις του pembrolizumab των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, των 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες αξιολογήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του μελανώματος ή στις κλινικές δοκιμές του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) με προηγούμενη θεραπεία. Με βάση τα μοντέλα και την προσομοίωση στις συσχετίσεις δόσης/έκθεσης για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια ανάμεσα στις δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελάνωμα

KEYNOTE-006: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-006, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη, Φάσης III μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ipilimumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 (n=279) ή 3 εβδομάδες (n=277) ή ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=278). Ασθενείς με μελάνωμα με μεταλλαγή BRAF V600E δεν απαιτήθηκε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF.

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία του pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Από τους 834 ασθενείς, το 60 % ήταν άνδρες, το 44 % ήταν ≥ 65 ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος 18-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-πέντε τοις εκατό των ασθενών ήταν σε στάδιο M1c, το 9 % είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, το 66 % δεν είχε λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία και το 34 % είχε λάβει μία προηγούμενη θεραπεία. Ποσοστό τριάντα-ένα τοις εκατό είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 69 % είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και το 32 % είχε αυξημένη LDH. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 302 (36 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 139 (46 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, όπως εκτιμήθηκε μέσω της ανασκόπησης της Ολοκληρωμένης Ακτινολογικής και Ογκολογικής Αξιολόγησης [IRO], χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους [RECIST], έκδοση 1.1) και η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab στην τελική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 21 μηνών. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (OS) και για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.

Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες n=279	Ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=278
OS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (24, ΜΔ)	Δεν επιτεύχθηκε (22, ΜΔ)	16 (14, 22)
PFS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Πλήρης ανταπόκριση %	13%	12%	5%
Μερική ανταπόκριση %	23%	25%	8%
Διάρκεια ανταπόκρισης[‡]			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,0, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,8, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 23,8+)
% σε εξέλιξη στους 18 μήνες	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

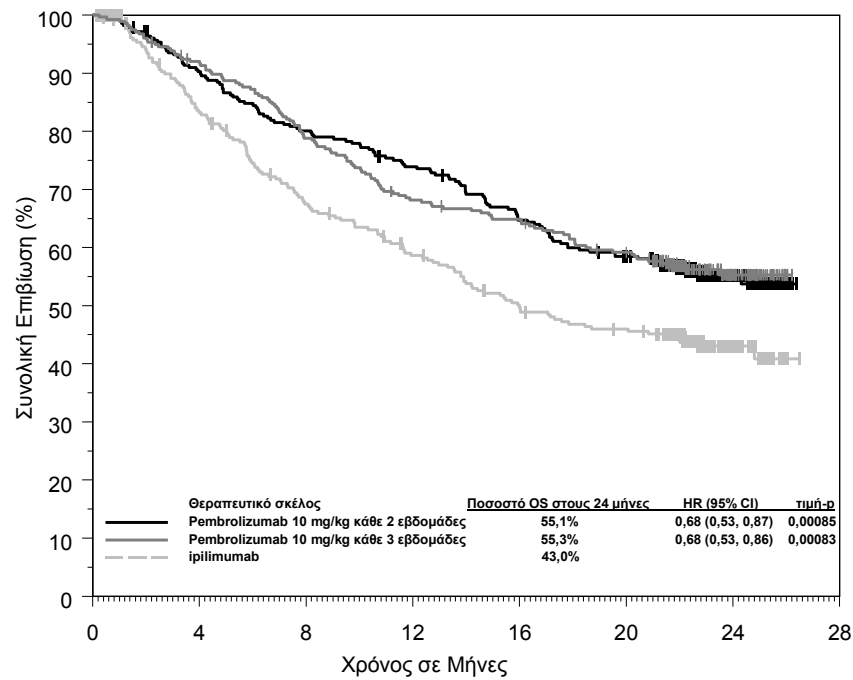
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

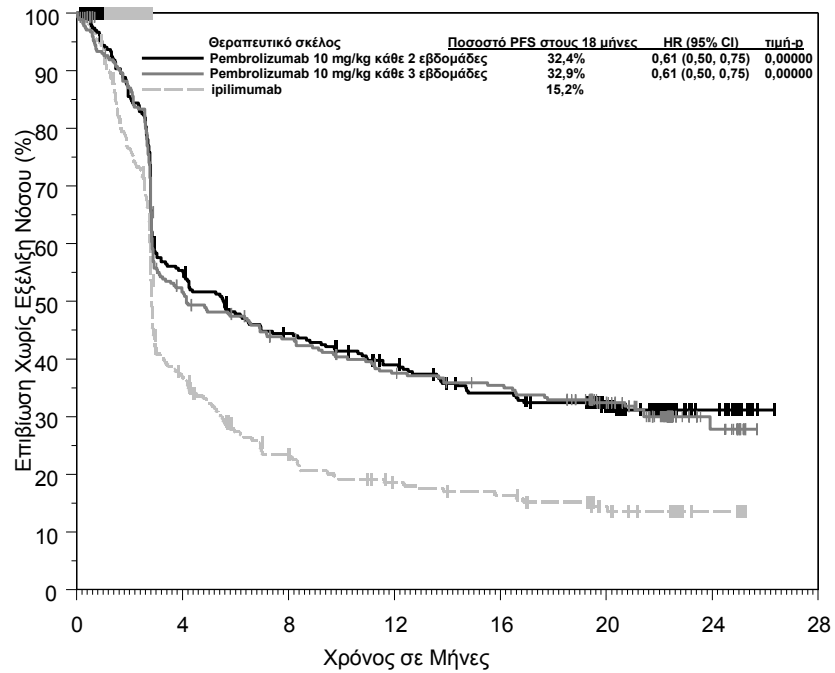
Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-002, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία ipilimumab και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 (n=180) ή των 10 mg/kg (n=181) κάθε 3 εβδομάδες ή χημειοθεραπεία (n=179, συμπεριλαμβανομένης της δακαρβαζίνης, της τεμοζολομίδης, της καρβοπλατίνης, της πακλιταξέλης ή της καρβοπλατίνης+πακλιταξέλης). Η μελέτη αυτή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή εκείνους που λάμβαναν ανοσοκαταστολή. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού ήταν ένα ιστορικό σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 4 ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμης δόσης) για περισσότερες από 12 εβδομάδες, ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 2 από προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab οι οποίες είναι σε εξέλιξη, προηγούμενη σοβαρή υπερευαισθησία σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, ιστορικό πνευμονίτιδας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας, λοίμωξης από τον HIV, από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C και Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2.

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία του pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και οι οποίοι παρουσίασαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου μετά την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση της νόσου, μπόρεσαν να κάνουν μετάβαση στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossover) και να λάβουν 2 mg/kg ή 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες κατά τρόπο διπλά τυφλό.

Από τους 540 ασθενείς, το 61 % ήταν άνδρες, το 43 % ήταν ≥ 65 ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος 15-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-δύο τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c, το 73 % είχε τουλάχιστον δύο και το 32 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό είχε Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 40 % είχε αυξημένη LDH και το 23 % είχε έναν BRAF μεταλλαγμένο όγκο.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η PFS, όπως εκτιμήθηκε με IRO, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας στην τελική ανάλυση σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ipilimumab και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Και τα δύο θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab υπερέχουν ως προς τη χημειοθεραπεία, όσον αφορά την PFS και δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των δόσεων του pembrolizumab. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας στην τελική ανάλυση της OS που δεν προσαρμόστηκε για ενδεχόμενες συγκεχυμένες επιδράσεις της μετάβασης. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας, το 55 % μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over) και επακόλουθα έλαβαν την αγωγή pembrolizumab.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=181	Χημειοθεραπεία n=179
PFS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
OS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Τιμή-p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Πλήρης ανταπόκριση %	3%	7%	0%
Μερική ανταπόκριση %	19%	20%	5%
Διάρκεια ανταπόκρισης[§]			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
% σε εξέλιξη στους 12 μήνες	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

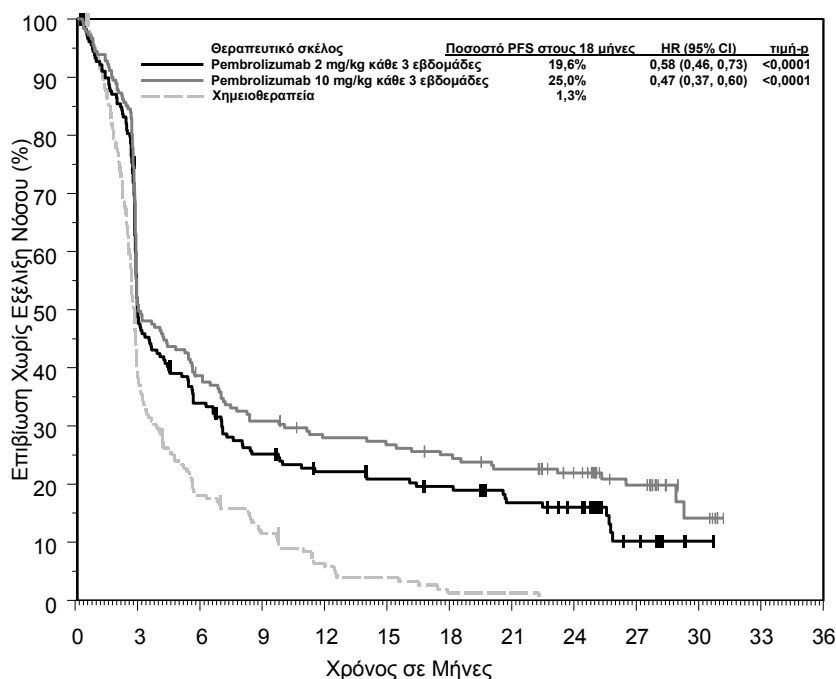
[†] Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

[‡] Μη στατιστικά σημαντικό μετά από προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα

[§] Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση από την τελική ανάλυση

[¶] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-002 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	181	69	48	42	30	5	0						
Χημειοθεραπεία:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα ερευνήθηκαν σε μία μη-ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη, την KEYNOTE-001. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 276 ασθενείς από δύο καθορισμένες κοόρτες, η μία εκ των οποίων περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK) και η άλλη περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με το pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν παρόμοια με εκείνα της μελέτης KEYNOTE-002.

Από τους 89 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg pembrolizumab και οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 53 % ήταν άνδρες, το 33 % ήταν ≥ 65 ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος 18-88). Όλοι οι ασθενείς εκτός από δύο ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-τέσσερα τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 8 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό εβδομήντα τοις εκατό είχε τουλάχιστον δύο και το 35 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν στο 13 % του πληθυσμού της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Από τους 51 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg pembrolizumab και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 63 % ήταν άνδρες, το 35 % ήταν ≥ 65 ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 35-80). Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-τρία τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 2 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό δεν είχε λάβει προηγούμενες θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 20 (39 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 10 (50 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από ανεξάρτητη ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης, της μερικής ανταπόκρισης και της σταθερής νόσου), η διάρκεια της ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση του όγκου αξιολογούνταν σε διαστήματα των 12-εβδομάδων. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και έλαβαν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 mg/kg με βάση μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών για όλους τους ασθενείς.

Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-001

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=51
Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση* με IRO[†]		
ORR %, (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Πλήρης ανταπόκριση	7%	12%
Μερική ανταπόκριση	19%	24%
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου % [‡]	48%	49%
Διάρκεια Ανταπόκρισης[§]		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% σε εξέλιξη στους 24 μήνες [¶]	75%	71%
PFS		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
Ποσοστό PFS στους 12 μήνες	34%	38%
OS		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	18,9 (11, μη διαθέσιμο)	28,0 (14, μη διαθέσιμο)
Ποσοστό OS στους 24 μήνες	44%	56%

* Περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη από ανεξάρτητη ακτινολογική εκτίμηση

[†] IRO = Ολοκληρωμένη Ακτινολογική και Ογκολογική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 (Integrated radiology and oncologist assessment using RECIST 1.1)

[‡] Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

[§] Με βάση ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση από ανεξάρτητη ανασκόπηση, ξεκινώντας από την ημερομηνία της πρώτης καταγραφής της ανταπόκρισης, n=23 για ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab, n=18 για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

[¶] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Τα αποτελέσματα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=84) και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=52) και έλαβαν 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 2 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες.

Αναλύσεις υπο-πληθυσμού

Κατάσταση μετάλλαξης BRAF στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=414, 77 %) ή μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=126, 23 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Pembrolizumab 2mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=136)	Χημειοθεραπεία (n=137)	Pembrolizumab 2mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=44)	Χημειοθεραπεία (n=42)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=525, 63 %), μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=163, 20 %) και μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=139, 17 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=52)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,68 (0,52, 0,88)	---	0,70 (0,40, 1,22)	---	0,66 (0,41, 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Κατάσταση PD-L1 στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (έκφραση του PD-L1 σε ≥ 1 % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα – MEL score) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί. Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (79 %), το 69 % (n=294) ήταν PD-L1 θετικοί και το 31 % (n=134) ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

Πίνακας 8: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (n=671, 80 %) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί (n=150, 18 %). Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (98 %), το 82 % ήταν PD-L1 θετικοί και το 18 % ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

Πίνακας 9: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Οφθαλμικό μελάνωμα

Σε 20 άτομα με οφθαλμικό μελάνωμα που συμπεριελήφθησαν στην KEYNOTE-001, δεν αναφέρθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Σταθερή νόσος αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς.

KEYNOTE-054: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για την επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα, το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab αξιολογήθηκε στην KEYNOTE-054, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IIIA (> 1 mm μετάσταση λεμφαδένα), IIIB ή IIIC, το οποίο είχε εξαιρεθεί πλήρως. Συνολικά, 1.019 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν pembrolizumab 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες (n=514) ή εικονικό φάρμακο (n=505), για έως και ένα χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την 7^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 θετικοί λεμφαδένες vs. IIIC ≥ 4 θετικοί λεμφαδένες) και την γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ευρωπαϊκές χώρες, Αυστραλία και άλλες χώρες όπως ορίστηκαν). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε εκτομή λεμφαδένων και εάν ενδείκνυται σε ακτινοθεραπεία εντός διαστήματος 13 εβδομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή με μελάνωμα των βλεννογόνων ή των οφθαλμών δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για το μελάνωμα εκτός από χειρουργική επέμβαση ή ιντερφερόνη για συμπαγή πρωτοπαθή μελανώματα χωρίς ενδείξεις συμμετοχής λεμφαδένων δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε απεικονιστικό έλεγχο κάθε 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του pembrolizumab για τα πρώτα δύο χρόνια, κατόπιν κάθε 6 μήνες από τον 3^ο έως τον 5^ο χρόνο και στη συνέχεια ετησίως.

Μεταξύ των 1.019 ασθενών, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 54 έτη (το 25 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 62 % ήταν άνδρες και με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (94 %) και 1 (6 %). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό ήταν σταδίου IIIA, το 46 % ήταν σταδίου IIIB, το 18 % ήταν σταδίου IIIC (1-3 θετικοί λεμφαδένες) και το 20 % ήταν σταδίου IIIC (≥ 4 θετικοί λεμφαδένες), το 50 % είχε θετική μετάλλαξη BRAF V600 και το 44 % δεν έφερε τη μετάλλαξη BRAF (BRAF wild type). Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Το 84 % των ασθενών είχε θετική έκφραση του PD-L1 στο μελάνωμα (έκφραση του PD-L1 σε ≥ 1 % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα). Το ίδιο σύστημα βαθμολόγησης χρησιμοποιούνταν στο μεταστατικό μελάνωμα (MEL score).

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου (RFS) στο σύνολο του πληθυσμού και στον πληθυσμό με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1, όπου το RFS ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της ημερομηνίας πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση) ή του θανάτου, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Η δοκιμή επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του RFS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του pembrolizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση ένα πρόσθετο διάστημα παρακολούθησης επτά μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και στο Σχήμα 4.

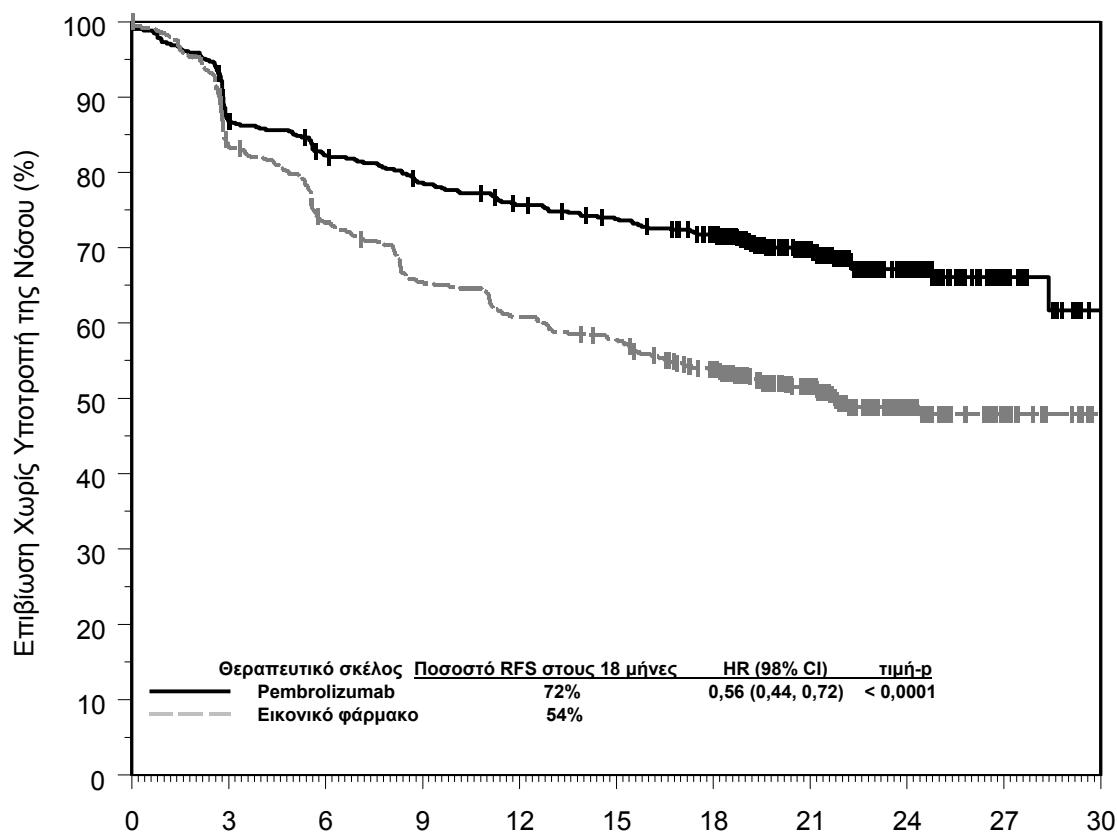
Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-054

Καταληκτικό Σημείο	KEYTRUDA 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=514	Εικονικό φάρμακο n=505
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	158 (31%)	246 (49%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	ΔΕ	21,7 (17,1, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος* (98% CI)	0,56 (0,44, 0,72)	
Τιμή-p (διαστρωμάτωση log- rank)	< 0,0001	
RFS στους 6 μήνες		
Ποσοστό RFS	82%	73%
RFS στους 12 μήνες		
Ποσοστό RFS	76%	61%
RFS στους 18 μήνες		
Ποσοστό RFS	72%	54%

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων
ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

Στην KEYNOTE-054 εντάχθηκαν ασθενείς σύμφωνα με την 7^η έκδοση της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) και διεξάχθηκε μια ανάλυση υποομάδας της RFS σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC μετά την αναφορά των αποτελεσμάτων RFS της μελέτης. Αποδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του pembrolizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στο σύνολο του πληθυσμού με μελάνωμα σταδίου III, το οποίο είχε εξαιρεθεί σύμφωνα με την 7^η έκδοση της AJCC. Το μελάνωμα σταδίου IIIA σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC, αναγνωρίζει έναν πληθυσμό ασθενών με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με αυτόν του σταδίου IIIA σύμφωνα με την 7^η έκδοση της AJCC. Σύμφωνα με την κατάταξη της 8^{ης} έκδοσης της AJCC, ένα σύνολο 82 ατόμων ταξινομήθηκε ως σταδίου IIIA, οι 42 στο σκέλος του pembrolizumab και οι 40 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με συνολικά 13 RFS συμβάματα, εκ των οποίων τα 6 ήταν στο σκέλος του pembrolizumab και τα 7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε άτομα σταδίου IIIA σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC κατά την χρονική στιγμή αυτής της RFS ανάλυσης.

Σχήμα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-054 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



	Χρόνος σε Μήνες										
Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab:	514	439	413	393	375	362	340	207	92	25	3
Εικονικό φάρμακο:	505	415	363	323	300	283	251	164	63	18	2

Αν και η ανάλυση σε ασθενείς με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1 ήταν ένα συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο, διεξάχθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι είχαν αρνητική έκφραση του PD-L1, θετική ή αρνητική μετάλλαξη BRAF. Ο πίνακας 11 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 και την μετάλλαξη BRAF.

Πίνακας 11: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 και την μετάλλαξη BRAF στην KEYNOTE-054

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
	n=428	n=425	n=59	n=57
Σχετικός κίνδυνος RFS* (95% CI)	0,54 (0,42, 0,69)	---	0,47 (0,26, 0,85)	---
Ποσοστό RFS στους 6 μήνες	84%	75%	81%	64%
	Θετική μετάλλαξη BRAF		Αρνητική μετάλλαξη BRAF	
	n=245	n=262	n=233	n=214
Σχετικός κίνδυνος RFS* (95% CI)	0,49 (0,36, 0,67)	---	0,64 (0,47, 0,87)	---
Ποσοστό RFS στους 6 μήνες	83%	73%	80%	72%

*Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

KEYNOTE-024: Ελεγχόμενη δοκιμή των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-024, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=154) ή χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή που περιείχε πλατίνα (n=151, συμπεριλαμβανομένων των πεμετρεξίδη+καρβοπλατίνη, πεμετρεξίδη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+καρβοπλατίνη ή πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη. Ασθενείς μη πλακώδους ιστολογικού τύπου θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη). Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή θα μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου θα μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με EGFR ή ALK γονιδιωματικές μεταλλάξεις όγκου, με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία μέσα στα 2 χρόνια της αγωγής, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στον θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν στην άλλη ομάδα (cross over) και να λάβουν το pembrolizumab.

Μεταξύ των 305 ασθενών στην KEYNOTE-024, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (το 54 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 82 % ήταν Λευκοί, το 15 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 35 % και 65 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (18 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (82 %), σταδίου M1 (99 %) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις (9 %).

Τα πρωτεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η OS και το ORR (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Ο πίνακας 12 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT). Αναφέρονται τα αποτελέσματα της PFS και του ORR από μια ενδιάμεση ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 11 μηνών. Αναφέρονται τα αποτελέσματα της OS από μια τελική ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 25 μηνών.

Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-024

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=154	Χημειοθεραπεία n=151
PFS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	116 (77%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
Τιμή-p [†]	<0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,3 (6,7, ΜΔ)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	96 (64%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,63 (0,47, 0,86)	
Τιμή-p [†]	0,002	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	30,0 (18,3, ΜΔ)	14,2 (9,8, 19,0)
Αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Πλήρης ανταπόκριση %	4%	1%
Μερική ανταπόκριση %	41%	27%
Διάρκεια Ανταπόκρισης[‡]		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες	88% [§]	59% [¶]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

[†] Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

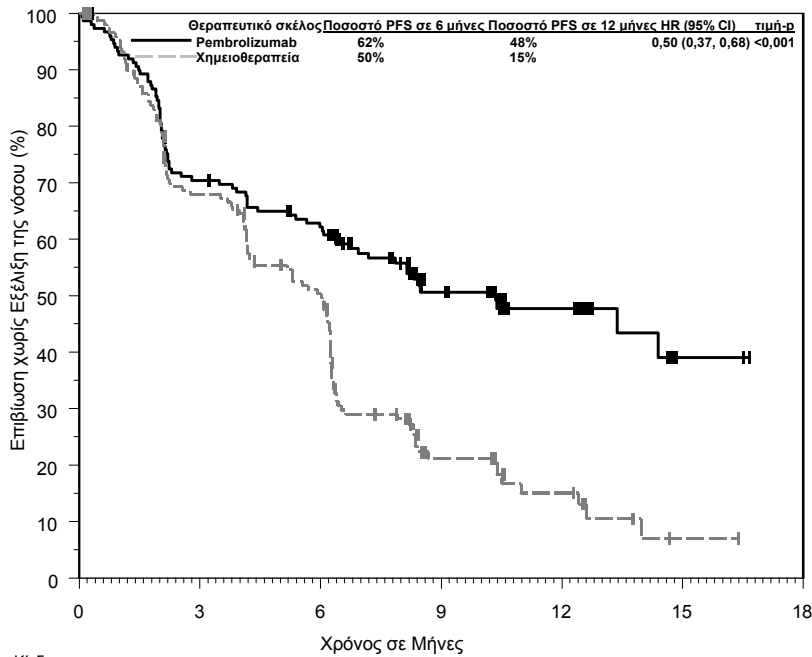
[‡] Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

[§] Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 43 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

[¶] Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 16 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

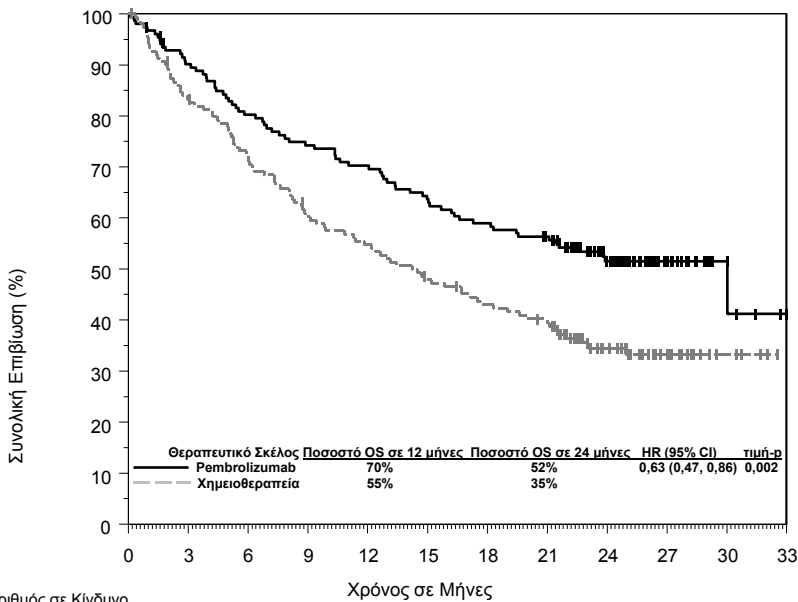
ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	154	104	89	44	22	3	1
Χημειοθεραπεία:	151	99	70	18	9	1	0

Σχήμα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab:	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Χημειοθεραπεία:	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

Σε μια ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης του pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

KEYNOTE-189: Ελεγχόμενη δοκιμή συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με μη πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, διπλά τυφλή δοκιμή, την KEYNOTE-189. Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν ο μεταστατικός, μη πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) και η μη ύπαρξη EGFR ή ALK γονιδιωματικών μεταλλάξεων όγκου. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν ένα από τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

- Pembrolizumab 200 mg με πεμετρεξίδη 500 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από pembrolizumab 200 mg και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=410)
- Εικονικό φάρμακο με πεμετρεξίδη 500 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=206)

Η αγωγή με pembrolizumab συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου μέσω BICR ή πέρα από την διακοπή της πεμετρεξίδης, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή. Για ασθενείς που ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας ή είχαν πλήρη ανταπόκριση, θα μπορούσε να γίνει επανέναρξη της αγωγής με pembrolizumab σε εξέλιξη της νόσου και να χορηγηθεί για έως και 1 επιπρόσθετο έτος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 και κατόπιν κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία και οι οποίοι εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, προσφέρθηκε το pembrolizumab ως μονοθεραπεία.

Μεταξύ των 616 ασθενών στην KEYNOTE-189, τα χαρακτηριστικά πριν την έναρξη της αγωγής ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (το 49 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 59 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 3 % Ασιατικής καταγωγής. Το 43 % και 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντιστοίχως. Το 31 % με PD-L1 αρνητικό (TPS < 1%) και το 18 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία κατά την ένταξη. Ένα σύνολο 67 ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου με χημειοθεραπεία μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over), για να λάβουν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab κατά την χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου και 18 επιπρόσθετοι ασθενείς έλαβαν έναν αναστολέα σημείων ελέγχου ως επακόλουθη θεραπεία.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 10,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 20,4 μήνες). Ο πίνακας 13 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στα Σχήματα 7 και 8.

Πίνακας 13: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-189

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=410	Εικονικό φάρμακο + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=206
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	127 (31%)	108 (52%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,49 (0,38, 0,64)	
Τιμή-p [†]	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)	11,3 (8,7, 15,1)
PFS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	244 (60%)	166 (81%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,52 (0,43, 0,64)	
Τιμή-p [†]	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	8,8 (7,6, 9,2)	4,9 (4,7, 5,5)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης		
ORR [‡] % (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Πλήρης ανταπόκριση %	0,5%	0,5%
Μερική ανταπόκριση %	47%	18%
Τιμή-p [§]	< 0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες [¶]	81%	63%
% με διάρκεια ≥ 9 μήνες [¶]	60%	44%

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

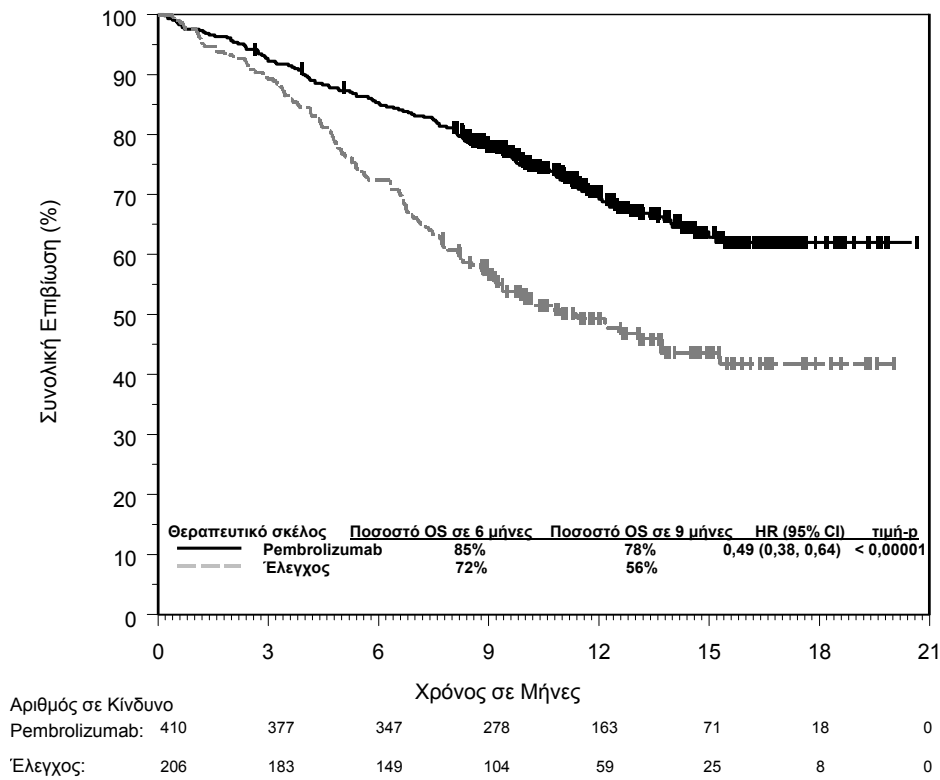
‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen διαστρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση του PD-L1, τη χημειοθεραπεία με πλατίνα και την καπνιστική συνήθεια

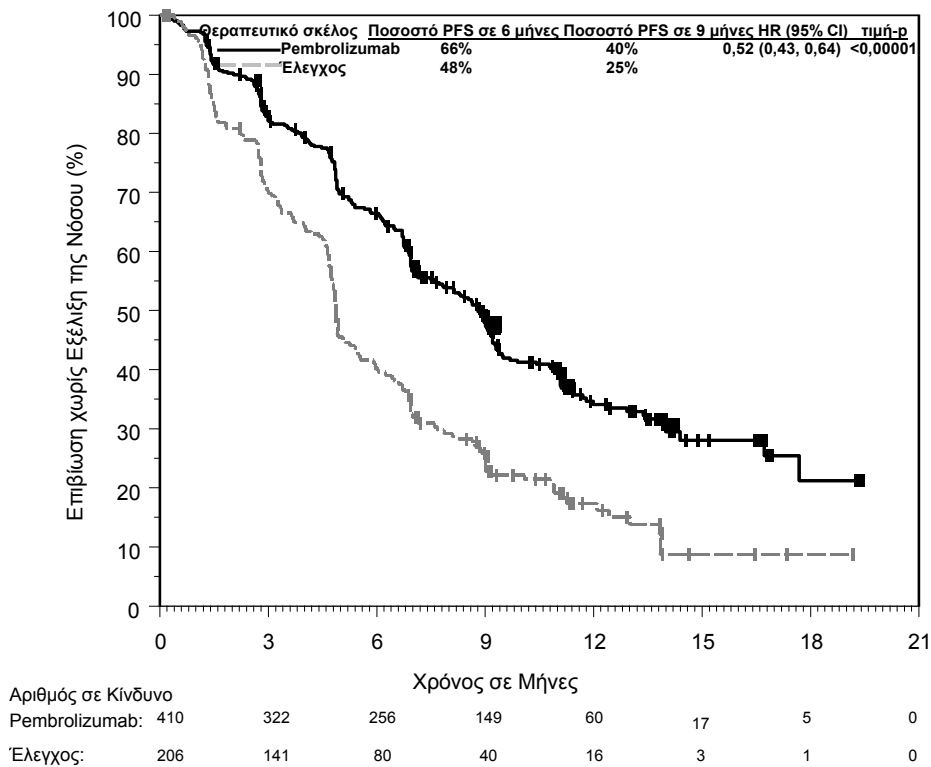
¶ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Σχήμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-189 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=127 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=63 (31 %)], με TPS 1-49 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=128 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=58 (28 %)] ή με ≥ 50 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=132 (32 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=70 (34 %)] (βλ. Πίνακα 14).

Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την Έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-189

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
	TPS < 1%		TPS 1 έως 49%		TPS ≥ 50 %	
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,59 (0,38, 0,92)		0,55 (0,34, 0,90)		0,42 (0,26, 0,68)	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,75 (0,53, 1,05)		0,55 (0,37, 0,81)		0,36 (0,25, 0,52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Ένα σύνολο 57 ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-189 (35 στη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 22 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταδείχθηκε για την OS, HR=2,09 [95 % CI 0,84, 5,23] και για την PFS, HR=1,73 [95 % CI 0,77, 3,90] για την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-407: Ελεγχόμενη δοκιμή συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ερευνήθηκε στη Μελέτη KEYNOTE-407, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τα κύρια κριτήρια ένταξης σε αυτή τη μελέτη, ήταν ο μεταστατικός, πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τη μεταστατική νόσο. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (TPS < 1 % [αρνητική] έναντι TPS ≥ 1 %), με βάση την επιλογή του ερευνητή όσον αφορά την πακλιταξέλη ή την πακλιταξέλη που είναι συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και με βάση την γεωγραφική περιοχή (Ανατολική Ασία έναντι εκτός της Ανατολικής Ασίας). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης:

- Pembrolizumab 200 mg και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m² την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m², τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Το pembrolizumab χορηγούνταν πριν από τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1.
- Εικονικό φάρμακο και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m² την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη

υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m², τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Η αγωγή με pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR), μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Στους ασθενείς που ήταν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, προσφέρθηκε το pembrolizumab ως μονοθεραπεία κατά τη χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου.

Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 18, κάθε 9 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 45 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 559 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (εύρος: 29 έως 88), το 55 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 81 % ήταν άνδρες, το 77 % ήταν Λευκοί. Το 29 % και 71 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντιστοίχως και το 8 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχε λάβει θεραπεία κατά την ένταξη. Ποσοστό τριάντα πέντε τοις εκατό είχε έκφραση PD-L1 στον όγκο TPS < 1 % [αρνητική]. Το 19 % ήταν από την Ανατολική Ασία και το 60 % έλαβε πακλιταξέλη.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 7,8 μήνες (εύρος: 0,1 έως 19,1 μήνες). Ο πίνακας 15 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στα Σχήματα 9 και 10.

Πίνακας 15: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-407

Καταληκτικό Σημείο	Rembrolizumab Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=278	Εικονικό φάρμακο Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=281
OS		
Αριθμός συμβάντων (%)	85 (31 %)	120 (43 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	15,9 (13,2, ΜΔ)	11,3 (9,5, 14,8)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,64 (0,49, 0,85)	
Τιμή-p [†]	0,0008	
PFS		
Αριθμός συμβάντων (%)	152 (55 %)	197 (70 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	6,4 (6,2, 8,3)	4,8 (4,3, 5,7)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,56 (0,45, 0,70)	
Τιμή-p [†]	< 0,0001	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης		
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	58 % (52, 64)	38 % (33, 44)
Πλήρης ανταπόκριση %	1,4 %	2,1 %
Μερική ανταπόκριση %	57 %	36 %
Τιμή-p [‡]	< 0,0001	
Διάρκεια Ανταπόκρισης		
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης σε μήνες (εύρος)	7,7 (1,1+, 14,7+)	4,8 (1,3+, 15,8+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες [§]	62 %	40 %

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

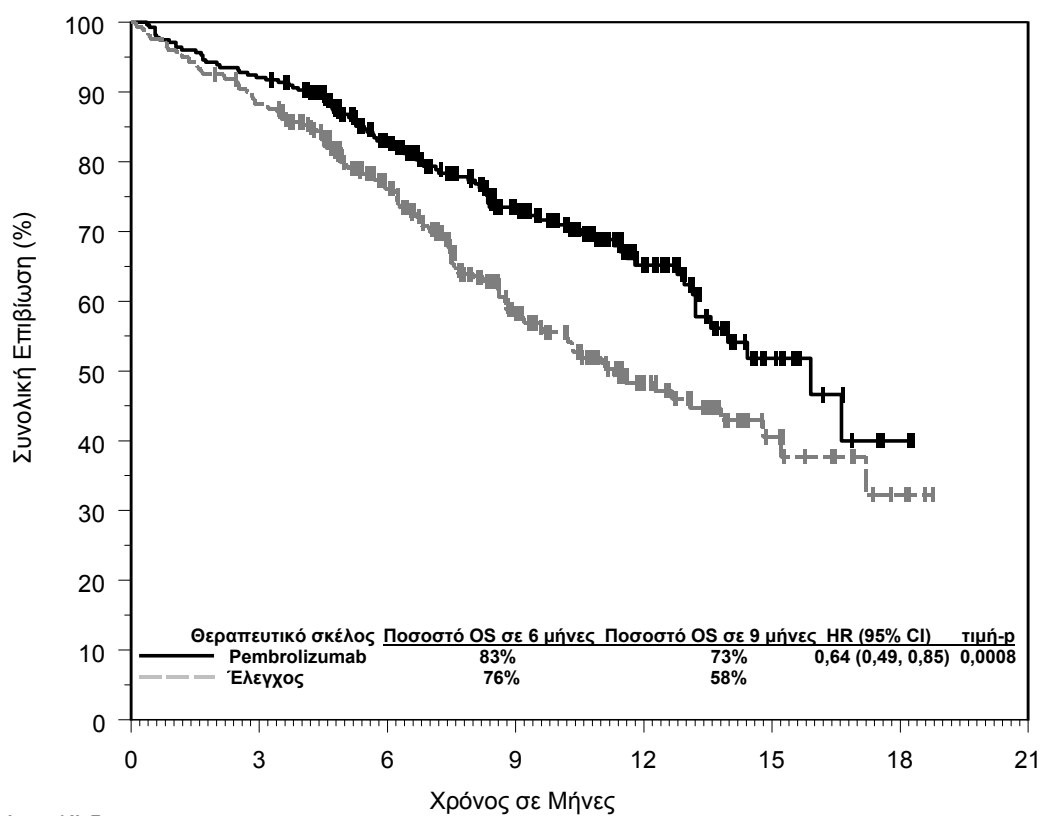
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log-rank test

‡ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

§ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

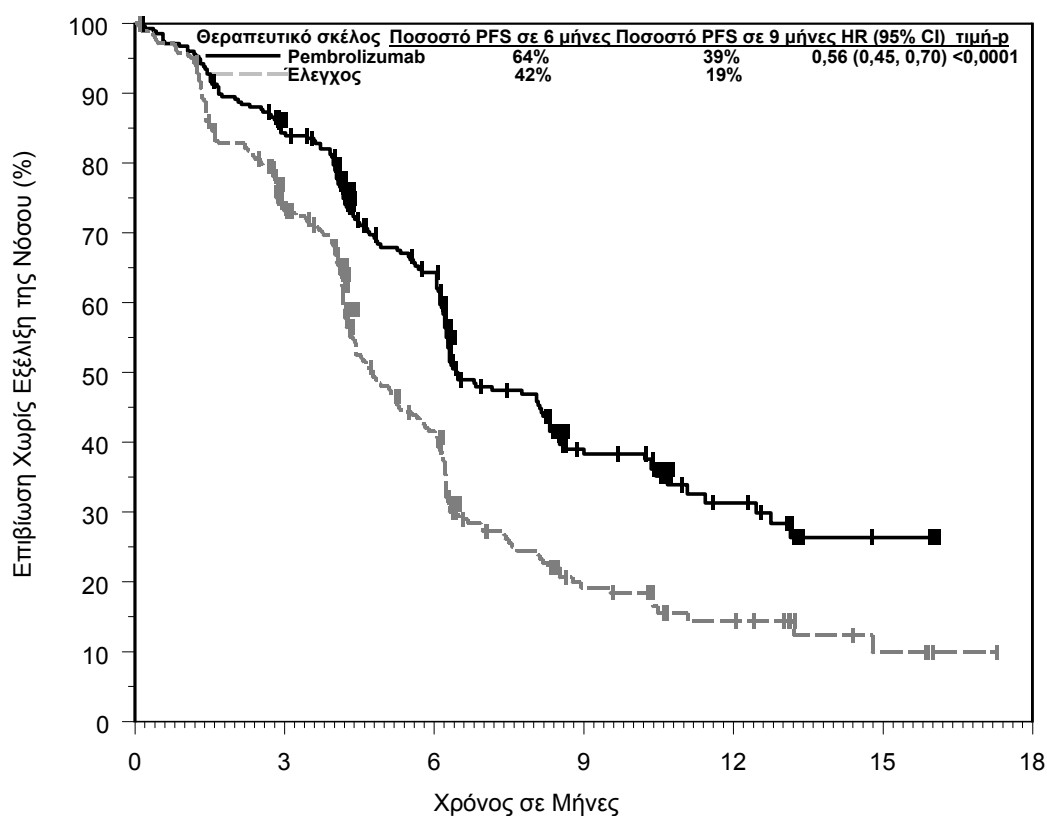
ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη Συνολική Επιβίωση στην KEYNOTE-407



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	278	256	188	124	62	17	2	0
Έλεγχος:	281	246	175	93	45	16	4	0

Σχήμα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου στην KEYNOTE-407



Αριθμός σε Κίνδυνο:	Χρόνος σε Μήνες						
	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	278	223	142	57	23	5	0
Έλεγχος:	281	190	90	26	12	4	0

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-407 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=95 (34 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=99 (35 %)], με TPS 1 % έως 49 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=103 (37 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=104 (37 %)] ή με TPS ≥ 50 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %)] (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 16: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την Έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-407

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
	TPS < 1%		TPS 1 έως 49 %		TPS ≥ 50 %	
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,61 (0,38, 0,98)		0,57 (0,36, 0,90)		0,64 (0,37, 1,10)	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,68 (0,47, 0,98)		0,56 (0,39, 0,80)		0,37 (0,24, 0,58)	
ORR %	63 %	40 %	50 %	41 %	60 %	33 %

* Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Συνολικά 65 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ηλικίας ≥ 75 ετών, εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-407 (34 στην συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 31 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταγράφηκε για την OS, HR=0,96 [95 % CI 0,37, 2,52], για την PFS, HR=0,60 [95 % CI 0,29, 1,21] και ORR 47 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab έναντι 42 % για τη χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-010: Ελεγχόμενη δοκιμή των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-010, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 1 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Ασθενείς με EGFR μετάλλαξη ενεργοποίησης ή με ALK μετατόπιση, εμφάνισαν επίσης εξέλιξη της νόσου υπό την εγκεκριμένη αγωγή για αυτές τις μεταλλάξεις πριν λάβουν το pembrolizumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 (n=344) ή των 10 mg/kg (n=346) κάθε 3 εβδομάδες ή ντοσεταξέλη σε μια δόση των 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες (n=343) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δοκιμή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά ένταξης αυτού του πληθυσμού περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 63 έτη (το 42 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 21 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 34 % και 66 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (21 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (70 %), σταδίου M1 (91 %), με σταθεροποιημένες εγκεφαλικές μεταστάσεις (15 %) και η επίπτωση των μεταλλάξεων ήταν για το EGFR (8 %) ή το ALK (1 %). Η προηγούμενη αγωγή περιλάμβανε σχήμα πλατινούχου συνδυασμού (100 %), οι ασθενείς έλαβαν μία (69 %) ή δύο ή περισσότερες (29 %) γραμμές θεραπείας.

Τα πρωτεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 17 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού (βαθμολογία αναλογίας όγκου [TPS] ≥ 1 %) και για τους ασθενείς με TPS $\geq 50\%$ και το Σχήμα 11 δείχνει την καμπύλη Kaplan-Meier για την OS (TPS $\geq 1\%$), με βάση μια τελική ανάλυση με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 42,6 μήνες.

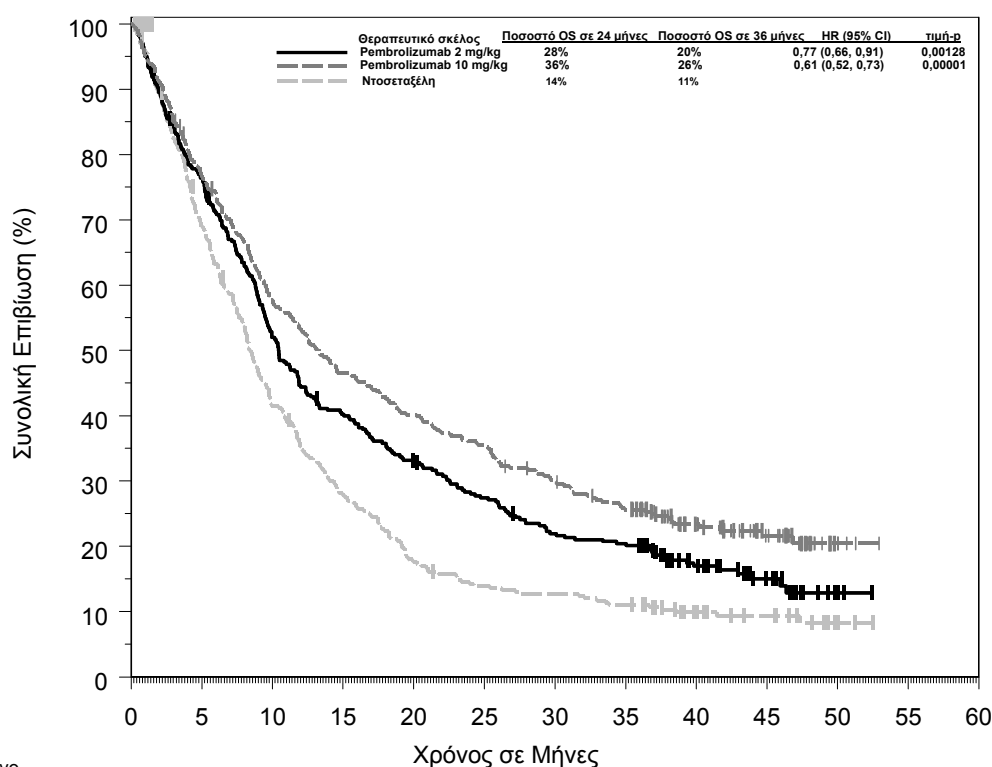
Πίνακας 17: Ανταπόκριση στο pembrolizumab 2 ή 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία στην KEYNOTE-010

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Ντοσεταξέλη 75 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες
TPS $\geq 1\%$			
Αριθμός ασθενών	344	346	343
OS			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
Τιμή-p [†]	0,00128	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
PFS[‡]			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
Τιμή-p [†]	0,065	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[‡]			
ORR % (95% CI)	20 % (16, 25)	21 % (17, 26)	9% (6, 13)
Πλήρης ανταπόκριση %	2 %	3 %	0 %
Μερική ανταπόκριση %	18 %	18 %	9 %
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡, §}			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
% σε εξέλιξη	42 %	43 %	6 %
TPS $\geq 50\%$			
Αριθμός ασθενών	139	151	152
OS			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
PFS[‡]			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Πλήρης ανταπόκριση %	4 %	4 %	0 %
Μερική ανταπόκριση %	27 %	28 %	9 %
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡, §}			

Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
% σε εξέλιξη	55%	47%	8%

- * Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test
‡ Εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1
§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

Σχήμα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-010 (ασθενείς με βαθμολογία αναλογίας όγκου έκφρασης του PD-L1 $\geq 1\%$, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Ντοσεταξέλη:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια για τα θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab 2 mg/kg και 10 mg/kg. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας για την OS ήταν σταθερά ανεξάρτητα από την ηλικία του δείγματος του όγκου (νεοληφθέν δείγμα έναντι αρχειακού δείγματος) με βάση μια σύγκριση ομάδων.

Σε αναλύσεις υποομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης του pembrolizumab σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές ή σε ασθενείς με όγκους που έφεραν EGFR μεταλλάξεις ενεργοποίησης και οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και έναν αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pembrolizumab σε ασθενείς με όγκους που δεν εκφράζουν το PD-L1 δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013: Ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκε στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013, δύο πολυκεντρικές, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες για τη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin cHL σε 241 ασθενείς. Στις μελέτες αυτές εντάχθηκαν ασθενείς που απέτυχαν με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και με θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV), που δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT επειδή δεν κατάφεραν να επιτύχουν πλήρη ή μερική ύφεση με χημειοθεραπεία διάσωσης και δεν ανταποκρίθηκαν σε BV ή απέτυχαν με ASCT και δεν έλαβαν BV. Πέντε άτομα της μελέτης δεν ήταν κατάλληλα για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης. Και στις δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1. Ασθενείς με ενεργή, μη λοιμώδη πνευμονίτιδα, με αλλογενές μόσχευμα τα τελευταία 5 έτη (ή > 5 έτη αλλά με νόσο αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD)), με ενεργό αυτοάνοση νόσο ή μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή, δεν ήταν κατάλληλοι για καμία από τις δύο δοκιμές. Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=210, KEYNOTE-087) ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n=31, KEYNOTE-013) μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-087, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 35 έτη (το 9 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 54 % ήταν άνδρες, το 88 % ήταν Λευκοί και το 49 % και 51 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 4 (εύρος 1 έως 12). Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 35 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει Auto-SCT, το 38 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, το 17 % δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη και το 36 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 80 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου, 11 % μικτής κυτταροβρίθειας, 4 % λεμφοεπικρατής και 2 % λεμφοπενική.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-013, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 32 έτη (το 7 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 58 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 45 % και 55 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 5 (εύρος 2 έως 15). Ποσοστό ογδόντα τέσσερα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 35 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει Auto-SCT, το 26 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, και το 45 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 97 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου και 3 % μικτής κυτταροβρίθειας.

Τα μείζονα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης (ORR και CRR) εκτιμήθηκαν μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group (IWG)). Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Η ανταπόκριση αξιολογούνταν στην KN087 και KN013 κάθε 12 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα, με την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση μετά την ένταξη την εβδομάδα 12. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες n=31
Αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης^γ		
ORR % (95% CI)	69% (62,3, 75,2)	58% (39,1, 75,5)
Πλήρης Ύφεση	22%	19%
Μερική Ύφεση	47%	39%
Διάρκεια ανταπόκρισης^γ		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,1 (0,0+, 11,1) ^δ	Δεν επιτεύχθηκε (0,0+, 45,6+) ^ε
% με διάρκεια ≥ 6-μήνες	76% ^ζ	80% ^η
% με διάρκεια ≥ 12-μήνες	---	70% ^θ
Χρόνος έως την ανταπόκριση		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,8 (2,1, 8,8) ^δ	2,8 (2,4, 8,6) ^ε
PFS^γ		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	70 (33%)	19 (61%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,3 (10,8, Δεν επιτεύχθηκε)	11,4 (4,9, 27,8)
Ποσοστό PFS 6-μηνών	72%	66%
Ποσοστό PFS 9-μηνών	62%	---
Ποσοστό PFS 12-μηνών	---	48%
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	4 (2%)	6 (19%)
Ποσοστό OS 6-μηνών	99,5%	100%
Ποσοστό OS 12-μηνών	97,6%	87,1%

^a Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 10,1 μηνών

^b Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 52,8 μηνών

^γ Εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group (IWG)) μέσω τομογραφίας PET

^δ Με βάση ασθενείς (n=145) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

^ε Με βάση ασθενείς (n=18) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

^ζ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 31 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

^η Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 9 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

^θ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier περιλαμβάνει 7 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 12 μηνών ή περισσότερο

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Συνολικά, 20 ασθενείς με cHL ηλικίας ≥ 65 ετών, έλαβαν το pembrolizumab στις μελέτες KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013. Τα δεδομένα από αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό.

Καρκίνωμα του Ουροθηλίου

KEYNOTE-045: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab αξιολογήθηκαν στην KEYNOTE-045, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη (1:1), ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν λάβει σχήμα πρώτης γραμμής που περιέχει πλατίνα για την τοπικά προχωρημένη/μεταστατική νόσο ή ως νεοεπικουρική/επικουρική αγωγή, με υποτροπή/εξέλιξη ≤ 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε το KEYTRUDA 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=270) είτε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας επιλογής του ερευνητή, χορηγούμενα όλα ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=272): πακλιταξέλη 175 mg/m² (n=84), ντοσεταξέλη 75 mg/m² (n=84) ή βινφλουνίνη 320 mg/m² (n=87). Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή και ασθενείς με περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής χημειοθεραπείας για τον μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 έπρεπε να έχουν αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dl, δεν έπρεπε να έχουν ηπατικές μεταστάσεις και έπρεπε να έχουν λάβει την τελευταία δόση του πιο πρόσφατου προηγούμενου σχήματος χημειοθεραπείας ≥ 3 μήνες πριν από την ένταξή τους. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 542 τυχαιοποιημένων ασθενών στην KEYNOTE-045, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 66 έτη (εύρος: 26 έως 88), το 58 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 74 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 23 % Ασιατικής καταγωγής. Το 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 1 και το 1 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και το 96 % με M1 νόσο και το 4 % με M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 34 % με ηπατικές μεταστάσεις. Ποσοστό ογδόντα έξι τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 14 % είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα. Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό των ασθενών είχε εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Ποσοστό είκοσι ένα τοις εκατό είχε λάβει 2 προηγούμενα συστηματικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο. Ποσοστό εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη, το 23 % είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη και το 1 % έλαβε θεραπεία με άλλα πλατινούχα σχήματα.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR (όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 19 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία στην τελική ανάλυση. Η καμπύλη Kaplan-Meier με βάση την τελική ανάλυση για την OS παρουσιάζεται στο Σχήμα 12. Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS και στο ORR σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας όσον αφορά την PFS.

Πίνακας 19: Ανταπόκριση σε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-045

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=270	Χημειοθεραπεία n=272
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	200 (74%)	219 (81%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,70 (0,57, 0,85)	
Τιμή-p [†]	< 0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
PFS[‡]		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	233 (86%)	237 (87%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,96 (0,79, 1,16)	
Τιμή-p [†]	0,313	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Τιμή-p [§]	< 0,001	
Πλήρης Ανταπόκριση	9%	3%
Μερική Ανταπόκριση	12%	8%
Σταθερή Νόσος	17%	34%
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡,¶}		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Αριθμός (% [#]) των ασθενών με διάρκεια ≥6 μήνες	46 (84%)	8 (47%)
Αριθμός (% [#]) των ασθενών με διάρκεια ≥12 μήνες	35 (68%)	5 (35%)

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

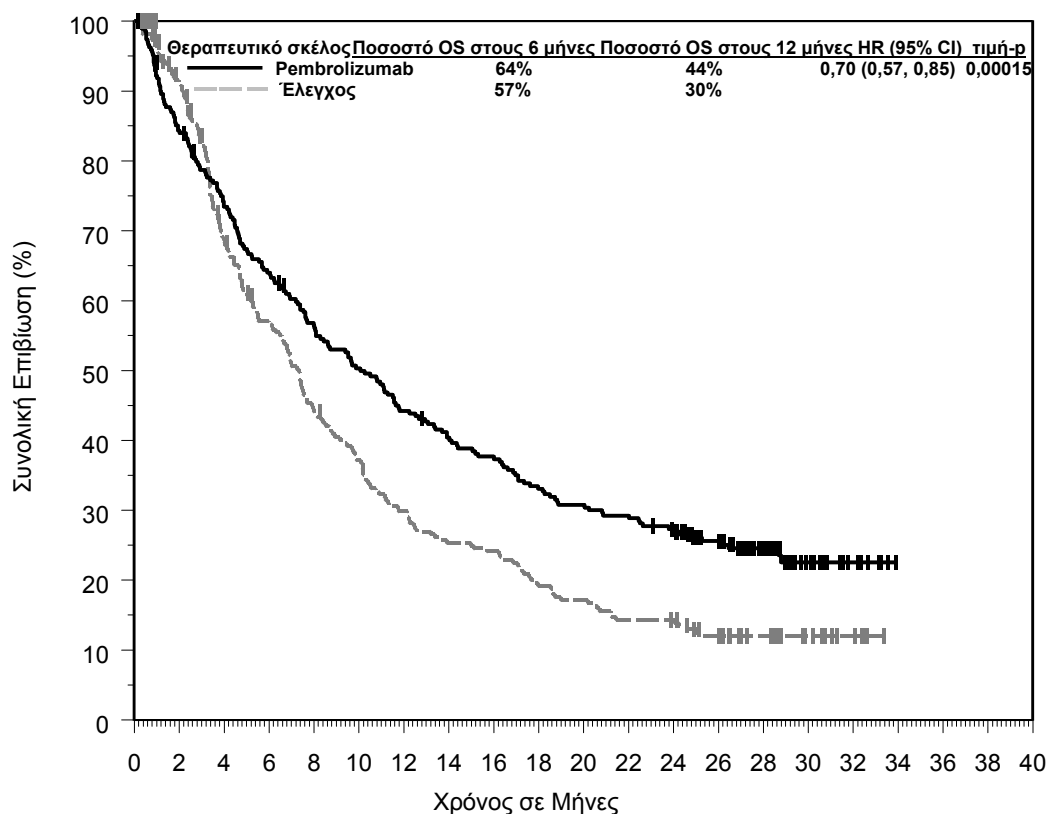
‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

§ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

¶ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-045 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab: 270 226 195 170 148 132 116 105 98 86 80 76 67 52 33 14 7 0 0 0 0

Έλεγχος: 272 234 173 140 109 91 73 62 59 47 42 35 34 24 18 10 4 0 0 0 0

Διεξήχθηκε μία ανάλυση στην KEYNOTE-045 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν CPS του PD-L1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=176 (65 %)] ή ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=90 (33 %)] και στα δύο θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας (βλ. Πίνακα 20).

Πίνακας 20: OS με βάση την Έκφραση του PD-L1

Έκφραση PD-L1	Pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Σχετικός Κίνδυνος [†] (95% CI)
	OS με βάση την Έκφραση του PD-L1		
	Αριθμός Συμβάντων (αριθμός ασθενών)*		
CPS < 10	140 (186)	144 (176)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (74)	72 (90)	0,55 (0,37, 0,81)

* Με βάση την τελική ανάλυση

[†] Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (PROs) αξιολογήθηκαν με χρήση των EORTC QLQ-C30. Ένας παρατεταμένος χρόνος έως την επιδείνωση στο γενικό επίπεδο υγείας/ποιότητα ζωής (QoL) στα EORTC QLQ-C30, παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή (HR 0,70, 95 % CI 0,55-0,90). Σε διάστημα παρακολούθησης 15 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab είχαν σταθερό γενικό επίπεδο υγείας/QoL, ενώ εκείνοι που έλαβαν τη χημειοθεραπεία της επιλογής του ερευνητή είχαν μείωση στο γενικό επίπεδο υγείας/QoL. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο του ανοιχτού σχεδιασμού της μελέτης και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη.

KEYNOTE-052: Ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-052, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για να λάβουν αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη. Οι ασθενείς έλαβαν το pembrolizumab σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 370 ασθενών με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 74 έτη (το 82 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 77 % ήταν άνδρες και το 89 % ήταν Λευκοί και το 7 % Ασιατικής καταγωγής. Ποσοστό ογδόντα οκτώ τοις εκατό είχε M1 νόσο και το 12 % είχε M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 21 % με ηπατικές μεταστάσεις. Οι λόγοι για την μη καταλληλότητα των ασθενών για αγωγή σισπλατίνης περιλάμβαναν: κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη <60 ml/min (50 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 (32 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη <60 ml/min (9 %) και άλλοι λόγοι (καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III, περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου και απώλεια ακοής Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, 9 %). Ποσοστό ενενήντα τοις εκατό των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη αγωγή και το 10 % έλαβε προηγούμενη επικουρική ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 19 % των ασθενών είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Ο Πίνακας 21 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό της μελέτης στην τελική ανάλυση με βάση μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,4 μηνών (εύρος: 0,1, 41,2 μήνες) για όλους τους ασθενείς.

Πίνακας 21: Ανταπόκριση σε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία που περιέχει σισπλατίνη στην KEYNOTE-052

Καταληκτικό σημείο	n=370
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης*	
ORR %, (95% CI)	29% (24, 34)
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου [†]	47%
Πλήρης Ανταπόκριση	9%
Μερική Ανταπόκριση	20%
Σταθερή Νόσος	18%
Διάρκεια Ανταπόκρισης	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% με διάρκεια ≥ 6-μήνες	81% [‡]
Χρόνος έως την Ανταπόκριση	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,1 (1,3, 9,0)
PFS*	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,2 (2,1, 3,4)
Ποσοστό PFS 6-μηνών	33%
Ποσοστό PFS 12-μηνών	22%
OS	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,3 (9,7, 13,1)
Ποσοστό OS 6-μηνών	67%
Ποσοστό OS 12-μηνών	47%

* Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

[†] Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

[‡] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 84 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-052 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS < 10 (n=251, 68 %) ή ≥ 10 (n=110, 30 %) με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1 (βλ. Πίνακα 22).

Πίνακας 22: ORR και OS με βάση την Έκφραση του PD-L1

Καταληκτικό σημείο	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης*		
ORR %, (95% CI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Ποσοστό OS 12-μηνών	41%	61%

* BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

Η KEYNOTE-361 είναι μία Φάσης III, σε εξέλιξη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική δοκιμή του pembrolizumab με ή χωρίς συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη έναντι της χημειοθεραπείας ως πρώτη γραμμής θεραπείας σε άτομα με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από μία πρόιμη ανασκόπηση έδειξαν μειωμένη επιβίωση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS <10 σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία.

Με βάση μια σύσταση από μία εξωτερική Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων (Data Monitoring Committee), η ένταξη ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab σταμάτησε για τους ασθενείς, των οποίων ο όγκος εκφράζον το PD-L1 με CPS < 10. Το θεραπευτικό σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab παραμένει ανοιχτό μόνο σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εκφράζον το PD-L1 με CPS ≥ 10. Τα άτομα, των οποίων οι όγκοι εκφράζον το PD-L1 με CPS < 10 που έχουν ήδη ενταχθεί στο σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab, μπορούν να συνεχίσουν την αγωγή. Η τυχαιοποίηση στα θεραπευτικά σκέλη της χημειοθεραπείας και της χημειοθεραπείας-pembrolizumab παραμένει ανοιχτή.

Καρκίνωμα Κεφαλής και Τραχήλου εκ Πλακωδών Κυττάρων

KEYNOTE-040: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-040, μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού HNSCC σε ασθενείς που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη για υποτροπιάζον ή μεταστατικό HNSCC ή μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη ως μέρος θεραπείας επαγωγής, ταυτόχρονης ή επικουρικής θεραπείας και οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για τοπική θεραπεία με πρόθεση για ίαση. Οι ασθενείς διαστρωματοποιήθηκαν με βάση την έκφραση του PD-L1 (TPS ≥ 50%), την κατάσταση HPV και την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=247) είτε μία από τις τρεις καθιερωμένες θεραπείες (n=248): μεθοτρεξάτη 40 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (n=64), ντοσεταξέλη 75 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (n=99) ή cetuximab με 400 mg/m² ως δόση εφόδου και κατόπιν 250 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (n=71). Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσους είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αγωγή με 3 ή περισσότερα σχήματα για υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό HNSCC. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 52 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες έως τους 24 μήνες.

Από τους 495 ασθενείς στην KEYNOTE-040, οι 129 (26 %) είχαν όγκους με έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 129 ασθενών περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 62 έτη (το 40 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 81 % ήταν άνδρες, το 78% ήταν Λευκοί, το 11 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 2 % ήταν Μαύροι ασθενείς. Το 23 % και 77 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντίστοιχα και το 19 % με HPV θετικούς όγκους. Ποσοστό εξήντα επτά τοις εκατό (67 %) των ασθενών ήταν σε στάδιο M1 και η πλειοψηφία ήταν σε Στάδιο IV (Στάδιο IV 32 %, Στάδιο IVa 14%, Στάδιο IVb 4 % και Στάδιο IVc 44%). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό (16 %) είχαν εξέλιξη της νόσου μετά από νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα και το 84 % είχε λάβει 1-2 προηγούμενα συστηματικά δοσολογικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS στον πληθυσμό ITT. Από την αρχική ανάλυση προέκυψε HR για την OS 0,82 (95 % CI: 0,67, 1,01) με μονομερή τιμή-p 0,0316. Η διάμεση OS ήταν 8,4 μήνες για το pembrolizumab σε σύγκριση με τους 7,1 μήνες για την καθιερωμένη θεραπεία. Ο πίνακας 23 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με TPS ≥ 50 %. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS, για τον πληθυσμό με TPS ≥ 50 % παρουσιάζεται στο Σχήμα 13.

Πίνακας 23: Αποτελεσματικότητα του pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με HNSCC με TPS ≥ 50 %, που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα στην KEYNOTE-040

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=64	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=65
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	41 (64)	56 (86)
Σχετικός κίνδυνος [†] (95% CI)	0,53 (0,35, 0,81)	
Τιμή-p [‡]	0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
PFS[§]		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	52 (81)	58 (89)
Σχετικός κίνδυνος [†] (95% CI)	0,58 (0,39, 0,86)	
Τιμή-p [‡]	0,003	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Ποσοστό (%) σε 6 μήνες (95% CI)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[§]		
ORR% (95% CI)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
Τιμή-p [¶]	0,0009	
Πλήρης ανταπόκριση	5%	2%
Μερική ανταπόκριση	22%	8%
Σταθερή νόσος	23%	23%
Διάρκεια ανταπόκρισης^{§,#}		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Αριθμός (% [♭]) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	9 (66)	2 (50)

* Μεθοτρεξάτη, ντοσετάξελη ή cetuximab

† Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

‡ Μονομερής τιμή-p με βάση το log-rank test

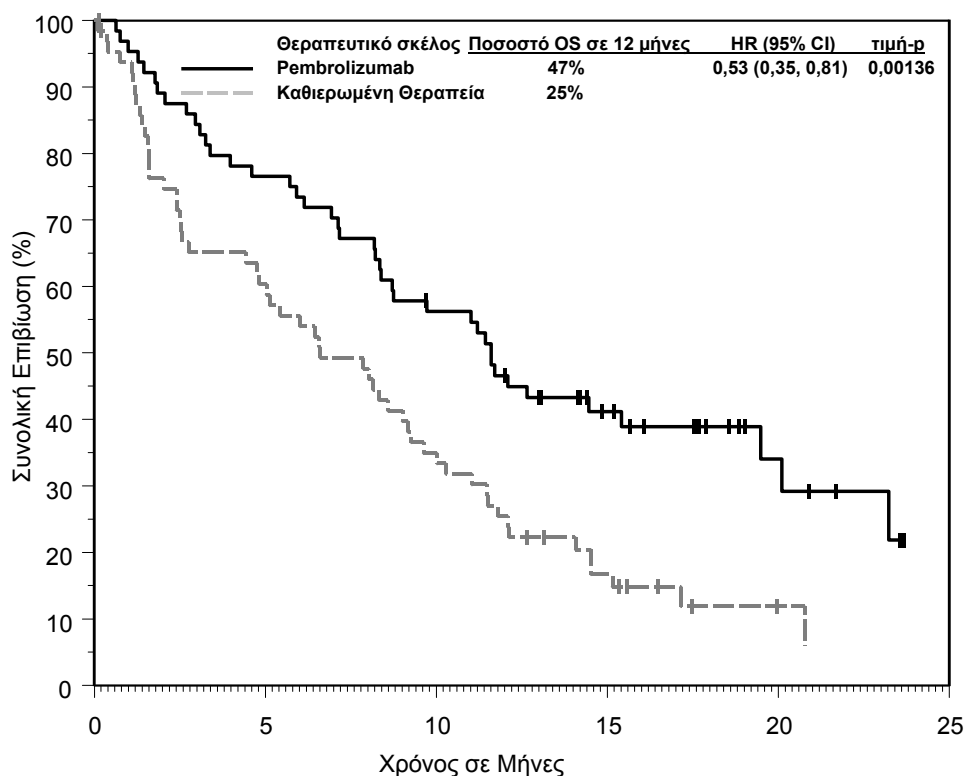
§ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

¶ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

♭ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς της KEYNOTE-040 με έκφραση του PD-L1 (TPS ≥ 50 %)



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Καθιερωμένη Θεραπεία:	65	38	22	9	2	0

Καρκίνωμα των νεφρών

KEYNOTE-426: Ελεγχόμενη δοκιμή αγωγής συνδυασμού σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-426, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα δοκιμή που διεξάχθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) με διαυγοκυτταρικό στοιχείο, ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και σύμφωνα με τις κατηγορίες των ομάδων κινδύνου με βάση τη Διεθνή Κοινοπραξία της Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό RCC (IMDC). Η δοκιμή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση τις κατηγορίες κινδύνου (ευνοϊκή έναντι ενδιάμεσης έναντι πτωχής) και με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Δυτικής Ευρώπης έναντι του «Υπόλοιπου Κόσμου»). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- pembrolizumab 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος. Στους ασθενείς που είχαν ανοχή στο axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως για 2 διαδοχικούς θεραπευτικούς κύκλους (δηλ. 6 εβδομάδες) και δεν είχαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 2> σχετιζόμενη με τη θεραπεία από το axitinib και με αρτηριακή πίεση καλώς ελεγχόμενη σε ≤ 150/90 mm Hg, επιτράπηκε η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 7 mg δύο φορές ημερησίως. Η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 10 mg δύο φορές ημερησίως επιτράπηκε με τη χρήση των ίδιων κριτηρίων. Το axitinib θα μπορούσε να διακοπεί ή να μειωθεί στα 3 mg δύο φορές ημερησίως και επακόλουθα στα 2 mg δύο φορές ημερησίως προκειμένου να αντιμετωπιστεί η τοξικότητα.
- sunitinib 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες και κατόπιν διακοπή της θεραπείας για 2 εβδομάδες.

Η αγωγή με το pembrolizumab και το axitinib συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα επιβεβαιωμένη από τον ερευνητή ή για το pembrolizumab μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab και του axitinib επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κατά την ένταξη, μετά την τυχαιοποίηση την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 54 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες. Οι χημικοί και αιματολογικοί εργαστηριακοί έλεγχοι πραγματοποιούνταν σε κάθε κύκλο.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 861 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 26 έως 90), το 38 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 73 % ήταν άνδρες, το 79 % ήταν Λευκοί και το 16 % ήταν Ασιατικής καταγωγής. Το 80 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky (KPS) 90-100 και το 20 % με KPS 70-80. Η κατανομή των ασθενών με βάση τις κατηγορίες κινδύνου κατά IMDC ήταν 31 % ευνοϊκή, 56 % ενδιάμεση και 13 % πτωχή.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 13,2 μήνες (εύρος: 0,1 έως 21,5 μήνες). Ο πίνακας 24 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με βάση μία επιπρόσθετη περίοδο παρακολούθησης τεσσάρων μηνών παρουσιάζονται στα Σχήματα 14 και 15.

Πίνακας 24: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Αριθμός συμβάντων (%)	59 (14%)	97 (23%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,53 (0,38, 0,74)	
Τιμή-p [†]	0,00005	
PFS[‡]		
Αριθμός συμβάντων (%)	183 (42%)	213 (50%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,1 (12,6, 17,7)	11,0 (8,7, 12,5)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,69 (0,56, 0,84)	
Τιμή-p [†]	0,00012	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR [§] (95% CI)	59 (54, 64)	36 (31, 40)
Πλήρης ανταπόκριση	6%	2%
Μερική ανταπόκριση	53%	34%
Τιμή-p [¶]	< 0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,4+, 18,2+)	15,2 (1,1+, 15,4+)
Αριθμός (% [#]) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	161 (88%)	84 (81%)
Αριθμός (% [#]) ασθενών με διάρκεια ≥ 12 μήνες	58 (71%)	26 (62%)

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log rank test

‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

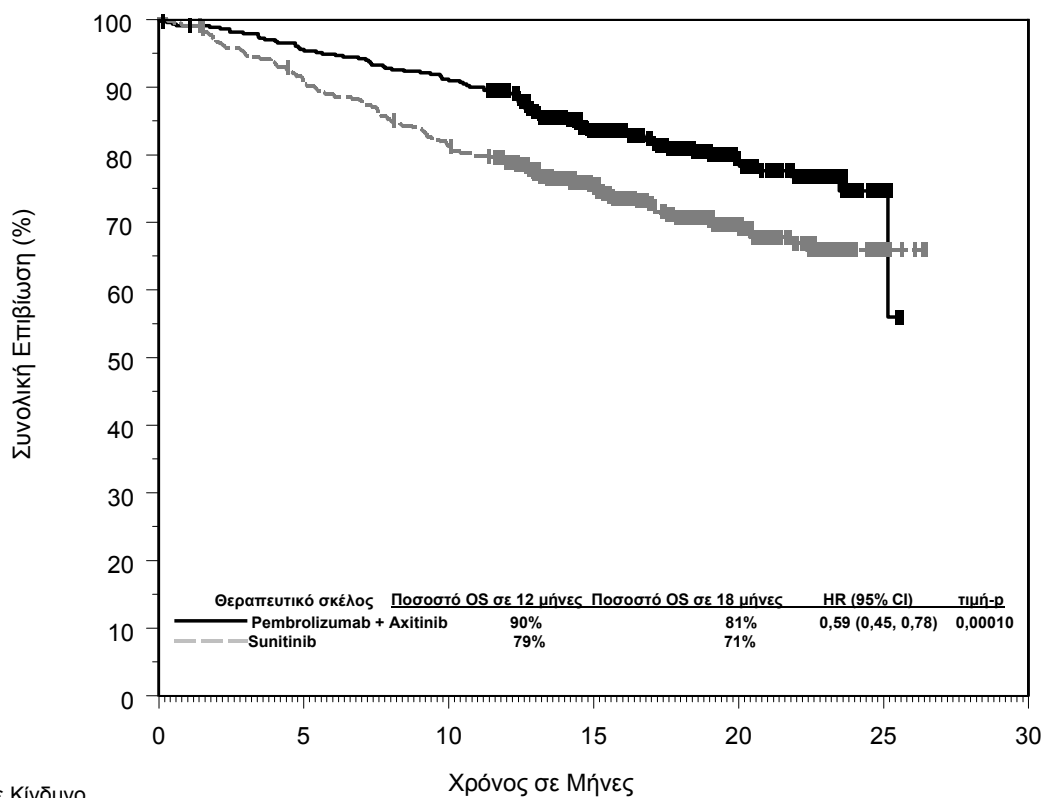
§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Με βάση τη διαστρωματοποιημένη, σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου κατά IMDC και τη γεωγραφική περιοχή, μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

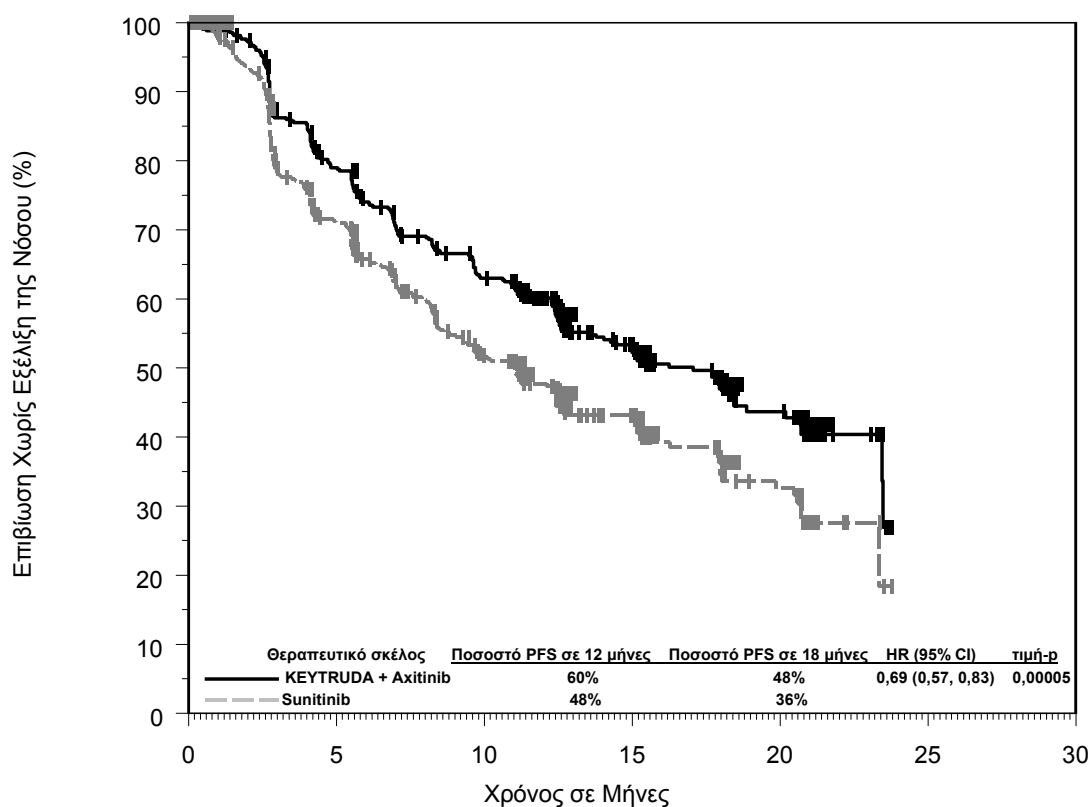
Σχήμα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)*



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες					
	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab + Axitinib	432	411	392	275	133	9
Sunitinib	429	389	346	230	111	6

*Η τιμή-p είναι ονομαστική. Δείτε τον Πίνακα 24 για την τιμή-p για επαγωγική δοκιμή (inferential test) της OS με βάση την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, όπου η στατιστική σημαντικότητα έχει επιτευχθεί.

Σχήμα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)*



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	5	10	15	20	25	30
KEYTRUDA + Axitinib:	432	324	247	145	51	0	0
Sunitinib:	429	277	175	90	32	0	0

*Η τιμή-p είναι ονομαστική. Δείτε τον Πίνακα 24 για την τιμή-p για επαγωγική δοκιμή (inferential test) της PFS με βάση την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, όπου η στατιστική σημαντικότητα έχει επιτευχθεί.

Διεξάχθηκαν αναλύσεις υποομάδων κατά την ένταξη στην KEYNOTE-426 σε ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 1 [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) έναντι του sunitinib: n=254 (59%)], με CPS < 1 [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) έναντι του sunitinib: n=158 (37%)] και σε ασθενείς με κατηγορίες κινδύνου σύμφωνα με την IMDC, ευνοϊκή [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=138 (32%) έναντι του sunitinib: n=131 (31%)], ενδιάμεση [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=238 (55%) έναντι του sunitinib: n=246 (57%)] και πτωχή [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=56 (13%) έναντι του sunitinib: n=52 (12%)]. Τα οφέλη της OS και της PFS παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως του επιπέδου έκφρασης του PD-L1. Η δοκιμή KEYNOTE-426 δεν είχε την ισχύ να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα στις ξεχωριστές υποομάδες. Ο Πίνακας 25 συνοψίζει τα σημεία αποτελεσματικότητας ανά κατηγορία κινδύνου κατά IMDC από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση.

Πίνακας 25: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426 ανά Κατηγορία Κινδύνου κατά IMDC

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Ποσοστό OS στους 12 μήνες, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Ευνοϊκή	95,2 (89,6, 97,9)	93,8 (87,4, 97,0)	0,64 (0,24, 1,68)
Ενδιάμεση	92,1 (84,7, 96,0)	76,7 (70,6, 81,8)	0,53 (0,35, 0,82)
Πτωχή	70,3 (56,1, 80,7)	45,2 (30,0, 59,3)	0,43 (0,23, 0,81)
PFS	Διάρκειες τιμές (95% CI), μήνες		PFS HR (95% CI)
Ευνοϊκή	17,7 (15,2, ΜΔ)	12,7 (11,5, ΜΔ)	0,81 (0,53, 1,24)
Ενδιάμεση	14,5 (12,4, 18,0)	9,5 (8,0, 12,5)	0,70 (0,54, 0,91)
Πτωχή	4,9 (2,9, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,58 (0,35, 0,94)
Επιβεβαιωμένο ORR	% (95% CI)		Διαφορά ORR, % (95% CI)
Ευνοϊκή	66,7 (58,1, 74,5)	49,6 (40,8, 58,5)	17,0 (5,3, 28,4)
Ενδιάμεση	59,2 (52,7, 65,5)	33,7 (27,9, 40,0)	25,5 (16,7, 33,9)
Πτωχή	41,1 (28,1, 55,0)	9,6 (3,2, 21,0)	31,5 (15,7, 46,2)

ΜΔ = μη διαθέσιμο

Διεξάχθηκε μία επικαιροποιημένη ανάλυση της OS όταν οι ασθενείς είχαν μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 16,6 μηνών (εύρος: 0,1 έως 26,3 μήνες). Κατά τη χρονική στιγμή αυτής της ανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος στο σύνολο του πληθυσμού (95 % CI) ήταν 0,59 (0,45, 0,78) με 84/432 (19,4 %) συμβάντα στο σκέλος της συνδυαστικής αγωγής και 122/429 (28,4 %) συμβάντα στο σκέλος του sunitinib. Το ποσοστό της OS στους 12 μήνες ήταν 89,5 % (95 % CI 86,2, 92,1) για το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib και 78,8 % (95 % CI 74,7, 82,4) για το sunitinib. Το ποσοστό της OS στους 18 μήνες ήταν 81,0 % (95 % CI 76,7, 84,6) για το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib και 70,7 % (95 % CI 65,8, 75,1) για το sunitinib. Για την κατηγορία κινδύνου κατά IMDC, ο σχετικός κίνδυνος της OS για την ευνοϊκή ομάδα κινδύνου ήταν 0,94 (95 % CI 0,43, 2,07), για την ενδιάμεση ομάδα κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος της OS ήταν 0,52 (95 % CI 0,36, 0,75) και για την πτωχή ομάδα κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος της OS ήταν 0,50 (95 % CI 0,29, 0,87).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην KEYNOTE-051, χορηγήθηκε pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, σε 154 παιδιατρικούς ασθενείς (60 παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 12 ετών και 94 έφηβοι ηλικίας 12 ετών έως 18 ετών) με προχωρημένο μελάνωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1 ή λέμφωμα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το pembrolizumab για ένα διάμεσο των 3 δόσεων (εύρος 1-35 δόσεις), με 130 ασθενείς (84,4 %) να λαμβάνουν το pembrolizumab για 2 δόσεις ή περισσότερο. Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν με 28 τύπους όγκων με βάση την πρωταρχική διάγνωση. Οι πιο συχνοί τύποι όγκων με βάση τον ιστολογικό τύπο ήταν το λέμφωμα Hodgkin (11,7 %), το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (9,1 %), το νευροβλάστωμα (6,5 %), το οστεοσάρκωμα (6,5 %) και το μελάνωμα (5,2 %). Από τους 154 ασθενείς, οι 134 εντάχθηκαν με συμπαγείς όγκους, οι 18 με λέμφωμα Hodgkin και οι 2 με άλλα λεμφώματα. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και άλλα λεμφώματα, το ORR ήταν 5,9 %, κανένας ασθενής δεν είχε πλήρη ανταπόκριση και 8 ασθενείς (5,9 %) είχαν μερική ανταπόκριση. Στον πληθυσμό με λέμφωμα Hodgkin, το ORR ήταν 50,0 %, 2 ασθενείς (11,1 %) είχαν πλήρη ανταπόκριση και 7 ασθενείς (38,9 %) είχαν μερική ανταπόκριση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των

αποτελεσμάτων των μελετών με το pembrolizumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του pembrolizumab μελετήθηκε σε 2.993 ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ή καρκίνωμα, οι οποίοι έλαβαν δόσεις εύρους από 1 έως 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 2 έως 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Απορρόφηση

Το pembrolizumab χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο.

Κατανομή

Σε συνέπεια με μια περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, ο όγκος κατανομής του pembrolizumab σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μικρός (~6,0 l; CV: 20 %). Όπως είναι αναμενόμενο για ένα αντίσωμα, το pembrolizumab δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με έναν ειδικό τρόπο.

Βιομετασχηματισμός

Το pembrolizumab καταβολίζεται μέσω μη-ειδικών μονοπατιών. Ο μεταβολισμός δεν συμβάλλει στην κάθαρση του.

Αποβολή

Η κάθαρση (CL) του pembrolizumab είναι περίπου 23 % χαμηλότερη (γεωμετρικός μέσος όρος, 195 ml/ημέρα [CV %: 40 %]), μετά την επίτευξη της μέγιστης μεταβολής σε σταθεροποιημένη κατάσταση, σε σύγκριση με την πρώτη δόση (252 ml/ημέρα [CV %: 37 %]). Αυτή η μείωση της CL με το χρόνο, δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η τιμή του γεωμετρικού μέσου όρου (CV%) για τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής είναι 22 ημέρες (32 %) σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο pembrolizumab όπως εκφράζεται από την μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ή από το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) της συγκέντρωσης στο πλάσμα με το χρόνο, αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση εντός του εύρους δόσης για την αποτελεσματικότητα. Οι συγκεντρώσεις του pembrolizumab σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν στις 16 εβδομάδες επανειλημμένης χορήγησης της δόσης, με ένα δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες και η συστηματική συσσώρευση ήταν πολλαπλάσια κατά 2,1 φορές. Οι διάμεσες κατώτερες συγκεντρώσεις (C_{min}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 22 μg/ml σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 29 μg/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Η διάμεση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου στη σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε 3 εβδομάδες ($AUC_{0-3 \text{ εβδομάδες}}$) ήταν 794 μg·ημέρα/ml σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 1.053 μg·ημέρα/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Η παρατηρούμενη διάμεση τιμή της C_{min} στη σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από χορήγηση 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με cHL, ήταν έως 40 % υψηλότερη από ότι σε άλλους τύπους όγκων που αντιμετωπίστηκαν με την ίδια δοσολογία. Ωστόσο το εύρος των κατώτερων συγκεντρώσεων είναι παρόμοιο. Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στις διάμεσες τιμές της C_{max} μεταξύ του cHL και άλλων τύπων όγκων. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας στο cHL και σε άλλους τύπους όγκων, αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι επιδράσεις διαφόρων συµµεταβλητών στη φαρµακοκινητική του pembrolizumab αξιολογήθηκαν σε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν καµία κλινικά σηµαντική επίδραση στην κάθαρση του pembrolizumab: ηλικία, (εύρος 15-94 ετών), φύλο, φυλή, ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ήπια ηπατική δυσλειτουργία και φορτίο του όγκου. Η σχέση µεταξύ του σωματικού βάρους και της κάθαρσης υποστηρίζει τη χρήση είτε σταθερής δόσης είτε δόσης µε βάση το σωματικό βάρος ώστε να παρέχει επαρκή και παρόµοιο έλεγχο στην έκθεση. Οι συγκεντρώσεις του pembrolizumab µε δοσολογία 2 mg/kg κάθε 3 εβδοµάδες µε βάση το βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 έως 17 ετών), είναι συγκρίσιµες µε εκείνες στους ενήλικες στην ίδια δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του pembrolizumab αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση του pembrolizumab µεταξύ ασθενών µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ασθενών µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το pembrolizumab δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του pembrolizumab αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια ηπατική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται µε τη χρήση των Κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ για τον Καρκίνο για την ηπατική δυσλειτουργία) σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση του pembrolizumab µεταξύ ασθενών µε ήπια ηπατική δυσλειτουργία και µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το pembrolizumab δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε µέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια

Η ασφάλεια του pembrolizumab αξιολογήθηκε σε µελέτη τοξικότητας επαναλαµβανόµενης δόσης 1-µήνα και 6-µηνών σε πιθήκους *Cynomolgus* χορηγούµενο µε ενδοφλέβιες δόσεις των 6, 40 ή 200 mg/kg µία φορά την εβδοµάδα στη µελέτη του 1-µήνα και µία φορά κάθε δύο εβδοµάδες στη µελέτη των 6-µηνών, ακολουθούµενη από µια περίοδο 4-µηνών χωρίς χορήγηση θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήµατα τοξικολογικής σηµασίας και το επίπεδο µη παρατηρούµενης ανεπιθύµητης επίδρασης (NOAEL) και στις δύο µελέτες ήταν ≥ 200 mg/kg, το οποίο παρήγαγε έκθεση 19 και 94 φορές πολλαπλάσια της έκθεσης στους ανθρώπους σε δόσεις των 10 και των 2 mg/kg, αντιστοίχως. Το πολλαπλάσιο της έκθεσης µεταξύ του NOAEL και της δόσης των 200 mg στον άνθρωπο ήταν 74.

Δεν έχουν διεξαχθεί µελέτες αναπαραγωγής σε ζώα µε το pembrolizumab. Το µονοπάτι PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανεκτικότητας στο έµβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυµοσύνης. Παρεµπόδιση του σήµατος του PD-L1 σε µοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δειχθεί ότι διακόπτει την ανεκτικότητα στο έµβρυο και οδηγεί σε µια αύξηση της απώλειας του εµβρύου.

Δεν έχουν διεξαχθεί µελέτες γονιµότητας σε ζώα µε το pembrolizumab. Σε µελέτες τοξικότητας επαναλαµβανόµενης δόσης 1-µήνα και 6-µηνών σε πιθήκους, δεν υπήρξαν αξιοσηµείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων. Ωστόσο, πολλά ζώα σε αυτές τις µελέτες δεν ήταν σεξουαλικά ώριµα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο συνολικός χρόνος φύλαξης των 96 ωρών από την ανασύσταση, μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση ή την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 15 ml από γυαλί τύπου I, με γκρι πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και με σφράγιση αλουμινίου με ένα πώμα, τύπου flip-off, στο χρώμα του αβοκάντο, που περιέχει 50 mg pembrolizumab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία και χορήγηση

- Πριν την ανασύσταση, το φιαλίδιο της λυόφιλης κόνεως μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (θερμοκρασίες 25°C ή χαμηλότερες) για διάστημα έως και 24 ώρες.
- Προσθέστε υπό άσηπτες συνθήκες 2,3 ml ενέσιμου ύδατος ώστε να προκύψει διάλυμα του KEYTRUDA των 25 mg/ml (pH 5,2-5,8). Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 10 mg (0,4 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 50 mg του KEYTRUDA ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.
- Για την αποφυγή του σχηματισμού αφρού, εισάγετε το ύδωρ κατά μήκος των τοιχωμάτων του φιαλιδίου και όχι απευθείας πάνω στην λυόφιλη σκόνη.

- Αναδεύετε αργά το φιαλίδιο ώστε να επιτραπεί η ανασύσταση της λυόφιλης κόνεως. Αφήνετε να περάσουν 5 λεπτά ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν KEYTRUDA είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 2 ml (50 mg) του KEYTRUDA και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο συνολικός χρόνος φύλαξης των 96 ωρών από την ανασύσταση, μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγείστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1024/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg pembrolizumab.
Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του προχωρημένου (ανεγχείρητου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες.

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία ενηλίκων με μελάνωμα Σταδίου III και με συμμετοχή των λεμφαδένων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) \geq 50 %, χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδιο και πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, μη πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι δεν έχουν EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη, είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου TPS ≥ 1 % και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το KEYTRUDA.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και σε θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV) ή οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με συνδυαστική θετική βαθμολογία (CPS) ≥ 10 (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 % και εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC) σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας και η επίβλεψη της πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1 σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), με καρκίνωμα του ουροθηλίου ή με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)

Συνιστάται ο έλεγχος της έκφρασης του PD-L1 του όγκου με τη χρήση ενός επικυρωμένου ελέγχου, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλή έκφραση του PD-L1, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών με τη συνδυαστική αγωγή σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab θα πρέπει να εξετάζεται και η σχέση οφέλους/κινδύνου της συνδυαστικής αγωγής θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4, 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν έχει προηγουμένως αντιμετωπιστεί ή με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA ως μονοθεραπεία είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA ως μέρος θεραπείας συνδυασμού είναι 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το KEYTRUDA μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλαδή μια αρχική παροδική αύξηση του μεγέθους του όγκου ή μικρές νέες αλλοιώσεις εντός των πρώτων λίγων μηνών ακολουθούμενες από συρρίκνωση του όγκου). Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου μέχρις ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

Στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την υποτροπή της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για χρονικό διάστημα διάρκειας έως ενός έτους.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις θεραπείας με το KEYTRUDA

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμοί 3 ή 4, ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμοί 2 ή 3	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
Νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη > 1,5 έως ≤ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού ≥ 3 με κρεατινίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Οριστική διακοπή

Ενδοκρινοπάθειες	Συμπτωματική υποφυσίτιδα Διαβήτης τύπου 1 που σχετίζεται με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη > 250 mg/dl ή $> 13,9$ mmol/l) ή σχετίζεται με κετοξέωση Υπερθυρεοειδισμός Βαθμού ≥ 3	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1* Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινοπάθεια που βελτιώθηκε σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχεται με ορμονική υποκατάσταση, εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης του pembrolizumab μετά την βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της αγωγής.
<p>Ηπατίτιδα</p> <p>ΣΗΜΕΙΩΣΗ: για ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, δείτε τις οδηγίες δοσολογίας μετά από αυτόν τον πίνακα.</p>	Βαθμού 2 με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 3 έως 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού ≥ 3 με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Οριστική διακοπή
	Σε περίπτωση ηπατικής μετάστασης με αρχική αύξηση Βαθμού 2 της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ηπατίτιδας με αυξήσεις $\geq 50\%$ της AST ή της ALT και οι οποίες διαρκούν διάστημα ≥ 1 εβδομάδας	Οριστική διακοπή
Δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Οριστική διακοπή

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της αντίδρασης (Βαθμού 2 ή Βαθμού 3) Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4 εγκεφαλίτιδα Βαθμού 3 ή 4 σύνδρομο Guillain-Barré Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1* Οριστική διακοπή Οριστική διακοπή
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή

Σημείωση: οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Εάν η σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα δεν υποχωρήσει σε Βαθμούς 0-1 εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA ή εάν η δόση του κορτικοστεροειδούς δεν μπορεί να μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα εντός 12 εβδομάδων, τότε το KEYTRUDA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Η ασφάλεια της επανέναρξης της αγωγής με pembrolizumab σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα δεν είναι γνωστή.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία ή ως θεραπεία συνδυασμού, θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός εάν ορίζεται κάτι διαφορετικό στον Πίνακα 1.

Σε Βαθμού 4 αιματολογική τοξικότητα, μόνο σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), θα πρέπει να γίνει παύση του KEYTRUDA μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1.

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib στο καρκίνωμα νεφρών (RCC)

Σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib, δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) σχετικά με τη δοσολογία του axitinib. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης του axitinib πάνω από την αρχική δόση των 5 mg σε διαστήματα των έξι εβδομάδων ή μεγαλύτερα, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib:

- Εάν η ALT ή η AST ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αλλά < 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), χωρίς ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει παύση τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1. Το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί. Το ενδεχόμενο επανέναρξης με το ένα φάρμακο ή επακόλουθης επανέναρξης και με τα δύο φάρμακα μετά από υποχώρηση, μπορεί να εξεταστεί. Εάν γίνει επανέναρξη του axitinib, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σύμφωνα με την ΠΧΠ του axitinib.
- Εάν η ALT ή η AST ≥ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib και να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή KEYTRUDA θα πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή και να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του KEYTRUDA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα από τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε ασθενείς με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί, από το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) καθώς και από τον συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Οφθαλμικό μελάνωμα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας ≥ 2 κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές του μελανώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) και του καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το KEYTRUDA πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε 30 λεπτά. Το KEYTRUDA δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία (bolus) ένεση.

Για χρήση σε συνδυασμό, δείτε την ΠΧΠ των συγχορηγούμενων θεραπειών. Κατά τη χορήγηση του KEYTRUDA, ως μέρος ενός συνδυασμού με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται πρώτο.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1

Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Επανεναρξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμείνει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Το pembrolizumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρinoπαθειών, οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού 2 συμβάματα] και 1-2 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμού ≥ 3 συμβάματα) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλείονται άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπάθειες

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρिनοπάθειες με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της υποφυσίτιδας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κετοξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού.

Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπαθειών.

Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένων του υποϋποφυσισμού και της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε συμπτωματική υποφυσίτιδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας Βαθμού 3 μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού ≤ 1 . Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμό που βελτιώθηκε σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση ή οριστική διακοπή του pembrolizumab και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοειδωση και εγκεφαλίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Μπορεί να γίνει επανέναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια παραμείνει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT)

Αλλογενής HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab

Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοοποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCT και του πιθανώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλογενής HSCT πριν από αγωγή με pembrolizumab

Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιτυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί.

Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο

Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στον ουροθηλιακό καρκίνο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις.

Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος αξιολογείται σε μια συγκριτική μελέτη και ασθενών που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα τυχαιοποίησης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξατομικευμένη βάση.

Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)

Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα

Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα δεδομένα ασφάλειας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα.

Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές

Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη $> 1,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη $> 1,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST $> 2,5$ x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin, τα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης, είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου.

Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή

Όλοι οι γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή με κάθε συνταγογράφηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το pembrolizumab. Εφόσον η κάθαρση του pembrolizumab γίνεται από το κυκλοφορικό μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν την έναρξη του pembrolizumab θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ενδεχόμενης επίδρασης τους στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα του pembrolizumab. Ωστόσο, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη του pembrolizumab για την θεραπεία των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προκαταρκτική θεραπεία, όταν το pembrolizumab χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως αντιμεττική προφύλαξη και/ή για την ανακούφιση από τις σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του pembrolizumab σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το pembrolizumab. Ωστόσο, σε μοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δειχθεί ότι η παρεμπόδιση του σήματος του PD-L1, διακόπτει την ανεκτικότητα στο έμβρυο, και οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, ότι η χορήγηση του pembrolizumab κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει κακό στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ποσοστών αποβολών ή τοκετών με νεκρό έμβρυο. Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G4 (IgG4) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα. Επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο το pembrolizumab, το οποίο είναι μία IgG4, να μεταφερθεί από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το pembrolizumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με pembrolizumab.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το pembrolizumab εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να εκκριθούν στο μητρικό γάλα, ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί το pembrolizumab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία με pembrolizumab για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του pembrolizumab στη γονιμότητα. Δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 1-μήνα και 6-μηνών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το pembrolizumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη χορήγηση του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Η ασφάλεια του pembrolizumab, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 4.948 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, με μελάνωμα Σταδίου III που έχει εξαιρεθεί (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθηλίου ή καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 31 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (34,1 %), εξάνθημα (22,7 %), ναυτία (21,7 %), διάρροια (21,5 %) και κνησμός (20,2 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 791 ασθενείς με NSCLC, που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ή 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (49 %), αναιμία (48 %), κόπωση (38 %), δυσκοιλιότητα (34 %), διάρροια (31 %), ουδετεροπενία (29 %) και μειωμένη όρεξη (28 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο.

Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 429 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 5 mg axitinib δύο φορές ημερησίως. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (54 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunitinib.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τις χημειοθεραπείες χορηγούμενες μόνες τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab*

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	πνευμονία	πνευμονία	πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	ουδετεροπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	λεμφοπενία, ηωσινοφιλία
Σπάνιες	ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτική αναιμία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α
Όχι συχνές	σαρκοείδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^β		υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός ^β
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός	υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα ^δ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Όχι συχνές	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα ^δ , επινεφριδιακή ανεπάρκεια	υποφυσίτιδα ^γ , θυρεοειδίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαμια, υποκαλιαμια, υπασβεστιαμια	υπονατρίαμια, υποκαλιαμια, υπασβεστιαμια	υποκαλιαμια, υπονατρίαμια, υπασβεστιαμια
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^ε	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^ε
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές	αϋπνία	αϋπνία	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, δυσγευσία, κεφαλαλγία	κεφαλαλγία, δυσγευσία

Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	λήθαργος	ζάλη, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	επιληψία	επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο ¹¹
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré ^ε , μυασθενικό σύνδρομο ¹¹ , μηνιγγίτιδα (άσηπτη), εγκεφαλίτιδα		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα ⁰		ραγοειδίτιδα ⁰
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία [†] (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα ¹	πνευμονίτιδα ¹	πνευμονίτιδα ¹
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^κ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ^κ	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^κ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία	κολίτιδα ^λ , ξηροστομία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^μ	παγκρεατίτιδα ^μ	παγκρεατίτιδα ^μ
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Συχνές		ηπατίτιδα ^ν	ηπατίτιδα ^ν
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ^ν		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^ξ , κνησμός ^ο	εξάνθημα ^ξ , αλωπεκία, κνησμός ^ο	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^ξ , κνησμός ^ο
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , ερύθημα, λεύκη ^ρ , ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ξηροδερμία	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^π , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ξηροδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα

Όχι συχνές	λειηνοειδής κεράτωση ^σ , ψωρίαση, δερματίτιδα, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, δερματίτιδα, έκζεμα, αλλαγή χρώματος τριχών, λειηνοειδής κεράτωση, βλατίδα, λεύκη ^ρ	αλλαγή χρώματος τριχών, λειηνοειδής κεράτωση ^σ , βλατίδα, ψωρίαση, λεύκη ^ρ
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^τ , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Συχνές	πόνος των άκρων, μυοσίτιδα ^υ , αρθρίτιδα ^φ	μυοσίτιδα ^υ , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^φ	μυοσίτιδα ^υ , αρθρίτιδα ^φ , τενοντοθηκίτιδα ^ζ
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα ^ζ	τενοντοθηκίτιδα ^ζ	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές		νεφρίτιδα ^ψ , οξεία νεφρική βλάβη	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^ψ
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^ψ		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^ο , πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^ο , πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	ρίγη, γριπώδης συνδρομή	οίδημα ^ο , γριπώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, υπερασβεστιαμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερασβεστιαμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	αμυλάση αυξημένη

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή.

[†]Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών.

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν.

- α. σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών)
- β. υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα)
- γ. υποφυσίτιδα (υποϋποφυσισμός)
- δ. θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και διαταραχή του θυρεοειδούς)
- ε. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση)
- ζ. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια)
- η. μυσθενικό σύνδρομο (μυσθενία gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης)
- θ. ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα)
- ι. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια)
- κ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας)
- λ. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα και αυτοάνοση κολίτιδα)
- μ. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία)
- ν. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα και επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη)
- ξ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων)
- ο. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης, γενικευμένος κνησμός και κνησμός γεννητικών οργάνων)
- π. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδης, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα, νέκρωση δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος και Βαθμού ≥ 3 των ακόλουθων: οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερμάτωση, μώλωπας, έλκος κατακλίσεως, ψωριασώμορφη δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, ίκτερος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησιμώδες εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες και βλάβη δέρματος)
- ρ. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων)
- σ. λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας)
- τ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραιβόκρανο)
- υ. μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομύωση)
- φ. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης)
- χ. τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, υμενίτιδα και άλγος τένοντα)
- ψ. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο)
- ω. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δοσολογίες (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 182 (3,7 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 78 (1,6 %), σε 48 (1,0 %), σε 9 (0,2 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,7 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 21,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,2+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,1 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (3,3 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 75 (1,5 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 101 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές.

Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 107 (4,9 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 39 (1,8 %), σε 30 (1,4 %), σε 10 (0,5 %) και σε 9 (0,4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,1% των ασθενών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 97 (2,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 28 (0,6 %), σε 56 (1,1 %) και σε 3 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 20,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,2 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 8,7+ μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 28 (0,6 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 75 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 39 (0,8 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 7 (0,1 %), σε 26 (0,5 %) και σε 4 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 2,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 14 (0,3 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 27 ασθενείς.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 17 (0,3 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 3 (0,1 %), σε 12 (0,2 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 12,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 10,5+ μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 7 (0,1 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 9 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινόπαθειες

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 32 (0,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 13 (0,3 %), σε 15 (0,3 %) και σε 1 (<0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυσίτιδας ήταν 5,3 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 18,1+ μήνες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 8 (0,2 %) ασθενείς. Η υποφυσίτιδα υποχώρησε σε 9 ασθενείς, στους 7 με επιπλοκές.

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 197 (4,0 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 52 (1,1 %) και σε 5 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 21,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 15,5+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 152 (77,2 %) ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές.

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 514 (10,4 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 377 (7,6 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 18,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 29,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1 %) διέκοψαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυρεοειδισμού. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 107 (20,8 %) ασθενείς, στους 9 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=241), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 14,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,4 % σε Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC (n=609), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 15,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,5 % για Βαθμού 3.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 66 (1,3 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 6 (0,1 %), σε 48 (1,0 %) και σε 1 (<0,1%) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,2 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 19,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 16,1+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 5 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 46 ασθενείς.

Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin

Από τους 23 ασθενείς με cHL που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, 6 ασθενείς (26 %) ανέπτυξαν GVHD, σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος και 2 ασθενείς (9 %) ανέπτυξαν σοβαρή φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια VOD μετά από προετοιμασία μειωμένης έντασης, σε έναν από τους οποίους ήταν θανατηφόρος. Οι 23 ασθενείς είχαν μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης από την επακόλουθη αλλογενή HSCT των 5,1 μηνών (εύρος: 0 - 26,2 μήνες).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT \geq 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε του pembrolizumab (3 %) είτε του axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 7,6 % με μειωμένο νάτριο, 6,5 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,2 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,2 % με αυξημένη γλυκόζη, 2,9 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,6 % με αυξημένη AST, 2,3 % με αυξημένη ALT, 2 % με μειωμένο κάλιο, 1,8 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 1,6 % με αυξημένο κάλιο, 1,5 % με μειωμένη λευκωματίνη, 1,5 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,4 % με αυξημένη κρεατινίνη, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,4 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,8 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,6 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,5 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο και 0,2 % με αυξημένο νάτριο.

Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 23,8 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 20,2 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 16,2 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 14,6 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 10,3 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 7,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένα φωσφορικά, 7,4 % με μειωμένο νάτριο, 4,6 % με μειωμένο κάλιο, 3,7 % με αυξημένη ALT, 3,6 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,5 % με αυξημένη AST, 2,9 % με μειωμένο ασβέστιο, 2,6 % με αυξημένο κάλιο, 2,5 % με μειωμένη λευκωματίνη, 1,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,2 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 0,9 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,7 % με αυξημένη χολερυθρίνη και 0,1 % με αυξημένο νάτριο.

Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 20,1 % με αυξημένη ALT, 13,2 % με αυξημένη AST, 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,2 % με αυξημένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 2,1 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, 1,2 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,5 % με μειωμένη λευκωματίνη και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 154 παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρεξία (31 %), έμετος (26 %), κεφαλαλγία (22 %), κοιλιακό άλγος (21 %), αναιμία (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εξήντα εννιά ασθενείς (44,8 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 6 ασθενείς (3,9 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με pembrolizumab.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η κατάλληλη συμπτωματική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.
Κωδικός ATC: L01XC18

Μηχανισμός δράσης

Το KEYTRUDA είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδέεται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων, που έχει δείχθει ότι εμπλέκεται στον έλεγχο των ανοσολογικών ανταποκρίσεων των T-κυττάρων. Το KEYTRUDA ενισχύει τις ανταποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανταποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω του αποκλεισμού της σύνδεσης του PD-1 με τους PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να εκφραστούν από όγκους ή άλλα κύτταρα μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δόσεις του pembrolizumab των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, των 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες αξιολογήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του μελανώματος ή στις κλινικές δοκιμές του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) με προηγούμενη θεραπεία. Με βάση τα μοντέλα και την προσομοίωση στις συσχετίσεις δόσης/έκθεσης για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια ανάμεσα στις δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελάνωμα

KEYNOTE-006: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-006, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη, Φάσης III μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ipilimumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 (n=279) ή 3 εβδομάδες (n=277) ή ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=278). Ασθενείς με μελάνωμα με μεταλλαγή BRAF V600E δεν απαιτήθηκε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF.

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία του pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Από τους 834 ασθενείς, το 60 % ήταν άνδρες, το 44 % ήταν ≥ 65 ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος 18-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-πέντε τοις εκατό των ασθενών ήταν σε στάδιο M1c, το 9 % είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, το 66 % δεν είχε λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία και το 34 % είχε λάβει μία προηγούμενη θεραπεία. Ποσοστό τριάντα-ένα τοις εκατό είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 69 % είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και το 32 % είχε αυξημένη LDH. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 302 (36 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 139 (46 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, όπως εκτιμήθηκε μέσω της ανασκόπησης της Ολοκληρωμένης Ακτινολογικής και Ογκολογικής Αξιολόγησης [IRO], χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους [RECIST], έκδοση 1.1) και η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab στην τελική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 21 μηνών. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (OS) και για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.

Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες n=279	Ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=278
OS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (24, ΜΔ)	Δεν επιτεύχθηκε (22, ΜΔ)	16 (14, 22)
PFS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Πλήρης ανταπόκριση %	13%	12%	5%
Μερική ανταπόκριση %	23%	25%	8%
Διάρκεια ανταπόκρισης[‡]			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,0, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,8, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 23,8+)
% σε εξέλιξη στους 18 μήνες	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

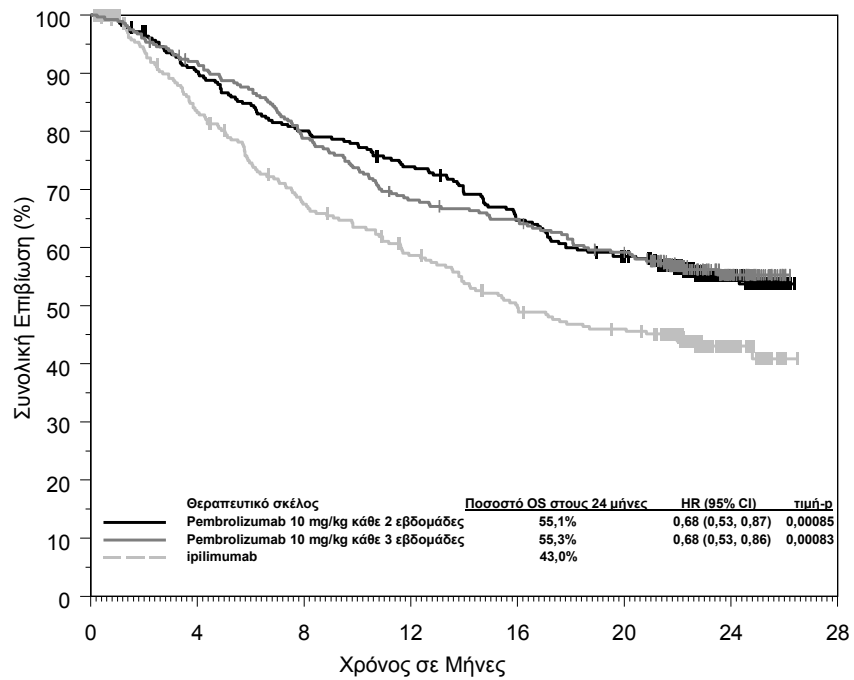
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

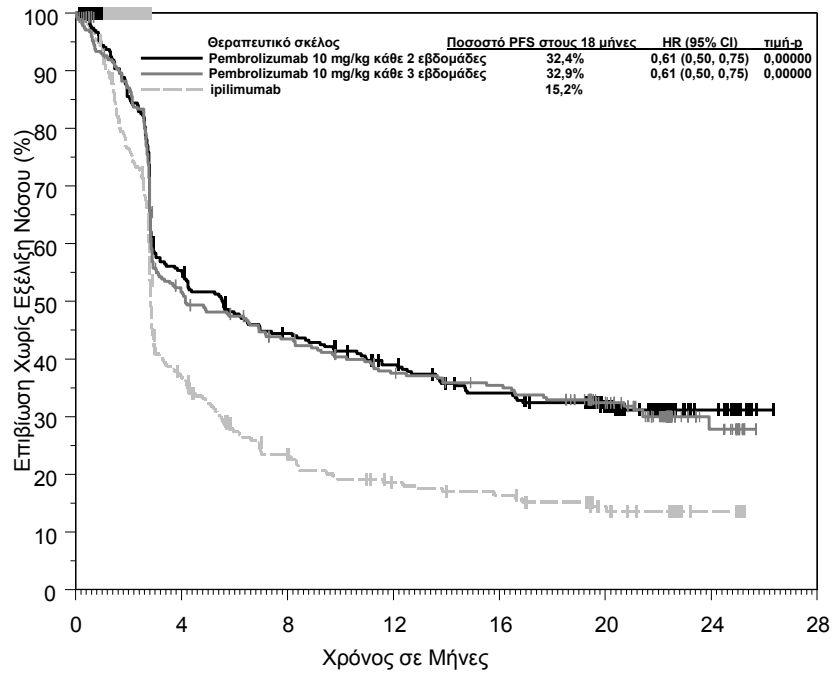
Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-002, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία ipilimumab και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 (n=180) ή των 10 mg/kg (n=181) κάθε 3 εβδομάδες ή χημειοθεραπεία (n=179, συμπεριλαμβανομένης της δακαρβαζίνης, της τεμοζολομίδης, της καρβοπλατίνης, της πακλιταξέλης ή της καρβοπλατίνης+πακλιταξέλης). Η μελέτη αυτή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή εκείνους που λάμβαναν ανοσοκαταστολή. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού ήταν ένα ιστορικό σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 4 ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμης δόσης) για περισσότερες από 12 εβδομάδες, ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 2 από προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab οι οποίες είναι σε εξέλιξη, προηγούμενη σοβαρή υπερευαισθησία σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, ιστορικό πνευμονίτιδας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας, λοίμωξης από τον HIV, από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C και Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 .

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία του pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και οι οποίοι παρουσίασαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου μετά την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση της νόσου, μπόρεσαν να κάνουν μετάβαση στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossover) και να λάβουν 2 mg/kg ή 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες κατά τρόπο διπλά τυφλό.

Από τους 540 ασθενείς, το 61 % ήταν άνδρες, το 43 % ήταν ≥ 65 ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος 15-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-δύο τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c, το 73 % είχε τουλάχιστον δύο και το 32 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό είχε Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 40 % είχε αυξημένη LDH και το 23 % είχε έναν BRAF μεταλλαγμένο όγκο.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η PFS, όπως εκτιμήθηκε με IRO, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας στην τελική ανάλυση σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ipilimumab και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Και τα δύο θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab υπερέχουν ως προς τη χημειοθεραπεία, όσον αφορά την PFS και δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των δόσεων του pembrolizumab. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας στην τελική ανάλυση της OS που δεν προσαρμόστηκε για ενδεχόμενες συγκεχυμένες επιδράσεις της μετάβασης. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας, το 55 % μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over) και επακόλουθα έλαβαν την αγωγή pembrolizumab.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες n=181	Χημειοθεραπεία n=179
PFS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
OS			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Τιμή-p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Πλήρης ανταπόκριση %	3%	7%	0%
Μερική ανταπόκριση %	19%	20%	5%
Διάρκεια ανταπόκρισης[§]			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
% σε εξέλιξη στους 12 μήνες	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

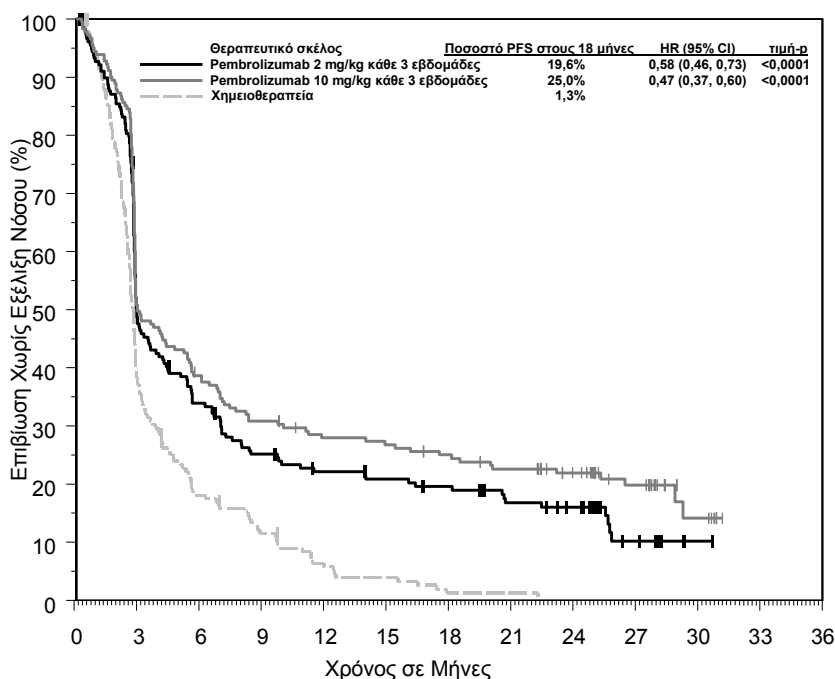
[†] Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

[‡] Μη στατιστικά σημαντικό μετά από προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα

[§] Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση από την τελική ανάλυση

[¶] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-002 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	181	69	48	42	30	5	0						
Χημειοθεραπεία:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα ερευνήθηκαν σε μία μη-ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη, την KEYNOTE-001. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 276 ασθενείς από δύο καθορισμένες κοόρτες, η μία εκ των οποίων περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK) και η άλλη περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με το pembrolizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν παρόμοια με εκείνα της μελέτης KEYNOTE-002.

Από τους 89 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg pembrolizumab και οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 53 % ήταν άνδρες, το 33 % ήταν ≥ 65 ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος 18-88). Όλοι οι ασθενείς εκτός από δύο ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-τέσσερα τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 8 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό εβδομήντα τοις εκατό είχε τουλάχιστον δύο και το 35 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν στο 13 % του πληθυσμού της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Από τους 51 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg pembrolizumab και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 63 % ήταν άνδρες, το 35 % ήταν ≥ 65 ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 35-80). Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-τρία τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 2 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό δεν είχε λάβει προηγούμενες θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 20 (39 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 10 (50 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από ανεξάρτητη ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης, της μερικής ανταπόκρισης και της σταθερής νόσου), η διάρκεια της ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση του όγκου αξιολογούνταν σε διαστήματα των 12-εβδομάδων. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και έλαβαν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 mg/kg με βάση μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών για όλους τους ασθενείς.

Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-001

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=51
Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση* με IRO[†]		
ORR %, (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Πλήρης ανταπόκριση	7%	12%
Μερική ανταπόκριση	19%	24%
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου % [‡]	48%	49%
Διάρκεια Ανταπόκρισης[§]		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% σε εξέλιξη στους 24 μήνες [¶]	75%	71%
PFS		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
Ποσοστό PFS στους 12 μήνες	34%	38%
OS		
Διάρμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	18,9 (11, μη διαθέσιμο)	28,0 (14, μη διαθέσιμο)
Ποσοστό OS στους 24 μήνες	44%	56%

* Περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη από ανεξάρτητη ακτινολογική εκτίμηση

[†] IRO = Ολοκληρωμένη Ακτινολογική και Ογκολογική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 (Integrated radiology and oncologist assessment using RECIST 1.1)

[‡] Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

[§] Με βάση ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση από ανεξάρτητη ανασκόπηση, ξεκινώντας από την ημερομηνία της πρώτης καταγραφής της ανταπόκρισης, n=23 για ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab, n=18 για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

[¶] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Τα αποτελέσματα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=84) και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=52) και έλαβαν 10 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 2 mg/kg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες.

Αναλύσεις υπο-πληθυσμού

Κατάσταση μετάλλαξης BRAF στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=414, 77 %) ή μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=126, 23 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Pembrolizumab 2mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=136)	Χημειοθεραπεία (n=137)	Pembrolizumab 2mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (n=44)	Χημειοθεραπεία (n=42)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=525, 63 %), μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=163, 20 %) και μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=139, 17 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά) (n=170)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά) (n=55)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά) (n=52)	Ipilimumab (n=52)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,68 (0,52, 0,88)	---	0,70 (0,40, 1,22)	---	0,66 (0,41, 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Κατάσταση PD-L1 στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (έκφραση του PD-L1 σε ≥ 1 % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα – MEL score) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί. Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (79 %), το 69 % (n=294) ήταν PD-L1 θετικοί και το 31 % (n=134) ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

Πίνακας 8: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-002

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (n=671, 80 %) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί (n=150, 18 %). Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (98 %), το 82 % ήταν PD-L1 θετικοί και το 18 % ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

Πίνακας 9: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-006

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Οφθαλμικό μελάνωμα

Σε 20 άτομα με οφθαλμικό μελάνωμα που συμπεριελήφθησαν στην KEYNOTE-001, δεν αναφέρθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Σταθερή νόσος αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς.

KEYNOTE-054: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για την επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα, το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab αξιολογήθηκε στην KEYNOTE-054, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IIIA (> 1 mm μετάσταση λεμφαδένα), IIIB ή IIIC, το οποίο είχε εξαιρεθεί πλήρως. Συνολικά, 1.019 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν pembrolizumab 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες (n=514) ή εικονικό φάρμακο (n=505), για έως και ένα χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την 7^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 θετικοί λεμφαδένες vs. IIIC ≥ 4 θετικοί λεμφαδένες) και την γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ευρωπαϊκές χώρες, Αυστραλία και άλλες χώρες όπως ορίστηκαν). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε εκτομή λεμφαδένων και εάν ενδείκνυται σε ακτινοθεραπεία εντός διαστήματος 13 εβδομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή με μελάνωμα των βλεννογόνων ή των οφθαλμών δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για το μελάνωμα εκτός από χειρουργική επέμβαση ή ιντερφερόνη για συμπαγή πρωτοπαθή μελανώματα χωρίς ενδείξεις συμμετοχής λεμφαδένων δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε απεικονιστικό έλεγχο κάθε 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του pembrolizumab για τα πρώτα δύο χρόνια, κατόπιν κάθε 6 μήνες από τον 3^ο έως τον 5^ο χρόνο και στη συνέχεια ετησίως.

Μεταξύ των 1.019 ασθενών, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 54 έτη (το 25 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 62 % ήταν άνδρες και με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (94 %) και 1 (6 %). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό ήταν σταδίου IIIA, το 46 % ήταν σταδίου IIIB, το 18 % ήταν σταδίου IIIC (1-3 θετικοί λεμφαδένες) και το 20 % ήταν σταδίου IIIC (≥ 4 θετικοί λεμφαδένες), το 50 % είχε θετική μετάλλαξη BRAF V600 και το 44 % δεν έφερε τη μετάλλαξη BRAF (BRAF wild type). Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Το 84 % των ασθενών είχε θετική έκφραση του PD-L1 στο μελάνωμα (έκφραση του PD-L1 σε ≥ 1 % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα). Το ίδιο σύστημα βαθμολόγησης χρησιμοποιούνταν στο μεταστατικό μελάνωμα (MEL score).

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου (RFS) στο σύνολο του πληθυσμού και στον πληθυσμό με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1, όπου το RFS ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της ημερομηνίας πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση) ή του θανάτου, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Η δοκιμή επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του RFS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του pembrolizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση ένα πρόσθετο διάστημα παρακολούθησης επτά μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και στο Σχήμα 4.

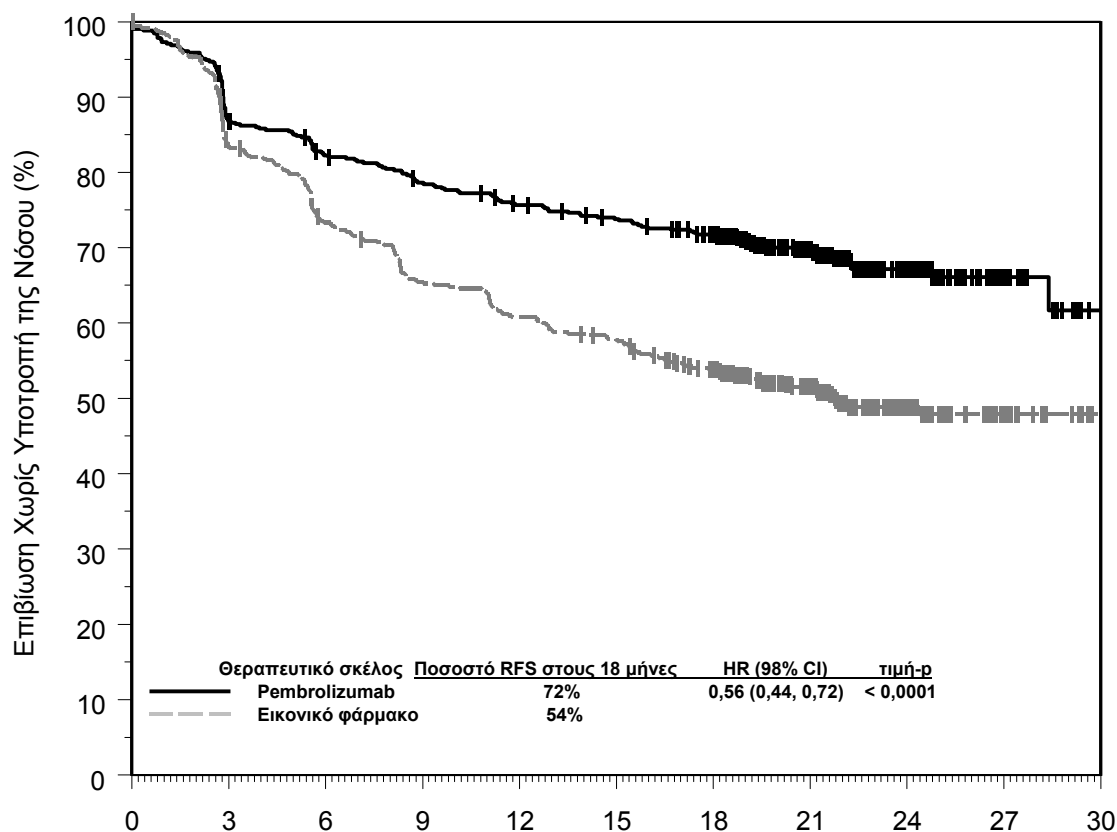
Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-054

Καταληκτικό Σημείο	KEYTRUDA 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=514	Εικονικό φάρμακο n=505
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	158 (31%)	246 (49%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	ΔΕ	21,7 (17,1, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος* (98% CI)	0,56 (0,44, 0,72)	
Τιμή-p (διαστρωμάτωση log-rank)	< 0,0001	
RFS στους 6 μήνες		
Ποσοστό RFS	82%	73%
RFS στους 12 μήνες		
Ποσοστό RFS	76%	61%
RFS στους 18 μήνες		
Ποσοστό RFS	72%	54%

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων
ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

Στην KEYNOTE-054 εντάχθηκαν ασθενείς σύμφωνα με την 7^η έκδοση της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) και διεξάχθηκε μια ανάλυση υποομάδας της RFS σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC μετά την αναφορά των αποτελεσμάτων RFS της μελέτης. Αποδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του pembrolizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στο σύνολο του πληθυσμού με μελάνωμα σταδίου III, το οποίο είχε εξαιρεθεί σύμφωνα με την 7^η έκδοση της AJCC. Το μελάνωμα σταδίου IIIA σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC, αναγνωρίζει έναν πληθυσμό ασθενών με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με αυτόν του σταδίου IIIA σύμφωνα με την 7^η έκδοση της AJCC. Σύμφωνα με την κατάταξη της 8^{ης} έκδοσης της AJCC, ένα σύνολο 82 ατόμων ταξινομήθηκε ως σταδίου IIIA, οι 42 στο σκέλος του pembrolizumab και οι 40 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με συνολικά 13 RFS συμβάματα, εκ των οποίων τα 6 ήταν στο σκέλος του pembrolizumab και τα 7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε άτομα σταδίου IIIA σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC κατά την χρονική στιγμή αυτής της RFS ανάλυσης.

Σχήμα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-054 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab:	514	439	413	393	375	362	340	207	92	25	3
Εικονικό φάρμακο:	505	415	363	323	300	283	251	164	63	18	2

Αν και η ανάλυση σε ασθενείς με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1 ήταν ένα συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο, διεξάχθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι είχαν αρνητική έκφραση του PD-L1, θετική ή αρνητική μετάλλαξη BRAF. Ο πίνακας 11 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 και την μετάλλαξη BRAF.

Πίνακας 11: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 και την μετάλλαξη BRAF στην KEYNOTE-054

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
	n=428	n=425	n=59	n=57
Σχετικός κίνδυνος RFS* (95% CI)	0,54 (0,42, 0,69)	---	0,47 (0,26, 0,85)	---
Ποσοστό RFS στους 6 μήνες	84%	75%	81%	64%
	Θετική μετάλλαξη BRAF		Αρνητική μετάλλαξη BRAF	
	n=245	n=262	n=233	n=214
Σχετικός κίνδυνος RFS* (95% CI)	0,49 (0,36, 0,67)	---	0,64 (0,47, 0,87)	---
Ποσοστό RFS στους 6 μήνες	83%	73%	80%	72%

*Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

KEYNOTE-024: Ελεγχόμενη δοκιμή των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-024, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS) ≥ 50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=154) ή χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή που περιείχε πλατίνα (n=151, συμπεριλαμβανομένων των πεμετρεξίδη+καρβοπλατίνη, πεμετρεξίδη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+καρβοπλατίνη ή πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη. Ασθενείς μη πλακώδους ιστολογικού τύπου θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη). Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή θα μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου θα μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με EGFR ή ALK γονιδιωματικές μεταλλάξεις όγκου, με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία μέσα στα 2 χρόνια της αγωγής, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στον θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν στην άλλη ομάδα (cross over) και να λάβουν το pembrolizumab.

Μεταξύ των 305 ασθενών στην KEYNOTE-024, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (το 54 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 82 % ήταν Λευκοί, το 15 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 35 % και 65 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (18 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (82 %), σταδίου M1 (99 %) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις (9 %).

Τα πρωτεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η OS και το ORR (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Ο πίνακας 12 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT). Αναφέρονται τα αποτελέσματα της PFS και του ORR από μια ενδιάμεση ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 11 μηνών. Αναφέρονται τα αποτελέσματα της OS από μια τελική ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 25 μηνών.

Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-024

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=154	Χημειοθεραπεία n=151
PFS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	116 (77%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
Τιμή-p [†]	<0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,3 (6,7, ΜΔ)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	96 (64%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,63 (0,47, 0,86)	
Τιμή-p [†]	0,002	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	30,0 (18,3, ΜΔ)	14,2 (9,8, 19,0)
Αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Πλήρης ανταπόκριση %	4%	1%
Μερική ανταπόκριση %	41%	27%
Διάρκεια Ανταπόκρισης[‡]		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες	88% [§]	59% [¶]

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

[†] Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

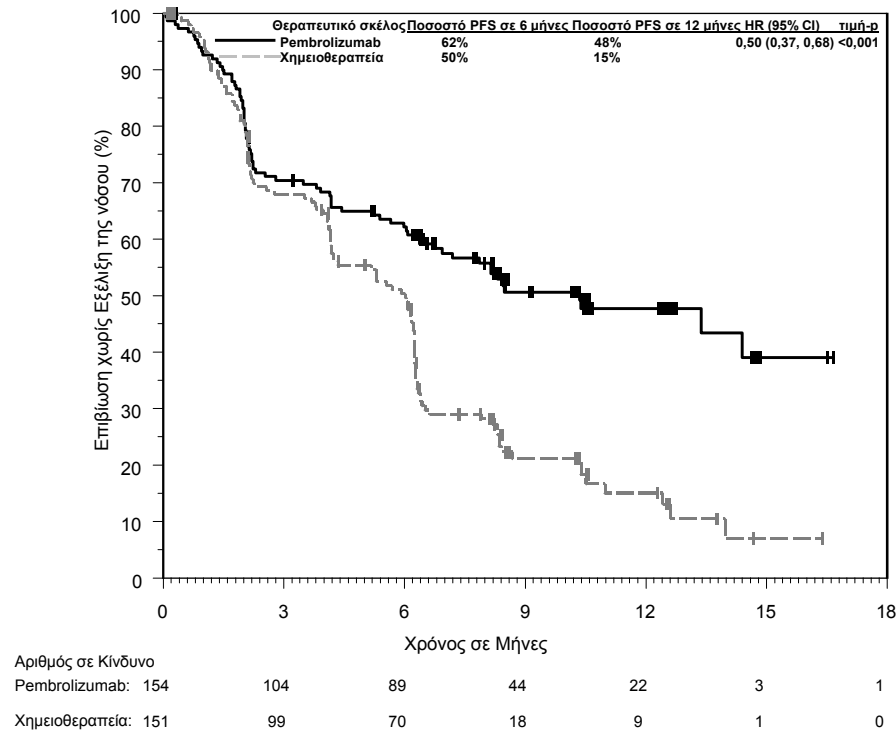
[‡] Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

[§] Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 43 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

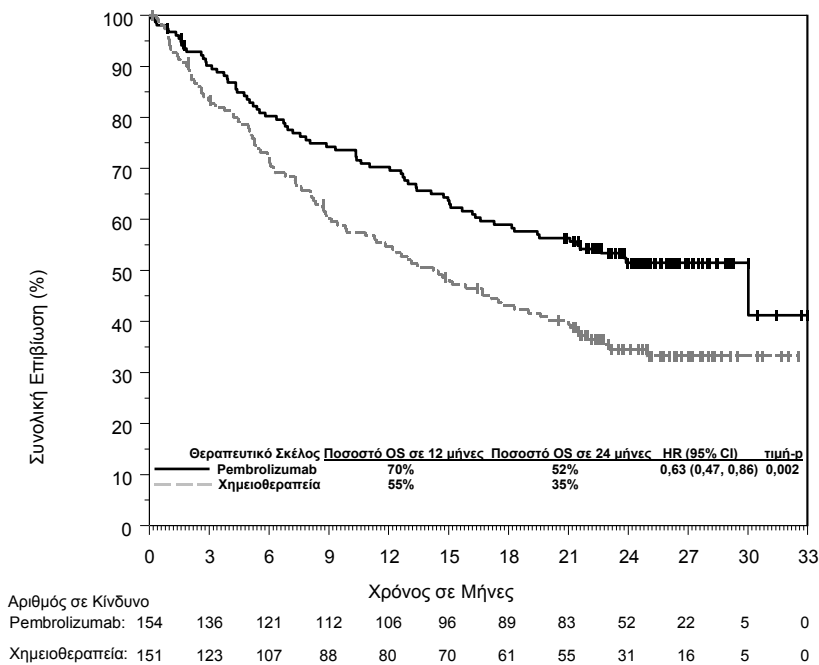
[¶] Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 16 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Σχήμα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Σε μια ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης του pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

KEYNOTE-189: Ελεγχόμενη δοκιμή συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με μη πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, διπλά τυφλή δοκιμή, την KEYNOTE-189. Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν ο μεταστατικός, μη πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) και η μη ύπαρξη EGFR ή ALK γονιδιωματικών μεταλλάξεων όγκου. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν ένα από τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

- Pembrolizumab 200 mg με πεμετρεξίδη 500 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από pembrolizumab 200 mg και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=410)
- Εικονικό φάρμακο με πεμετρεξίδη 500 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=206)

Η αγωγή με pembrolizumab συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου μέσω BICR ή πέρα από την διακοπή της πεμετρεξίδης, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή. Για ασθενείς που ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας ή είχαν πλήρη ανταπόκριση, θα μπορούσε να γίνει επανέναρξη της αγωγής με pembrolizumab σε εξέλιξη της νόσου και να χορηγηθεί για έως και 1 επιπρόσθετο έτος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 και κατόπιν κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία και οι οποίοι εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, προσφέρθηκε το pembrolizumab ως μονοθεραπεία.

Μεταξύ των 616 ασθενών στην KEYNOTE-189, τα χαρακτηριστικά πριν την έναρξη της αγωγής ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (το 49 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 59 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 3 % Ασιατικής καταγωγής. Το 43 % και 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντιστοίχως. Το 31 % με PD-L1 αρνητικό (TPS < 1%) και το 18 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία κατά την ένταξη. Ένα σύνολο 67 ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου με χημειοθεραπεία μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over), για να λάβουν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab κατά την χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου και 18 επιπρόσθετοι ασθενείς έλαβαν έναν αναστολέα σημείων ελέγχου ως επακόλουθη θεραπεία.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 10,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 20,4 μήνες). Ο πίνακας 13 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στα Σχήματα 7 και 8.

Πίνακας 13: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-189

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=410	Εικονικό φάρμακο + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=206
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	127 (31%)	108 (52%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,49 (0,38, 0,64)	
Τιμή-p [†]	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)	11,3 (8,7, 15,1)
PFS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	244 (60%)	166 (81%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,52 (0,43, 0,64)	
Τιμή-p [†]	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	8,8 (7,6, 9,2)	4,9 (4,7, 5,5)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης		
ORR [‡] % (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Πλήρης ανταπόκριση %	0,5%	0,5%
Μερική ανταπόκριση %	47%	18%
Τιμή-p [§]	< 0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες [¶]	81%	63%
% με διάρκεια ≥ 9 μήνες [¶]	60%	44%

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

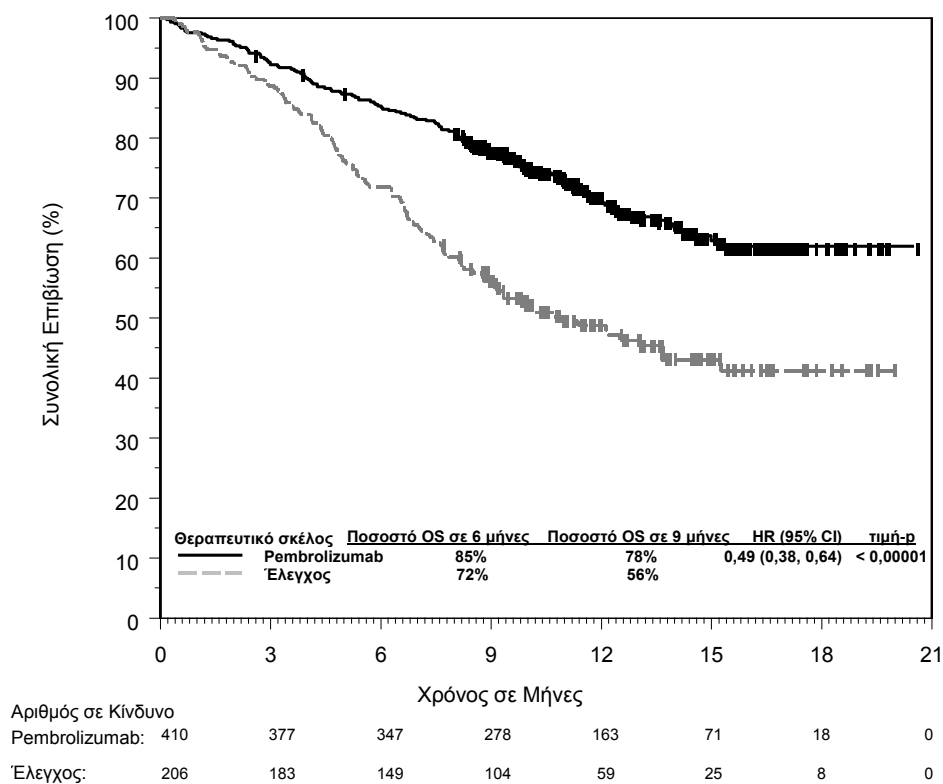
‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen διαστρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση του PD-L1, τη χημειοθεραπεία με πλατίνα και την καπνιστική συνήθεια

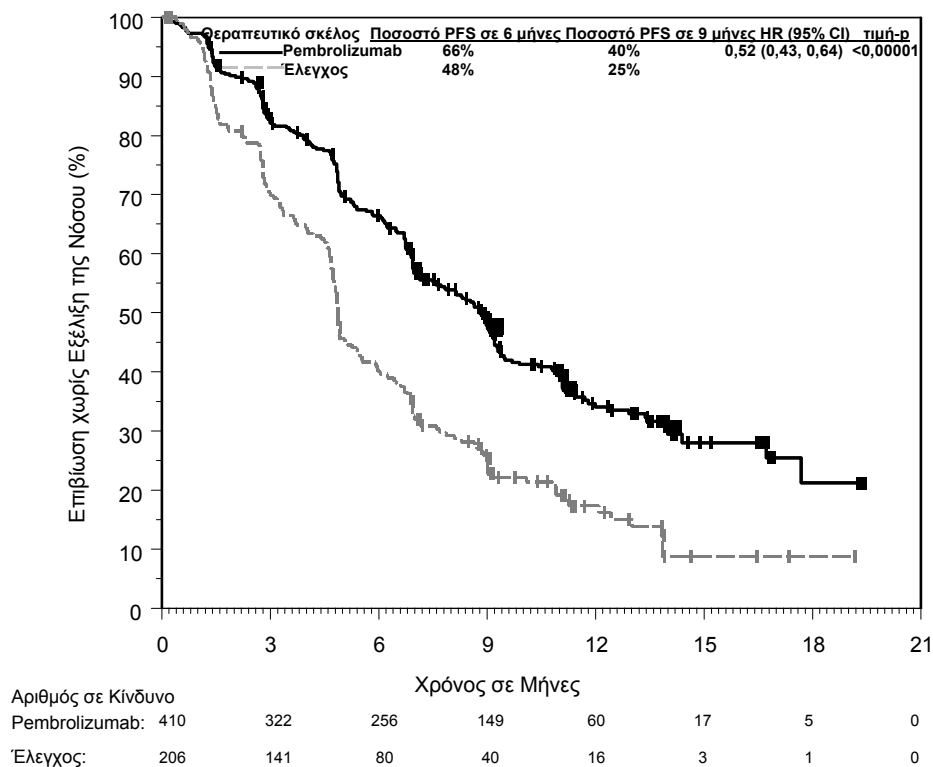
¶ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Σχήμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-189 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=127 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=63 (31 %)], με TPS 1-49 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=128 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=58 (28 %)] ή με ≥ 50 % [συνδυασμός με pembrolizumab: n=132 (32 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=70 (34 %)] (βλ. Πίνακα 14).

Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την Έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-189

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
	TPS < 1%		TPS 1 έως 49%		TPS ≥ 50 %	
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,59 (0,38, 0,92)		0,55 (0,34, 0,90)		0,42 (0,26, 0,68)	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,75 (0,53, 1,05)		0,55 (0,37, 0,81)		0,36 (0,25, 0,52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Ένα σύνολο 57 ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-189 (35 στη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 22 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταδείχθηκε για την OS, HR=2,09 [95 % CI 0,84, 5,23] και για την PFS, HR=1,73 [95 % CI 0,77, 3,90] για την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-407: Ελεγχόμενη δοκιμή συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ερευνήθηκε στη Μελέτη KEYNOTE-407, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τα κύρια κριτήρια ένταξης σε αυτή τη μελέτη, ήταν ο μεταστατικός, πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τη μεταστατική νόσο. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (TPS < 1 % [αρνητική] έναντι TPS ≥ 1 %), με βάση την επιλογή του ερευνητή όσον αφορά την πακλιταξέλη ή την πακλιταξέλη που είναι συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και με βάση την γεωγραφική περιοχή (Ανατολική Ασία έναντι εκτός της Ανατολικής Ασίας). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης:

- Pembrolizumab 200 mg και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m² την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m², τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Το pembrolizumab χορηγούνταν πριν από τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1.
- Εικονικό φάρμακο και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m² την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη

υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m², τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Η αγωγή με pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR), μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Στους ασθενείς που ήταν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, προσφέρθηκε το pembrolizumab ως μονοθεραπεία κατά τη χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου.

Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 18, κάθε 9 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 45 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 559 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (εύρος: 29 έως 88), το 55 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 81 % ήταν άνδρες, το 77 % ήταν Λευκοί. Το 29 % και 71 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντιστοίχως και το 8 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχε λάβει θεραπεία κατά την ένταξη. Ποσοστό τριάντα πέντε τοις εκατό είχε έκφραση PD-L1 στον όγκο TPS < 1 % [αρνητική]. Το 19 % ήταν από την Ανατολική Ασία και το 60 % έλαβε πακλιταξέλη.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 7,8 μήνες (εύρος: 0,1 έως 19,1 μήνες). Ο πίνακας 15 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στα Σχήματα 9 και 10.

Πίνακας 15: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-407

Καταληκτικό Σημείο	Rebrolizumab Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=278	Εικονικό φάρμακο Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=281
OS		
Αριθμός συμβάντων (%)	85 (31 %)	120 (43 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	15,9 (13,2, ΜΔ)	11,3 (9,5, 14,8)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,64 (0,49, 0,85)	
Τιμή-p [†]	0,0008	
PFS		
Αριθμός συμβάντων (%)	152 (55 %)	197 (70 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	6,4 (6,2, 8,3)	4,8 (4,3, 5,7)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,56 (0,45, 0,70)	
Τιμή-p [†]	< 0,0001	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης		
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	58% (52, 64)	38% (33, 44)
Πλήρης ανταπόκριση %	1,4 %	2,1 %
Μερική ανταπόκριση %	57 %	36 %
Τιμή-p [‡]	< 0,0001	
Διάρκεια Ανταπόκρισης		
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης σε μήνες (εύρος)	7,7 (1,1+, 14,7+)	4,8 (1,3+, 15,8+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες [§]	62 %	40 %

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

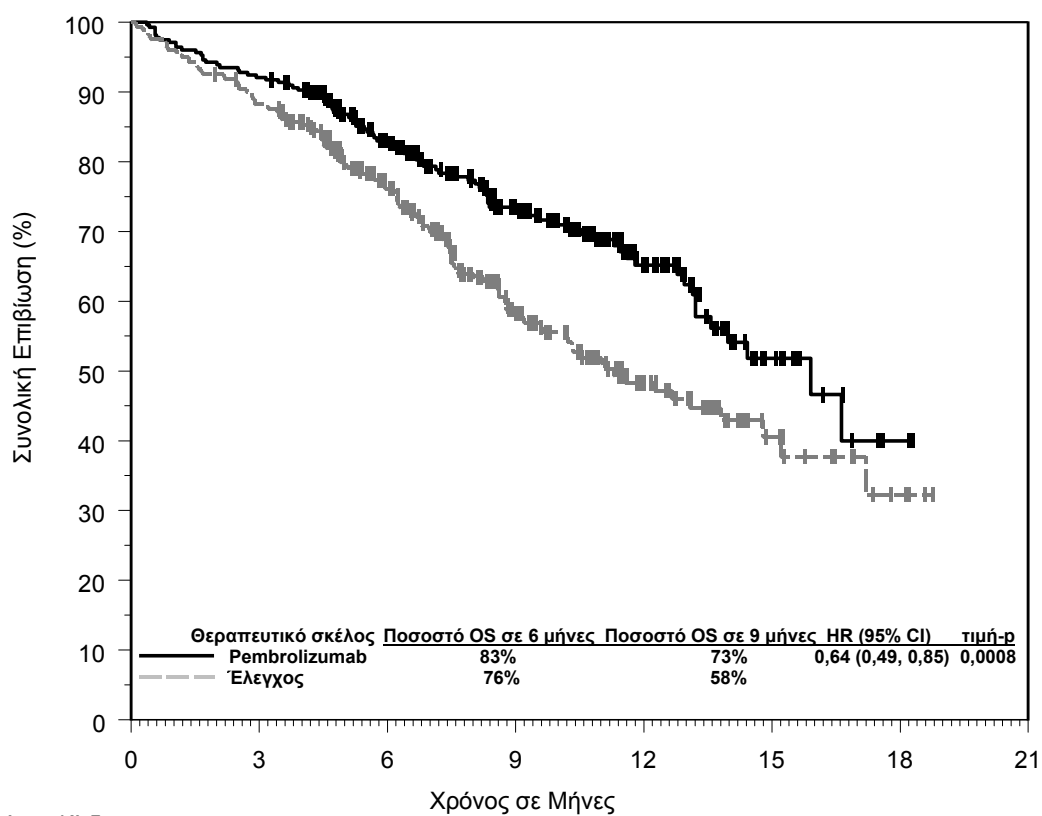
[†] Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log-rank test

[‡] Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

[§] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

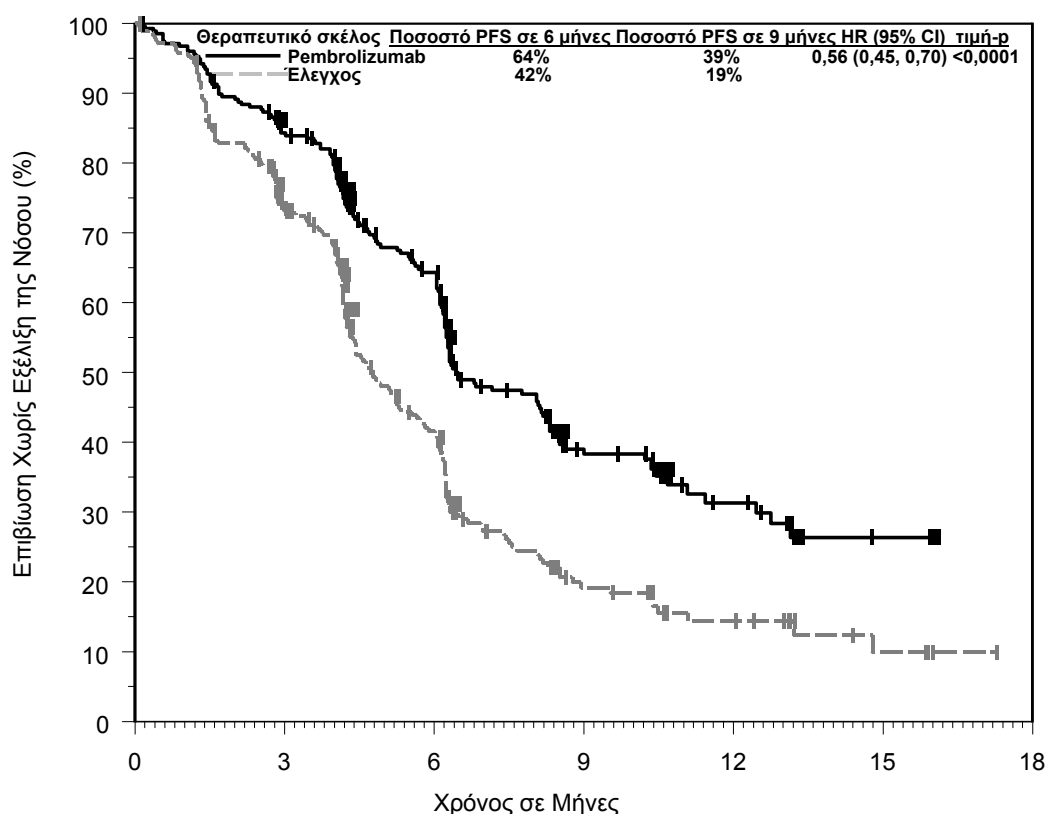
ΜΔ = μη διαθέσιμο

Σχήμα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη Συνολική Επιβίωση στην KEYNOTE-407



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	278	256	188	124	62	17	2	0
Έλεγχος:	281	246	175	93	45	16	4	0

Σχήμα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου στην KEYNOTE-407



Αριθμός σε Κίνδυνο:	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	278	223	142	57	23	5	0
Έλεγχος:	281	190	90	26	12	4	0

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-407 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=95 (34 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=99 (35 %)], με TPS 1 % έως 49 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=103 (37 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=104 (37 %)] ή με TPS ≥ 50 % [με pembrolizumab συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %)] (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 16: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την Έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-407

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab	Χημειοθεραπεία
	TPS < 1 %		TPS 1 έως 49 %		TPS ≥ 50 %	
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,61 (0,38, 0,98)		0,57 (0,36, 0,90)		0,64 (0,37, 1,10)	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,68 (0,47, 0,98)		0,56 (0,39, 0,80)		0,37 (0,24, 0,58)	
ORR %	63 %	40 %	50 %	41 %	60 %	33 %

* Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Συνολικά 65 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ηλικίας ≥ 75 ετών, εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-407 (34 στην συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 31 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταγράφηκε για την OS, HR=0,96 [95 % CI 0,37, 2,52], για την PFS, HR=0,60 [95 % CI 0,29, 1,21] και ORR 47 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab έναντι 42 % για τη χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-010: Ελεγχόμενη δοκιμή των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-010, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 1 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Ασθενείς με EGFR μετάλλαξη ενεργοποίησης ή με ALK μετατόπιση, εμφάνισαν επίσης εξέλιξη της νόσου υπό την εγκεκριμένη αγωγή για αυτές τις μεταλλάξεις πριν λάβουν το pembrolizumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν το pembrolizumab σε μια δόση των 2 (n=344) ή των 10 mg/kg (n=346) κάθε 3 εβδομάδες ή ντοσεταξέλη σε μια δόση των 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες (n=343) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δοκιμή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά ένταξης αυτού του πληθυσμού περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 63 έτη (το 42 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 21 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 34 % και 66 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (21 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (70 %), σταδίου M1 (91 %), με σταθεροποιημένες εγκεφαλικές μεταστάσεις (15 %) και η επίπτωση των μεταλλάξεων ήταν για το EGFR (8 %) ή το ALK (1 %). Η προηγούμενη αγωγή περιλάμβανε σχήμα πλατινούχου συνδυασμού (100 %), οι ασθενείς έλαβαν μία (69 %) ή δύο ή περισσότερες (29 %) γραμμές θεραπείας.

Τα πρωτεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 17 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού (βαθμολογία αναλογίας όγκου [TPS] ≥ 1 %) και για τους ασθενείς με TPS $\geq 50\%$ και το Σχήμα 11 δείχνει την καμπύλη Kaplan-Meier για την OS (TPS $\geq 1\%$), με βάση μια τελική ανάλυση με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 42,6 μήνες.

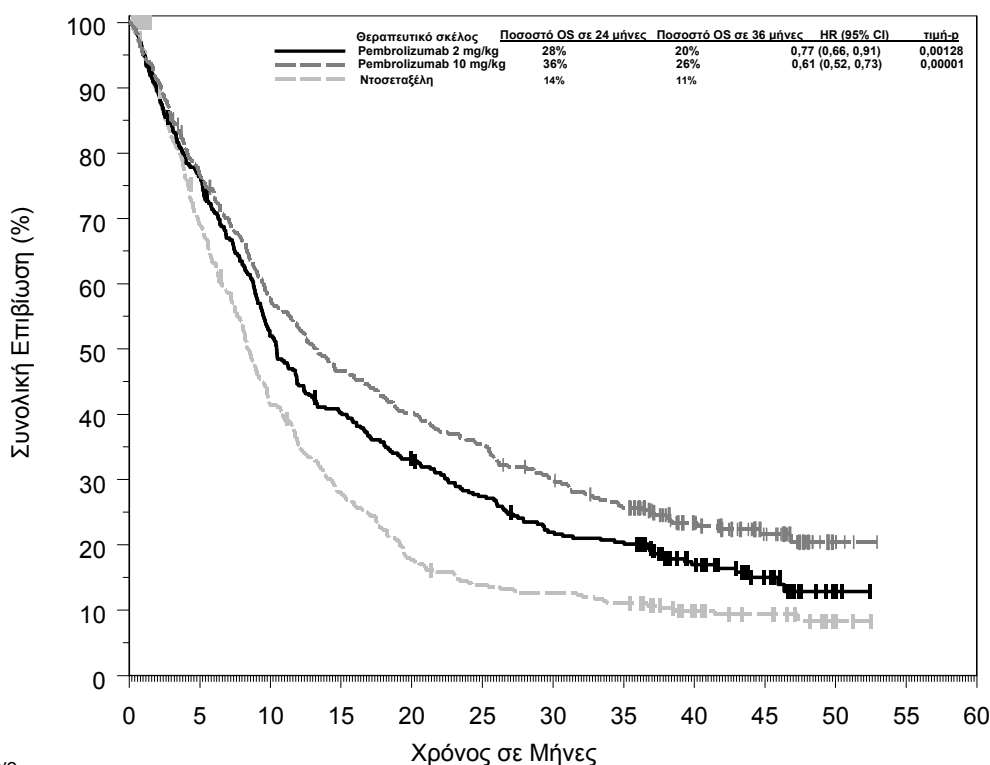
Πίνακας 17: Ανταπόκριση στο pembrolizumab 2 ή 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία στην KEYNOTE-010

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Ντοσεταξέλη 75 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες
TPS $\geq 1\%$			
Αριθμός ασθενών	344	346	343
OS			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
Τιμή-p [†]	0,00128	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
PFS[‡]			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
Τιμή-p [†]	0,065	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Πλήρης ανταπόκριση %	2 %	3 %	0 %
Μερική ανταπόκριση %	18 %	18 %	9 %
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡, §}			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
% σε εξέλιξη	42%	43%	6%
TPS $\geq 50\%$			
Αριθμός ασθενών	139	151	152
OS			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
PFS[‡]			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
Τιμή-p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Πλήρης ανταπόκριση %	4 %	4 %	0 %
Μερική ανταπόκριση %	27 %	28 %	9 %
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡, §}			

Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
% σε εξέλιξη	55%	47%	8%

- * Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test
‡ Εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1
§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

Σχήμα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-010 (ασθενείς με βαθμολογία αναλογίας όγκου έκφρασης του PD-L1 $\geq 1\%$, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Ντοσεταξέλη:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια για τα θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab 2 mg/kg και 10 mg/kg. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας για την OS ήταν σταθερά ανεξάρτητα από την ηλικία του δείγματος του όγκου (νεοληφθέν δείγμα έναντι αρχειακού δείγματος) με βάση μια σύγκριση ομάδων.

Σε αναλύσεις υποομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης του pembrolizumab σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές ή σε ασθενείς με όγκους που έφεραν EGFR μεταλλάξεις ενεργοποίησης και οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και έναν αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pembrolizumab σε ασθενείς με όγκους που δεν εκφράζουν το PD-L1 δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013: Ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκε στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013, δύο πολυκεντρικές, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες για τη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin cHL σε 241 ασθενείς. Στις μελέτες αυτές εντάχθηκαν ασθενείς που απέτυχαν με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και με θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV), που δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT επειδή δεν κατάφεραν να επιτύχουν πλήρη ή μερική ύφεση με χημειοθεραπεία διάσωσης και δεν ανταποκρίθηκαν σε BV ή απέτυχαν με ASCT και δεν έλαβαν BV. Πέντε άτομα της μελέτης δεν ήταν κατάλληλα για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης. Και στις δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1. Ασθενείς με ενεργή, μη λοιμώδη πνευμονίτιδα, με αλλογενές μόσχευμα τα τελευταία 5 έτη (ή > 5 έτη αλλά με νόσο αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD)), με ενεργό αυτοάνοση νόσο ή μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για καμία από τις δύο δοκιμές. Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=210, KEYNOTE-087) ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n=31, KEYNOTE-013) μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-087, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 35 έτη (το 9 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 54 % ήταν άνδρες, το 88 % ήταν Λευκοί και το 49 % και 51 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 4 (εύρος 1 έως 12). Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 35 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει Auto-SCT, το 38 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, το 17 % δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη και το 36 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 80 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου, 11 % μικτής κυτταροβρίθειας, 4 % λεμφοεπικρατής και 2 % λεμφοπενική.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-013, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 32 έτη (το 7 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 58 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 45 % και 55 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 5 (εύρος 2 έως 15). Ποσοστό ογδόντα τέσσερα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 35 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει Auto-SCT, το 26 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, και το 45 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 97 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου και 3 % μικτής κυτταροβρίθειας.

Τα μείζονα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης (ORR και CRR) εκτιμήθηκαν μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group (IWG)). Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας της έκβασης ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Η ανταπόκριση αξιολογούνταν στην KN087 και KN013 κάθε 12 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα, με την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση μετά την ένταξη την εβδομάδα 12. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες n=31
Αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης^γ		
ORR % (95% CI)	69% (62,3, 75,2)	58% (39,1, 75,5)
Πλήρης Ύφεση	22%	19%
Μερική Ύφεση	47%	39%
Διάρκεια ανταπόκρισης^γ		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,1 (0,0+, 11,1) ^δ	Δεν επιτεύχθηκε (0,0+, 45,6+) ^ε
% με διάρκεια ≥ 6-μήνες	76% ^ζ	80% ^η
% με διάρκεια ≥ 12-μήνες	---	70% ^θ
Χρόνος έως την ανταπόκριση		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,8 (2,1, 8,8) ^δ	2,8 (2,4, 8,6) ^ε
PFS^γ		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	70 (33%)	19 (61%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,3 (10,8, Δεν επιτεύχθηκε)	11,4 (4,9, 27,8)
Ποσοστό PFS 6-μηνών	72%	66%
Ποσοστό PFS 9-μηνών	62%	---
Ποσοστό PFS 12-μηνών	---	48%
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	4 (2%)	6 (19%)
Ποσοστό OS 6-μηνών	99,5%	100%
Ποσοστό OS 12-μηνών	97,6%	87,1%

^a Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 10,1 μηνών

^b Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 52,8 μηνών

^γ Εκτιμήθηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group (IWG)) μέσω τομογραφίας PET

^δ Με βάση ασθενείς (n=145) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

^ε Με βάση ασθενείς (n=18) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

^ζ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 31 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

^η Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 9 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

^θ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier περιλαμβάνει 7 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 12 μηνών ή περισσότερο

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Συνολικά, 20 ασθενείς με cHL ηλικίας ≥ 65 ετών, έλαβαν το pembrolizumab στις μελέτες KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013. Τα δεδομένα από αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό.

Καρκίνωμα του Ουροθηλίου

KEYNOTE-045: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab αξιολογήθηκαν στην KEYNOTE-045, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη (1:1), ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν λάβει σχήμα πρώτης γραμμής που περιέχει πλατίνα για την τοπικά προχωρημένη/μεταστατική νόσο ή ως νεοεπικουρική/επικουρική αγωγή, με υποτροπή/εξέλιξη ≤ 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε το KEYTRUDA 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=270) είτε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας επιλογής του ερευνητή, χορηγούμενα όλα ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=272): πακλιταξέλη 175 mg/m² (n=84), ντοσεταξέλη 75 mg/m² (n=84) ή βινφλουνίνη 320 mg/m² (n=87). Οι ασθενείς έλαβαν pembrolizumab μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή και ασθενείς με περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής χημειοθεραπείας για τον μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 έπρεπε να έχουν αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dl, δεν έπρεπε να έχουν ηπατικές μεταστάσεις και έπρεπε να έχουν λάβει την τελευταία δόση του πιο πρόσφατου προηγούμενου σχήματος χημειοθεραπείας ≥ 3 μήνες πριν από την ένταξή τους. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 542 τυχαιοποιημένων ασθενών στην KEYNOTE-045, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 66 έτη (εύρος: 26 έως 88), το 58 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 74 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 23 % Ασιατικής καταγωγής. Το 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 1 και το 1 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και το 96 % με M1 νόσο και το 4 % με M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 34 % με ηπατικές μεταστάσεις. Ποσοστό ογδόντα έξι τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 14 % είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα. Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό των ασθενών είχε εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Ποσοστό είκοσι ένα τοις εκατό είχε λάβει 2 προηγούμενα συστηματικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο. Ποσοστό εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη, το 23 % είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη και το 1 % έλαβε θεραπεία με άλλα πλατινούχα σχήματα.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR (όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 19 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία στην τελική ανάλυση. Η καμπύλη Kaplan-Meier με βάση την τελική ανάλυση για την OS παρουσιάζεται στο Σχήμα 12. Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS και στο ORR σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας όσον αφορά την PFS.

Πίνακας 19: Ανταπόκριση σε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-045

Καταληκτικό σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=270	Χημειοθεραπεία n=272
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	200 (74%)	219 (81%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,70 (0,57, 0,85)	
Τιμή-p [†]	< 0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
PFS[‡]		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	233 (86%)	237 (87%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,96 (0,79, 1,16)	
Τιμή-p [†]	0,313	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Τιμή-p [§]	< 0,001	
Πλήρης Ανταπόκριση	9%	3%
Μερική Ανταπόκριση	12%	8%
Σταθερή Νόσος	17%	34%
Διάρκεια ανταπόκρισης^{‡,¶}		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Αριθμός (% [#]) των ασθενών με διάρκεια ≥6 μήνες	46 (84%)	8 (47%)
Αριθμός (% [#]) των ασθενών με διάρκεια ≥12 μήνες	35 (68%)	5 (35%)

* Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο Log rank test

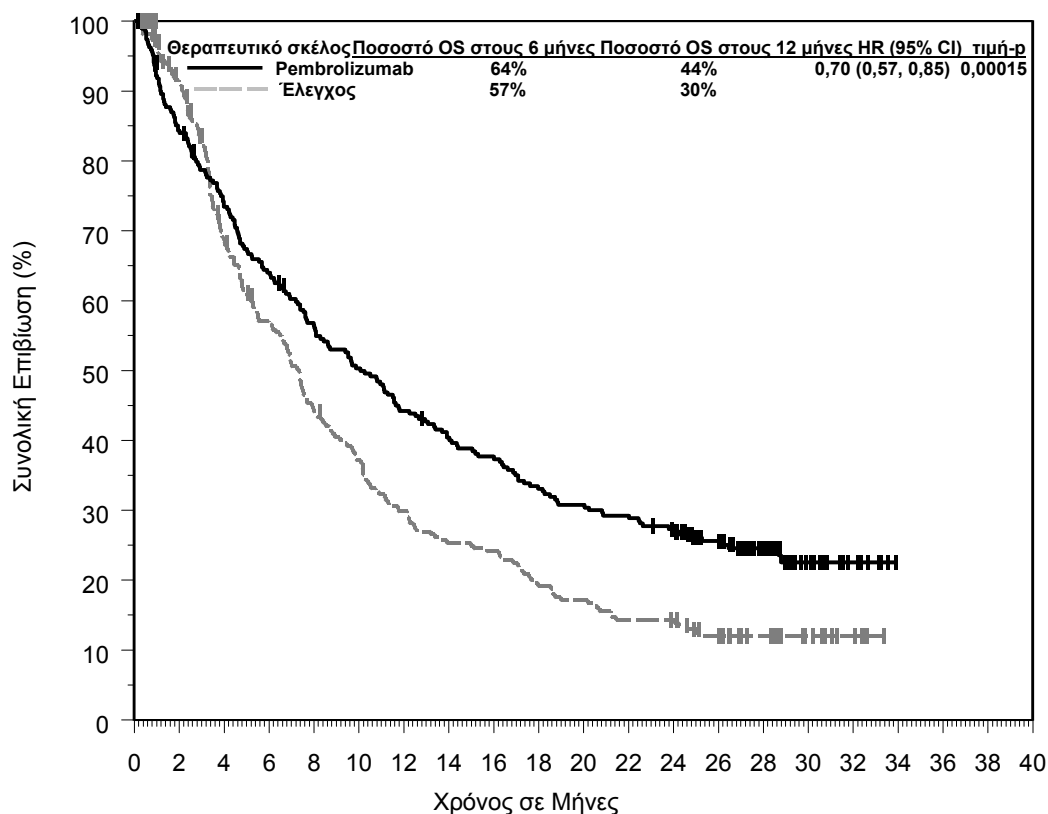
‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

§ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

¶ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-045 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab: 270 226 195 170 148 132 116 105 98 86 80 76 67 52 33 14 7 0 0 0 0

Έλεγχος: 272 234 173 140 109 91 73 62 59 47 42 35 34 24 18 10 4 0 0 0 0

Διεξάχθηκε μία ανάλυση στην KEYNOTE-045 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν CPS του PD-L1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=176 (65 %)] ή ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=90 (33 %)] και στα δύο θεραπευτικά σκέλη του pembrolizumab και της χημειοθεραπείας (βλ. Πίνακα 20).

Πίνακας 20: OS με βάση την Έκφραση του PD-L1

Έκφραση PD-L1	Pembrolizumab	Χημειοθεραπεία	Σχετικός Κίνδυνος [†] (95% CI)
	OS με βάση την Έκφραση του PD-L1		
	Αριθμός Συμβάντων (αριθμός ασθενών)*		
CPS < 10	140 (186)	144 (176)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (74)	72 (90)	0,55 (0,37, 0,81)

* Με βάση την τελική ανάλυση

[†] Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (PROs) αξιολογήθηκαν με χρήση των EORTC QLQ-C30. Ένας παρατεταμένος χρόνος έως την επιδείνωση στο γενικό επίπεδο υγείας/ποιότητα ζωής (QoL) στα EORTC QLQ-C30, παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή (HR 0,70, 95 % CI 0,55-0,90). Σε διάστημα παρακολούθησης 15 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab είχαν σταθερό γενικό επίπεδο υγείας/QoL, ενώ εκείνοι που έλαβαν τη χημειοθεραπεία της επιλογής του ερευνητή είχαν μείωση στο γενικό επίπεδο υγείας/QoL. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο του ανοιχτού σχεδιασμού της μελέτης και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη.

KEYNOTE-052: Ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-052, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για να λάβουν αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη. Οι ασθενείς έλαβαν το pembrolizumab σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 370 ασθενών με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 74 έτη (το 82 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 77 % ήταν άνδρες και το 89 % ήταν Λευκοί και το 7 % Ασιατικής καταγωγής. Ποσοστό ογδόντα οκτώ τοις εκατό είχε M1 νόσο και το 12 % είχε M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 21 % με ηπατικές μεταστάσεις. Οι λόγοι για την μη καταλληλότητα των ασθενών για αγωγή σισπλατίνης περιλάμβαναν: κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη <60 ml/min (50 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 (32 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη < 60 ml/min (9 %) και άλλοι λόγοι (καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III, περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου και απώλεια ακοής Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, 9 %). Ποσοστό ενενήντα τοις εκατό των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη αγωγή και το 10 % έλαβε προηγούμενη επικουρική ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 19 % των ασθενών είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Ο Πίνακας 21 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό της μελέτης στην τελική ανάλυση με βάση μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,4 μηνών (εύρος: 0,1, 41,2 μήνες) για όλους τους ασθενείς.

Πίνακας 21: Ανταπόκριση σε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία που περιέχει σισπλατίνη στην KEYNOTE-052

Καταληκτικό σημείο	n=370
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης*	
ORR %, (95% CI)	29% (24, 34)
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου [†]	47%
Πλήρης Ανταπόκριση	9%
Μερική Ανταπόκριση	20%
Σταθερή Νόσος	18%
Διάρκεια Ανταπόκρισης	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% με διάρκεια ≥ 6-μήνες	81% [‡]
Χρόνος έως την Ανταπόκριση	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,1 (1,3, 9,0)
PFS*	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,2 (2,1, 3,4)
Ποσοστό PFS 6-μηνών	33%
Ποσοστό PFS 12-μηνών	22%
OS	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,3 (9,7, 13,1)
Ποσοστό OS 6-μηνών	67%
Ποσοστό OS 12-μηνών	47%

* Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

[†] Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

[‡] Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 84 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-052 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS < 10 (n=251, 68 %) ή ≥ 10 (n=110, 30 %) με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1 (βλ. Πίνακα 22).

Πίνακας 22: ORR και OS με βάση την Έκφραση του PD-L1

Καταληκτικό σημείο	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης*		
ORR %, (95% CI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Ποσοστό OS 12-μηνών	41%	61%

* BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

Η KEYNOTE-361 είναι μία Φάσης III, σε εξέλιξη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική δοκιμή του pembrolizumab με ή χωρίς συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη έναντι της χημειοθεραπείας ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε άτομα με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από μία πρόιμη ανασκόπηση έδειξαν μειωμένη επιβίωση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS <10 σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία.

Με βάση μια σύσταση από μία εξωτερική Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων (Data Monitoring Committee), η ένταξη ασθενών στο θεραπευτικό σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab σταμάτησε για τους ασθενείς, των οποίων ο όγκος εκφράζον το PD-L1 με CPS < 10. Το θεραπευτικό σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab παραμένει ανοιχτό μόνο σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εκφράζον το PD-L1 με CPS ≥ 10. Τα άτομα, των οποίων οι όγκοι εκφράζον το PD-L1 με CPS < 10 που έχουν ήδη ενταχθεί στο σκέλος της μονοθεραπείας με pembrolizumab, μπορούν να συνεχίσουν την αγωγή. Η τυχαιοποίηση στα θεραπευτικά σκέλη της χημειοθεραπείας και της χημειοθεραπείας-pembrolizumab παραμένει ανοιχτή.

Καρκίνωμα Κεφαλής και Τραχήλου εκ Πλακωδών Κυττάρων

KEYNOTE-040: Ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-040, μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού HNSCC σε ασθενείς που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη για υποτροπιάζον ή μεταστατικό HNSCC ή μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη ως μέρος θεραπείας επαγωγής, ταυτόχρονης ή επικουρικής θεραπείας και οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για τοπική θεραπεία με πρόθεση για ίαση. Οι ασθενείς διαστρωματοποιήθηκαν με βάση την έκφραση του PD-L1 (TPS ≥ 50%), την κατάσταση HPV και την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=247) είτε μία από τις τρεις καθιερωμένες θεραπείες (n=248): μεθοτρεξάτη 40 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (n=64), ντοσεταξέλη 75 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (n=99) ή cetuximab με 400 mg/m² ως δόση εφόδου και κατόπιν 250 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (n=71). Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσους είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αγωγή με 3 ή περισσότερα σχήματα για υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό HNSCC. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 52 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες έως τους 24 μήνες.

Από τους 495 ασθενείς στην KEYNOTE-040, οι 129 (26 %) είχαν όγκους με έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 129 ασθενών περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 62 έτη (το 40 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 81 % ήταν άνδρες, το 78% ήταν Λευκοί, το 11 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 2 % ήταν Μαύροι ασθενείς. Το 23 % και 77 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντίστοιχα και το 19 % με HPV θετικούς όγκους. Ποσοστό εξήντα επτά τοις εκατό (67 %) των ασθενών ήταν σε στάδιο M1 και η πλειοψηφία ήταν σε Στάδιο IV (Στάδιο IV 32 %, Στάδιο IVa 14%, Στάδιο IVb 4 % και Στάδιο IVc 44%). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό (16 %) είχαν εξέλιξη της νόσου μετά από νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα και το 84 % είχε λάβει 1-2 προηγούμενα συστηματικά δοσολογικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS στον πληθυσμό ITT. Από την αρχική ανάλυση προέκυψε HR για την OS 0,82 (95 % CI: 0,67, 1,01) με μονομερή τιμή-p 0,0316. Η διάμεση OS ήταν 8,4 μήνες για το pembrolizumab σε σύγκριση με τους 7,1 μήνες για την καθιερωμένη θεραπεία. Ο πίνακας 23 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με TPS ≥ 50 %. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS, για τον πληθυσμό με TPS ≥ 50 % παρουσιάζεται στο Σχήμα 13.

Πίνακας 23: Αποτελεσματικότητα του pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με HNSCC με TPS ≥ 50 %, που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα στην KEYNOTE-040

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=64	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=65
OS		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	41 (64)	56 (86)
Σχετικός κίνδυνος [†] (95% CI)	0,53 (0,35, 0,81)	
Τιμή-p [‡]	0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
PFS[§]		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	52 (81)	58 (89)
Σχετικός κίνδυνος [†] (95% CI)	0,58 (0,39, 0,86)	
Τιμή-p [‡]	0,003	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Ποσοστό (%) σε 6 μήνες (95% CI)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[§]		
ORR% (95% CI)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
Τιμή-p [¶]	0,0009	
Πλήρης ανταπόκριση	5%	2%
Μερική ανταπόκριση	22%	8%
Σταθερή νόσος	23%	23%
Διάρκεια ανταπόκρισης^{§,#}		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Αριθμός (% [♭]) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	9 (66)	2 (50)

* Μεθοτρεξάτη, ντοσετάξελη ή cetuximab

† Σχετικός κίνδυνος (το pembrolizumab σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

‡ Μονομερής τιμή-p με βάση το log-rank test

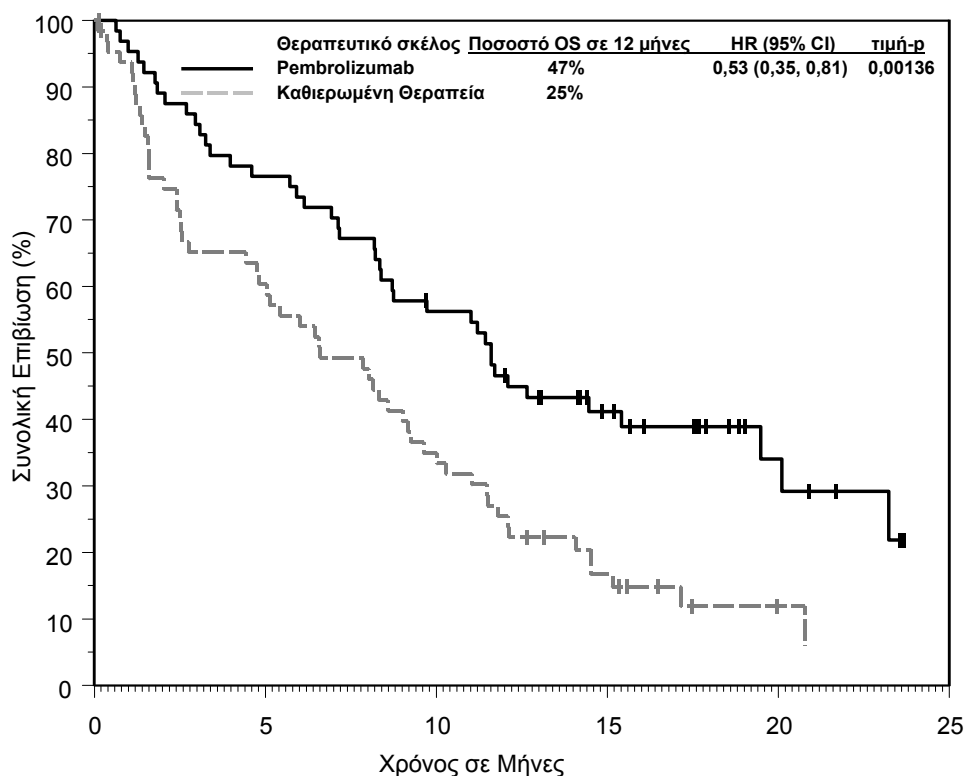
§ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

¶ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

♭ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Σχήμα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς της KEYNOTE-040 με έκφραση του PD-L1 (TPS ≥ 50 %)



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Καθιερωμένη Θεραπεία:	65	38	22	9	2	0

Καρκίνωμα των νεφρών

KEYNOTE-426: Ελεγχόμενη δοκιμή αγωγής συνδυασμού σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-426, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα δοκιμή που διεξάχθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) με διαυγοκυτταρικό στοιχείο, ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και σύμφωνα με τις κατηγορίες των ομάδων κινδύνου με βάση τη Διεθνή Κοινοπραξία της Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό RCC (IMDC). Η δοκιμή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση τις κατηγορίες κινδύνου (ευνοϊκή έναντι ενδιάμεσης έναντι πτωχής) και με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Δυτικής Ευρώπης έναντι του «Υπόλοιπου Κόσμου»). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- pembrolizumab 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος. Στους ασθενείς που είχαν ανοχή στο axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως για 2 διαδοχικούς θεραπευτικούς κύκλους (δηλ. 6 εβδομάδες) και δεν είχαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 2> σχετιζόμενη με τη θεραπεία από το axitinib και με αρτηριακή πίεση καλώς ελεγχόμενη σε ≤ 150/90 mm Hg, επιτράπηκε η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 7 mg δύο φορές ημερησίως. Η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 10 mg δύο φορές ημερησίως επιτράπηκε με τη χρήση των ίδιων κριτηρίων. Το axitinib θα μπορούσε να διακοπεί ή να μειωθεί στα 3 mg δύο φορές ημερησίως και επακόλουθα στα 2 mg δύο φορές ημερησίως προκειμένου να αντιμετωπιστεί η τοξικότητα.
- sunitinib 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες και κατόπιν διακοπή της θεραπείας για 2 εβδομάδες.

Η αγωγή με το pembrolizumab και το axitinib συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω τυφλής, ανεξάρτητης, κεντρικής αξιολόγησης (BICR) ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα επιβεβαιωμένη από τον ερευνητή ή για το pembrolizumab μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση του pembrolizumab και του axitinib επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κατά την ένταξη, μετά την τυχαιοποίηση την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 54 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες. Οι χημικοί και αιματολογικοί εργαστηριακοί έλεγχοι πραγματοποιούνταν σε κάθε κύκλο.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 861 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 26 έως 90), το 38 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 73 % ήταν άνδρες, το 79 % ήταν Λευκοί και το 16 % ήταν Ασιατικής καταγωγής. Το 80 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky (KPS) 90-100 και το 20 % με KPS 70-80. Η κατανομή των ασθενών με βάση τις κατηγορίες κινδύνου κατά IMDC ήταν 31 % ευνοϊκή, 56 % ενδιάμεση και 13 % πτωχή.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 13,2 μήνες (εύρος: 0,1 έως 21,5 μήνες). Ο πίνακας 24 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με βάση μία επιπρόσθετη περίοδο παρακολούθησης τεσσάρων μηνών παρουσιάζονται στα Σχήματα 14 και 15.

Πίνακας 24: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Αριθμός συμβάντων (%)	59 (14%)	97 (23%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)	Δεν επιτεύχθηκε (ΜΔ, ΜΔ)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,53 (0,38, 0,74)	
Τιμή-p [†]	0,00005	
PFS[‡]		
Αριθμός συμβάντων (%)	183 (42%)	213 (50%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,1 (12,6, 17,7)	11,0 (8,7, 12,5)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,69 (0,56, 0,84)	
Τιμή-p [†]	0,00012	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR [§] (95% CI)	59 (54, 64)	36 (31, 40)
Πλήρης ανταπόκριση	6%	2%
Μερική ανταπόκριση	53%	34%
Τιμή-p [¶]	< 0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,4+, 18,2+)	15,2 (1,1+, 15,4+)
Αριθμός (% [#]) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	161 (88%)	84 (81%)
Αριθμός (% [#]) ασθενών με διάρκεια ≥ 12 μήνες	58 (71%)	26 (62%)

* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log rank test

‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

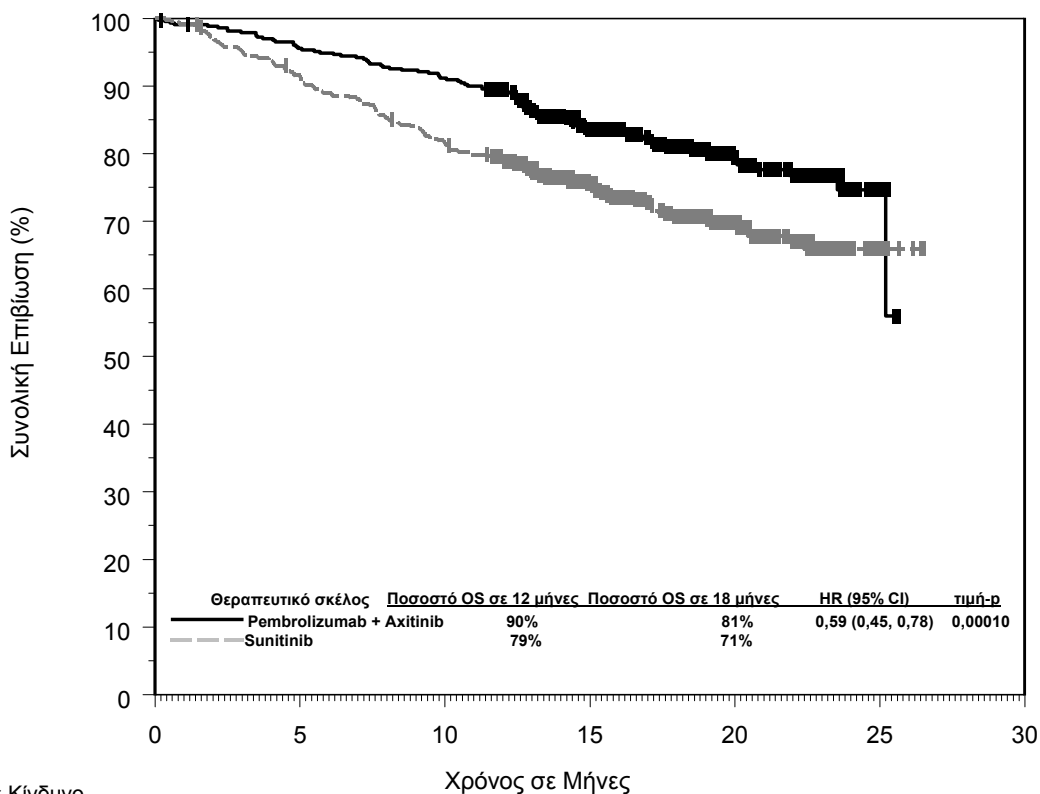
§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Με βάση τη διαστρωματοποιημένη, σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου κατά IMDC και τη γεωγραφική περιοχή, μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

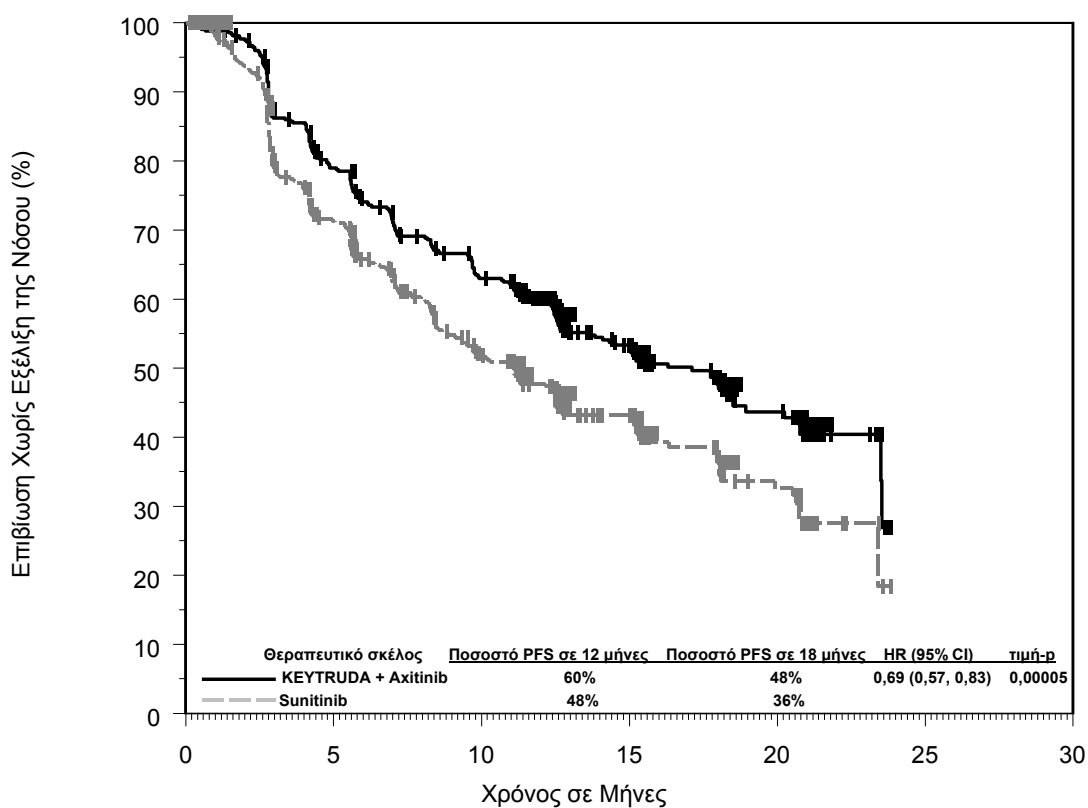
Σχήμα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)*



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες						
	0	5	10	15	20	25	30
Pembrolizumab + Axitinib ⁴³²	411	392	275	133	9	0	
Sunitinib:	429	389	346	230	111	6	0

*Η τιμή-p είναι ονομαστική. Δείτε τον Πίνακα 24 για την τιμή-p για επαγωγική δοκιμή (inferential test) της OS με βάση την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, όπου η στατιστική σημαντικότητα έχει επιτευχθεί.

Σχήμα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)*



Αριθμός σε Κίνδυνο						
KEYTRUDA + Axitinib:	432	324	247	145	51	0
Sunitinib:	429	277	175	90	32	0

*Η τιμή-p είναι ονομαστική. Δείτε τον Πίνακα 24 για την τιμή-p για επαγωγική δοκιμή (inferential test) της PFS με βάση την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, όπου η στατιστική σημαντικότητα έχει επιτευχθεί.

Διεξάχθηκαν αναλύσεις υποομάδων κατά την ένταξη στην KEYNOTE-426 σε ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 1 [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) έναντι του sunitinib: n=254 (59%)], με CPS < 1 [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) έναντι του sunitinib: n=158 (37%)] και σε ασθενείς με κατηγορίες κινδύνου σύμφωνα με την IMDC, ευνοϊκή [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=138 (32%) έναντι του sunitinib: n=131 (31%)], ενδιάμεση [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=238 (55%) έναντι του sunitinib: n=246 (57%)] και πτωχή [συνδυασμός pembrolizumab/axitinib: n=56 (13%) έναντι του sunitinib: n=52 (12%)]. Τα οφέλη της OS και της PFS παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως του επιπέδου έκφρασης του PD-L1. Η δοκιμή KEYNOTE-426 δεν είχε την ισχύ να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα στις ξεχωριστές υποομάδες. Ο Πίνακας 25 συνοψίζει τα σημεία αποτελεσματικότητας ανά κατηγορία κινδύνου κατά IMDC από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση.

Πίνακας 25: Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426 ανά Κατηγορία Κινδύνου κατά IMDC

Καταληκτικό Σημείο	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Ποσοστό OS στους 12 μήνες, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Ευνοϊκή	95,2 (89,6, 97,9)	93,8 (87,4, 97,0)	0,64 (0,24, 1,68)
Ενδιάμεση	92,1 (84,7, 96,0)	76,7 (70,6, 81,8)	0,53 (0,35, 0,82)
Πτωχή	70,3 (56,1, 80,7)	45,2 (30,0, 59,3)	0,43 (0,23, 0,81)
PFS	Διάρκειες τιμές (95% CI), μήνες		PFS HR (95% CI)
Ευνοϊκή	17,7 (15,2, ΜΔ)	12,7 (11,5, ΜΔ)	0,81 (0,53, 1,24)
Ενδιάμεση	14,5 (12,4, 18,0)	9,5 (8,0, 12,5)	0,70 (0,54, 0,91)
Πτωχή	4,9 (2,9, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,58 (0,35, 0,94)
Επιβεβαιωμένο ORR	% (95% CI)		Διαφορά ORR, % (95% CI)
Ευνοϊκή	66,7 (58,1, 74,5)	49,6 (40,8, 58,5)	17,0 (5,3, 28,4)
Ενδιάμεση	59,2 (52,7, 65,5)	33,7 (27,9, 40,0)	25,5 (16,7, 33,9)
Πτωχή	41,1 (28,1, 55,0)	9,6 (3,2, 21,0)	31,5 (15,7, 46,2)

ΜΔ = μη διαθέσιμο

Διεξάχθηκε μία επικαιροποιημένη ανάλυση της OS όταν οι ασθενείς είχαν μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 16,6 μηνών (εύρος: 0,1 έως 26,3 μήνες). Κατά τη χρονική στιγμή αυτής της ανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος στο σύνολο του πληθυσμού (95 % CI) ήταν 0,59 (0,45, 0,78) με 84/432 (19,4 %) συμβάντα στο σκέλος της συνδυαστικής αγωγής και 122/429 (28,4 %) συμβάντα στο σκέλος του sunitinib. Το ποσοστό της OS στους 12 μήνες ήταν 89,5 % (95 % CI 86,2, 92,1) για το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib και 78,8 % (95 % CI 74,7, 82,4) για το sunitinib. Το ποσοστό της OS στους 18 μήνες ήταν 81,0 % (95 % CI 76,7, 84,6) για το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib και 70,7 % (95 % CI 65,8, 75,1) για το sunitinib. Για την κατηγορία κινδύνου κατά IMDC, ο σχετικός κίνδυνος της OS για την ευνοϊκή ομάδα κινδύνου ήταν 0,94 (95 % CI 0,43, 2,07), για την ενδιάμεση ομάδα κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος της OS ήταν 0,52 (95 % CI 0,36, 0,75) και για την πτωχή ομάδα κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος της OS ήταν 0,50 (95 % CI 0,29, 0,87).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην KEYNOTE-051, χορηγήθηκε pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, σε 154 παιδιατρικούς ασθενείς (60 παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 12 ετών και 94 έφηβοι ηλικίας 12 ετών έως 18 ετών) με προχωρημένο μελάνωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1 ή λέμφωμα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το pembrolizumab για ένα διάμεσο των 3 δόσεων (εύρος 1-35 δόσεις), με 130 ασθενείς (84,4 %) να λαμβάνουν το pembrolizumab για 2 δόσεις ή περισσότερο. Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν με 28 τύπους όγκων με βάση την πρωταρχική διάγνωση. Οι πιο συχνοί τύποι όγκων με βάση τον ιστολογικό τύπο ήταν το λέμφωμα Hodgkin (11,7 %), το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (9,1 %), το νευροβλάστωμα (6,5 %), το οστεοσάρκωμα (6,5 %) και το μελάνωμα (5,2 %). Από τους 154 ασθενείς, οι 134 εντάχθηκαν με συμπαγείς όγκους, οι 18 με λέμφωμα Hodgkin και οι 2 με άλλα λεμφώματα. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και άλλα λεμφώματα, το ORR ήταν 5,9 %, κανένας ασθενής δεν είχε πλήρη ανταπόκριση και 8 ασθενείς (5,9 %) είχαν μερική ανταπόκριση. Στον πληθυσμό με λέμφωμα Hodgkin, το ORR ήταν 50,0 %, 2 ασθενείς (11,1 %) είχαν πλήρη ανταπόκριση και 7 ασθενείς (38,9 %) είχαν μερική ανταπόκριση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το pembrolizumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του pembrolizumab μελετήθηκε σε 2.993 ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ή καρκίνωμα, οι οποίοι έλαβαν δόσεις εύρους από 1 έως 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 2 έως 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Απορρόφηση

Το pembrolizumab χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο.

Κατανομή

Σε συνέπεια με μια περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, ο όγκος κατανομής του pembrolizumab σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μικρός (~6,0 l; CV: 20 %). Όπως είναι αναμενόμενο για ένα αντίσωμα, το pembrolizumab δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με έναν ειδικό τρόπο.

Βιομετασχηματισμός

Το pembrolizumab καταβολίζεται μέσω μη-ειδικών μονοπατιών. Ο μεταβολισμός δεν συμβάλλει στην κάθαρση του.

Αποβολή

Η κάθαρση (CL) του pembrolizumab είναι περίπου 23 % χαμηλότερη (γεωμετρικός μέσος όρος, 195 ml/ημέρα [CV %: 40 %]), μετά την επίτευξη της μέγιστης μεταβολής σε σταθεροποιημένη κατάσταση, σε σύγκριση με την πρώτη δόση (252 ml/ημέρα [CV %: 37 %]). Αυτή η μείωση της CL με το χρόνο, δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η τιμή του γεωμετρικού μέσου όρου (CV%) για τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής είναι 22 ημέρες (32 %) σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο pembrolizumab όπως εκφράζεται από την μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ή από το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) της συγκέντρωσης στο πλάσμα με το χρόνο, αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση εντός του εύρους δόσης για την αποτελεσματικότητα. Οι συγκεντρώσεις του pembrolizumab σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν στις 16 εβδομάδες επανειλημμένης χορήγησης της δόσης, με ένα δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες και η συστηματική συσσώρευση ήταν πολλαπλάσια κατά 2,1 φορές. Οι διάμεσες κατώτερες συγκεντρώσεις (C_{min}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 22 μg/ml σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 29 μg/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Η διάμεση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου στη σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε 3 εβδομάδες ($AUC_{0-3 \text{ εβδομάδες}}$) ήταν 794 μg·ημέρα/ml σε μια δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 1.053 μg·ημέρα/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Η παρατηρούμενη διάμεση τιμή της C_{min} στη σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από χορήγηση 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με cHL, ήταν έως 40 % υψηλότερη από ότι σε άλλους τύπους όγκων που αντιμετωπίστηκαν με την ίδια δοσολογία. Ωστόσο το εύρος των κατώτερων συγκεντρώσεων είναι παρόμοιο. Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στις διάμεσες τιμές της C_{max} μεταξύ του cHL και άλλων τύπων όγκων. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας στο cHL και σε άλλους τύπους όγκων, αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι επιδράσεις διαφόρων συµµεταβλητών στη φαρµακοκινητική του pembrolizumab αξιολογήθηκαν σε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν καµία κλινικά σηµαντική επίδραση στην κάθαρση του pembrolizumab: ηλικία, (εύρος 15-94 ετών), φύλο, φυλή, ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ήπια ηπατική δυσλειτουργία και φορτίο του όγκου. Η σχέση µεταξύ του σωματικού βάρους και της κάθαρσης υποστηρίζει τη χρήση είτε σταθερής δόσης είτε δόσης µε βάση το σωματικό βάρος ώστε να παρέχει επαρκή και παρόµοιο έλεγχο στην έκθεση. Οι συγκεντρώσεις του pembrolizumab µε δοσολογία 2 mg/kg κάθε 3 εβδοµάδες µε βάση το βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 έως 17 ετών), είναι συγκρίσιµες µε εκείνες στους ενήλικες στην ίδια δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του pembrolizumab αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση του pembrolizumab µεταξύ ασθενών µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ασθενών µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το pembrolizumab δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του pembrolizumab αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια ηπατική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται µε τη χρήση των Κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ για τον Καρκίνο για την ηπατική δυσλειτουργία) σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση του pembrolizumab µεταξύ ασθενών µε ήπια ηπατική δυσλειτουργία και µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το pembrolizumab δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε µέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια

Η ασφάλεια του pembrolizumab αξιολογήθηκε σε µελέτη τοξικότητας επαναλαµβανόµενης δόσης 1-µήνα και 6-µηνών σε πιθήκους *Cynomolgus* χορηγούµενο µε ενδοφλέβιες δόσεις των 6, 40 ή 200 mg/kg µία φορά την εβδοµάδα στη µελέτη του 1-µήνα και µία φορά κάθε δύο εβδοµάδες στη µελέτη των 6-µηνών, ακολουθούµενη από µια περίοδο 4-µηνών χωρίς χορήγηση θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήµατα τοξικολογικής σηµασίας και το επίπεδο µη παρατηρούµενης ανεπιθύµητης επίδρασης (NOAEL) και στις δύο µελέτες ήταν ≥ 200 mg/kg, το οποίο παρήγαγε έκθεση 19 και 94 φορές πολλαπλάσια της έκθεσης στους ανθρώπους σε δόσεις των 10 και των 2 mg/kg, αντιστοίχως. Το πολλαπλάσιο της έκθεσης µεταξύ του NOAEL και της δόσης των 200 mg στον άνθρωπο ήταν 74.

Δεν έχουν διεξαχθεί µελέτες αναπαραγωγής σε ζώα µε το pembrolizumab. Το µονοπάτι PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανεκτικότητας στο έµβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυµοσύνης. Παρεµπόδιση του σήµατος του PD-L1 σε µοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δειχθεί ότι διακόπτει την ανεκτικότητα στο έµβρυο και οδηγεί σε µια αύξηση της απώλειας του εµβρύου.

Δεν έχουν διεξαχθεί µελέτες γονιµότητας σε ζώα µε το pembrolizumab. Σε µελέτες τοξικότητας επαναλαµβανόµενης δόσης 1-µήνα και 6-µηνών σε πιθήκους, δεν υπήρξαν αξιοσηµείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων. Ωστόσο, πολλά ζώα σε αυτές τις µελέτες δεν ήταν σεξουαλικά ώριµα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
2 χρόνια.

Μετά από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 10 ml, με επικαλυμμένο γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο και με σφράγιση αλουμινίου με ένα πώμα χρώματος σκούρο μπλε, τύπου flip-off, που περιέχει 100 mg pembrolizumab.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφήστε το φιαλίδιο να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη).
- Πριν την αραιώση, το φιαλίδιο με το υγρό μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασίες 25°C ή χαμηλότερες) για έως 24 ώρες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές

έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.

- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 4 ml (100 mg) του πυκνού διαλύματος και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 0,25 ml (συνολικό περιεχόμενο ανά φιαλίδιο 4,25 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 4 ml του πυκνού διαλύματος. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγείστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1024/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ)

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την πρώτη κυκλοφορία του KEYTRUDA σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης των ασθενών και/ή αυτών που τους φροντίζουν όσον αφορά τα σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την πρόωμη αναγνώριση/ταυτοποίηση των πιθανών σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (irARs).

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το KEYTRUDA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/εκείνοι που τους φροντίζουν, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το KEYTRUDA έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το εκπαιδευτικό υλικό για τον Ασθενή.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή θα πρέπει να περιέχει:

- Το Φυλλάδιο με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή
- Την Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή

Το φυλλάδιο με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή και η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή θα περιέχουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή των κύριων σημείων ή συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (irARs) και της σπουδαιότητας της ενημέρωσης του θεράποντα γιατρού τους αμέσως, εάν τα συμπτώματα εμφανιστούν
- Τη σημασία του να μην προσπαθήσει κάποιος να αντιμετωπίσει μόνος του οποιαδήποτε συμπτώματα χωρίς να συμβουλευτεί πρώτα τον επαγγελματία υγείας
- Τη σημασία του να έχει πάντα κάποιος μαζί του, την Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή για να την επιδείξει σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, πέρα από εκείνον που συνταγογραφεί το φάρμακο (π.χ. επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης επείγουσών πρώτων βοηθειών).

Η Κάρτα υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφερθούν αμέσως στον γιατρό/νοσοκόμο. Περιέχει επίσης την προτροπή να αναφέρονται τα στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντα γιατρού και να προειδοποιούνται άλλοι γιατροί ότι ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με KEYTRUDA.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
1. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης για την μελέτη P087, Μία Φάσης II Κλινική Δοκιμή του MK-3475 (Pembrolizumab) σε Άτομα με Υποτροπιάζον ή Ανθεκτικό (R/R) Κλασικό Λέμφωμα Hodgkin (cHL) – Τελική Αναφορά Μελέτης	3Q 2021
2. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης για την μελέτη P204: Μία Φάσης III, Τυχαιοποιημένη, Ανοιχτού σχεδιασμού, Κλινική Δοκιμή για τη Σύγκριση του Pembrolizumab με την Μπρεντουξιμάβη Βεδοτίνη σε Άτομα με Υποτροπιάζον ή Ανθεκτικό Κλασικό Λέμφωμα Hodgkin – Τελική Αναφορά Μελέτης	2Q 2021
3. Η αξία των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του pembrolizumab θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, ειδικά: Επιπρόσθετοι βιοδείκτες, άλλοι από την κατάσταση της έκφρασης του PD-L1 με Ανοσοϊστοχημεία (IHC) (π.χ. PD-L2, υπογραφή RNA κλπ.) που μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab θα πρέπει να ερευνηθούν μαζί με περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με το πρότυπο έκφρασης του PD-L1 που θα ληφθούν από τις μελέτες σε εξέλιξη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) (P001, P010, P024 και P042) και από τις μελέτες για το καρκίνωμα του ουροθηλίου (KN045, KN052), από τη μελέτη για το HNSCC (KN040) και από την μελέτη της επικουρικής θεραπείας για μελάνωμα Σταδίου II που έχει εξαιρεθεί (KN716):	2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024
<ul style="list-style-type: none"> • Γονιδιωματικές αναλύσεις με τη χρήση προσδιορισμού αλληλουχίας όλων των εξονίων (whole exome sequencing) ή/και αλληλουχίας RNA (π.χ. Nanostring RNA γονιδιακή υπογραφή) • Ανοσοϊστοχημική (IHC) χρώση PD-L2 • Δεδομένα RNA και του πρωτεομικού προφίλ στον ορό (proteomic serum profiling) 	
4. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα παρέχει την αναφορά της μελέτης για την μελέτη P361: Μία Φάσης III Τυχαιοποιημένη, Ελεγχόμενη Κλινική Δοκιμή του Pembrolizumab με ή χωρίς Συνδυαστική Χημειοθεραπεία με Βάση την Πλατίνα έναντι της Χημειοθεραπείας σε Άτομα με Προχωρημένο ή Μεταστατικό Καρκίνωμα του Ουροθηλίου–Αναφορά Μελέτης	2Q 2020
5. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης με τα δεδομένα της RFS/DMFS και της OS για την μελέτη KN054: Μία Κλινική Δοκιμή Φάσης III του Pembrolizumab (MK-3475) σε Άτομα με υψηλού κινδύνου Σταδίου III μελάνωμα, το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί – Τελική Αναφορά Μελέτης	4Q 2023

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
6. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης για την μελέτη P407: Μία Τυχαιοποιημένη, Διπλά-Τυφλή, Φάσης ΙΙΙ, Μελέτη Χημειοθεραπείας με Καρβοπλατίνη – Πακλιταξέλη/Πακλιταξέλη Συνδεδεμένη με Λευκωματίνη υπό μορφή Νανοσωματιδίων με ή χωρίς Pembrolizumab (MK-3475) ως Πρώτης Γραμμής Αγωγή σε Άτομα με Μεταστατικό, Πλακώδη Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα – Τελική Αναφορά Μελέτης	3Q 2021
7. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης για τη μελέτη P426: Μία Φάσης ΙΙΙ, Τυχαιοποιημένη, Ανοιχτού Σχεδιασμού Μελέτη για την Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας και της Ασφάλειας του Pembrolizumab (MK-3475) σε συνδυασμό με το Axitinib έναντι της Μονοθεραπείας με Sunitinib ως Αγωγή Πρώτης Γραμμής σε Τοπικά Προχωρημένο ή Μεταστατικό Καρκίνωμα των Νεφρών (mRCC)	1Q 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KEYTRUDA 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
pembrolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg pembrolizumab. Μετά την ανασύσταση, 1 ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Τα φιαλίδια στα οποία έγινε ανασύσταση και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης στους οποίους έγινε η αραίωση, μπορούν να φυλάσσονται αθροιστικά για χρονικό διάστημα έως και 96 ώρες μέσα σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1024/001 (1 φιαλίδιο)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΚΕΥTRUDA 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
pembrolizumab
Ενδοφλέβια χρήση
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για έως και 96 ώρες μέσα σε ψυγείο (2°C – 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην Καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1024/002 (1 φιαλίδιο)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΚΕΥTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
pembrolizumab
100 mg/4 ml
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KEYTRUDA 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση pembrolizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να φυλάξετε την Κάρτα Προειδοποίησης μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA
3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του

Το KEYTRUDA περιέχει τη δραστική ουσία pembrolizumab, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Το KEYTRUDA δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το KEYTRUDA χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός είδους καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα
- ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται κλασικό λέμφωμα Hodgkin
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος της ουροδόχου κύστης (καρκίνωμα του ουροθηλίου)
- ενός είδους καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου που ονομάζεται καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα
- ενός είδους καρκίνου του νεφρού που ονομάζεται καρκίνωμα των νεφρών.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA όταν ο καρκίνος τους έχει εξαπλωθεί ή όταν δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA, αφού υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του μελανώματος, ώστε να αποτρέψουν την επανεμφάνιση του καρκίνου τους (επικουρική θεραπεία).

Το KEYTRUDA μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αυτών φαρμάκων. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA

Δεν θα πρέπει να σας δοθεί το KEYTRUDA:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο pembrolizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν λάβετε το KEYTRUDA.

Πριν πάρετε το KEYTRUDA, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε πνευμονία ή φλεγμονή στους πνεύμονες σας (που ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- είχατε λάβει προηγουμένως ipilimumab, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του μελανώματος, και εμφανίσατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αυτού του φαρμάκου
- είχατε μια αλλεργική αντίδραση σε άλλες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα
- έχετε ή είχατε χρόνια ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) ή το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ηπατική βλάβη
- έχετε νεφρική βλάβη
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής)

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, μπορεί ορισμένες φορές να γίνουν απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα. Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις, καλέστε ή δείτε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να εμποδίσει την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και για να μειώσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την επόμενη δόση του KEYTRUDA ή να σας σταματήσει τη θεραπεία με το KEYTRUDA.

- φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, πόνο στο θώρακα ή βήχα
- φλεγμονή των εντέρων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει διάρροια ή περισσότερες κινήσεις του εντέρου από ότι συνήθως, μαύρα, σε μορφή πίσσας, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννα, σοβαρός πόνος στο στομάχι ή ευαισθησία, ναυτία, έμετος
- φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό
- φλεγμονή των νεφρών, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων σας
- φλεγμονή των ορμονικών αδένων (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, της υπόφυσης και των επινεφριδίων), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ταχύ καρδιακό παλμό, απώλεια βάρους, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση σωματικού βάρους, τριχόπτωση, αίσθηση ψυχρού,

- δυσκοιλιότητα, βαθύτερη φωνή, πόνοι στους μύες, ζάλη ή λιποθυμία, πονοκέφαλοι που δεν θα υποχωρήσουν ή ασυνήθιστος πονοκέφαλος
- διαβήτης τύπου 1, ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση ή απώλεια βάρους
 - φλεγμονή στα μάτια, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην όραση
 - φλεγμονή στους μύες, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μυϊκό πόνο ή αδυναμία
 - φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, ανώμαλο καρδιακό παλμό, αίσθημα κόπωσης ή πόνο στο θώρακα
 - φλεγμονή στο πάγκρεας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πόνο στην κοιλιά, ναυτία και έμετο
 - φλεγμονή του δέρματος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων
 - σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια ή/και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση)
 - φλεγμονή του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σύγχυση, πυρετό, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)
 - αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, κνησμό ή εξάνθημα, ζάλη ή πυρετό

Επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) σε ανθρώπους που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής). Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Μπορεί να εμφανιστούν εάν είχατε υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτό το είδος της μεταμόσχευσης ή εάν υποβληθείτε στο μέλλον. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, φλεγμονή στο ήπαρ, πόνο στην κοιλιά ή διάρροια.

Παιδιά και έφηβοι

Το KEYTRUDA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και KEYTRUDA

Ενημερώστε τον γιατρό σας

- Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να κάνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα πιο αδύναμο. Παραδείγματα αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του KEYTRUDA. Ωστόσο μόλις λάβετε τη θεραπεία του KEYTRUDA, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε με το KEYTRUDA. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί επίσης να σας δοθούν πριν λάβετε το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, για την πρόληψη και/ή αντιμετώπιση της ναυτίας, του έμετου και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.
- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το KEYTRUDA εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας, σας το συστήσει συγκεκριμένα.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Το KEYTRUDA μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή το θάνατο στο αγέννητο μωρό σας.
- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε τη θεραπεία του KEYTRUDA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Θηλασμός

- Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Μην θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε το KEYTRUDA.
- Δεν είναι γνωστό εάν το KEYTRUDA περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας δοθεί το KEYTRUDA, εκτός εάν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά. Το αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του KEYTRUDA. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA

Το KEYTRUDA θα σας δοθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

- Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας, θα σας δώσει το KEYTRUDA μέσω έγχυσης στη φλέβα σας (ενδοφλεβίως, IV) για περίπου 30 λεπτά.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Εάν χάσετε μια συνεδρία για τη λήψη του KEYTRUDA

- Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση του φαρμάκου σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το KEYTRUDA

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το KEYTRUDA, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στη Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή που σας έχει δοθεί από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης και να την παρουσιάσετε στον σύντροφο σας ή σε όσους σας φροντίζουν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δείτε την παράγραφο 2.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το pembrolizumab μόνο:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- κνησμός, δερματικό εξάνθημα
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος άρθρωσης
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία), μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (λεμφοκύτταρα)
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- υπερδραστηριότητα του θυρεοειδούς, έξαψη
- μειωμένο νάτριο, κάλιο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, έλλειψη ενέργειας, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, ξηρό, κνησμάδες δέρμα, τριχόπτωση, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια, πόνος της άρθρωσης με οίδημα
- ρίγη, ασθένεια τύπου γρίπης
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, αυξημένο ασβέστιο στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα και ηωσινόφιλα)
- μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια και/ή τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- διαβήτη τύπου 1
- επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- φλεγμονή του ήπατος
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, φλεγμονή του δέρματος, αλλαγή χρώματος τριχών, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- φλεγμονή των νεφρών

- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- φλεγμονώδης αντίδραση κατά των αιμοπεταλίων ή των ερυθροκυττάρων, αίσθημα αδυναμίας, λιποθυμική τάση, δύσπνοια ή εάν το δέρμα σας δείχνει χλωμό (σημεία χαμηλού επιπέδου των ερυθροκυττάρων, πιθανόν λόγω ενός τύπου αναιμίας που ονομάζεται αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς), μια κατάσταση που ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις, τα οποία ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση των άκρων, μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, η οποία ενδέχεται να εκδηλώνεται με ακαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, πυρετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, ναυτία ή έμετο (μηνιγγίτιδα), φλεγμονή στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως σύγχυση, πυρετός, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή του καρδιακού μύ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα
- οπή στο λεπτό έντερο
- ευαίσθητα κόκκινα εξογκώματα κάτω από το δέρμα
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens Johnson)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- ζάλη, πονοκέφαλος, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός, τριχόπτωση
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος της άρθρωσης
- ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) με πυρετό
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- προβλήματα του θυρεοειδούς
- μειωμένο κάλιο, νάτριο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος

- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος της άρθρωσης με οίδημα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- φλεγμονή των νεφρών, οξεία νεφρική βλάβη
- ρίγη, ασθένεια τύπου γρίπης
- αυξημένο ασβέστιο στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- διαβήτης τύπου 1
- επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, φλεγμονή του δέρματος, αλλαγή χρώματος τριχών, ξηρό, κνησμώδες δέρμα, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο, αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- προβλήματα του θυρεοειδούς
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- υπέρταση
- δύσπνοια, βήχας, βράγχος φωνής (βράχνιασμα)
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- φουσκάλες ή εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών, δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος της άρθρωσης ή μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- μειωμένο κάλιο, νάτριο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, έλλειψη ενέργειας, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός

- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή, φλεγμονή του δέρματος, ξηρό, κνησμώδες δέρμα, τριχόπτωση
- φλεγμονή του ήπατος
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος της άρθρωσης ή μυϊκός πόνος με οίδημα, φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- οξεία νεφρική βλάβη, φλεγμονή των νεφρών
- οίδημα, ασθένεια τύπου γρίπης, ρίγη
- αυξημένο ασβέστιο στο αίμα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα και ηωσινοφίλα)
- διαβήτης τύπου 1
- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα
- φλεγμονή του καρδιακού μύ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- αλλαγή χρώματος τριχών, πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο συνολικός χρόνος φύλαξης των 96 ωρών από την ανασύσταση, μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KEYTRUDA

Η δραστική ουσία είναι το pembrolizumab. Ένα φιαλίδιο περιέχει 50 mg του pembrolizumab.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg του pembrolizumab.

Τα άλλα συστατικά είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, η σακχαρόζη και το πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του KEYTRUDA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το KEYTRUDA είναι μία λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις.

Είναι διαθέσιμο σε κουτιά που περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παραγωγός

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνον σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση

- Πριν την ανασύσταση, το φιαλίδιο της λυόφιλης κόνεως μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (θερμοκρασίες στους 25°C ή χαμηλότερη) για μέχρι και 24 ώρες.
- Προσθέστε υπό άσηπτες συνθήκες 2,3 ml ενέσιμου ύδατος ώστε να προκύψει ένα διάλυμα του KEYTRUDA, των 25 mg/ml (pH 5,2-5,8). Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 10 mg (0,4 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 50 mg του KEYTRUDA ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.
- Για την αποφυγή του σχηματισμού αφρού, εισάγετε το ύδωρ κατά μήκος των τοιχωμάτων του φιαλιδίου και όχι απευθείας πάνω στην λυόφιλη σκόνη.
- Αναδεύετε αργά το φιαλίδιο ώστε να επιτραπεί η ανασύσταση της λυόφιλης κόνεως. Αφήνετε να περάσουν 5 λεπτά ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν KEYTRUDA είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 2 ml (50 mg) του KEYTRUDA και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5 %), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο συνολικός χρόνος φύλαξης των 96 ωρών από την ανασύσταση, μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιαδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγείστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο Οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση pembrolizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να φυλάξετε την Κάρτα Προειδοποίησης μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA
3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του

Το KEYTRUDA περιέχει τη δραστική ουσία pembrolizumab, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Το KEYTRUDA δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το KEYTRUDA χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός είδους καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα
- ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται κλασικό λέμφωμα Hodgkin
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος της ουροδόχου κύστης (καρκίνωμα του ουροθηλίου)
- ενός είδους καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου που ονομάζεται καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα
- ενός είδους καρκίνου του νεφρού που ονομάζεται καρκίνωμα των νεφρών.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA όταν ο καρκίνος τους έχει εξαπλωθεί ή όταν δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA, αφού υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του μελανώματος, ώστε να αποτρέψουν την επανεμφάνιση του καρκίνου τους (επικουρική θεραπεία).

Το KEYTRUDA μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αυτών φαρμάκων. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA

Δεν θα πρέπει να σας δοθεί το KEYTRUDA:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο pembrolizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν λάβετε το KEYTRUDA.

Πριν πάρετε το KEYTRUDA, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε πνευμονία ή φλεγμονή στους πνεύμονες σας (που ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- είχατε λάβει προηγουμένως ipilimumab, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του μελανώματος, και εμφανίσατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αυτού του φαρμάκου
- είχατε μια αλλεργική αντίδραση σε άλλες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα
- έχετε ή είχατε χρόνια ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) ή το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ηπατική βλάβη
- έχετε νεφρική βλάβη
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής)

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, μπορεί ορισμένες φορές να γίνουν απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα. Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις, καλέστε ή δείτε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να εμποδίσει την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και για να μειώσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την επόμενη δόση του KEYTRUDA ή να σας σταματήσει τη θεραπεία με το KEYTRUDA.

- φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, πόνο στο θώρακα ή βήχα
- φλεγμονή των εντέρων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει διάρροια ή περισσότερες κινήσεις του εντέρου από ότι συνήθως, μαύρα, σε μορφή πίσσας, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννα, σοβαρός πόνος στο στομάχι ή ευαισθησία, ναυτία, έμετος
- φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό
- φλεγμονή των νεφρών, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων σας
- φλεγμονή των ορμονικών αδένων (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, της υπόφυσης και των επινεφριδίων), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ταχύ καρδιακό παλμό, απώλεια βάρους, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση σωματικού βάρους, τριχόπτωση, αίσθηση ψυχρού, δυσκοιλιότητα, βαθύτερη φωνή, πόνοι στους μύες, ζάλη ή λιποθυμία, πονοκέφαλοι που δεν θα υποχωρήσουν ή ασυνήθιστος πονοκέφαλος

- διαβήτη τύπου 1, ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση ή απώλεια βάρους
- φλεγμονή στα μάτια, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην όραση
- φλεγμονή στους μύες, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μυϊκό πόνο ή αδυναμία
- φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, ανώμαλο καρδιακό παλμό, αίσθημα κόπωσης ή πόνο στο θώρακα
- φλεγμονή στο πάγκρεας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πόνο στην κοιλιά, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του δέρματος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων
- σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια ή/και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση)
- φλεγμονή του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σύγχυση, πυρετό, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)
- αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, κνησμό ή εξάνθημα, ζάλη ή πυρετό

Επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) σε ανθρώπους που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής). Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Μπορεί να εμφανιστούν εάν είχατε υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτό το είδος της μεταμόσχευσης ή εάν υποβληθείτε στο μέλλον. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, φλεγμονή στο ήπαρ, πόνο στην κοιλιά ή διάρροια.

Παιδιά και έφηβοι

Το KEYTRUDA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και KEYTRUDA

Ενημερώστε τον γιατρό σας

- Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να κάνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα πιο αδύναμο. Παραδείγματα αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του KEYTRUDA. Ωστόσο μόλις λάβετε τη θεραπεία του KEYTRUDA, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε με το KEYTRUDA. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί επίσης να σας δοθούν πριν λάβετε το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, για την πρόληψη και/ή αντιμετώπιση της ναυτίας, του έμετου και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.
- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το KEYTRUDA εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας, σας το συστήσει συγκεκριμένα.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Το KEYTRUDA μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή το θάνατο στο αγέννητο μωρό σας.
- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε τη θεραπεία του KEYTRUDA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Θηλασμός

- Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Μην θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε το KEYTRUDA.

- Δεν είναι γνωστό εάν το KEYTRUDA περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας δοθεί το KEYTRUDA, εκτός εάν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά. Το αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του KEYTRUDA. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA

Το KEYTRUDA θα σας δοθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

- Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας, θα σας δώσει το KEYTRUDA μέσω έγχυσης στη φλέβα σας (ενδοφλεβίως, IV) για περίπου 30 λεπτά.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Εάν χάσετε μια συνεδρία για τη λήψη του KEYTRUDA

- Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση του φαρμάκου σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το KEYTRUDA

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το KEYTRUDA, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στη Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενή που σας έχει δοθεί από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης και να την παρουσιάσετε στον σύντροφο σας ή σε όσους σας φροντίζουν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δείτε την παράγραφο 2.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το pembrolizumab μόνο:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- κνησμός, δερματικό εξάνθημα
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος άρθρωσης
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία), μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (λεμφοκύτταρα)
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- υπερδραστικότητα του θυρεοειδούς, έξαψη
- μειωμένο νάτριο, κάλιο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, έλλειψη ενέργειας, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, ξηρό, κνησμώδες δέρμα, τριχόπτωση, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια, πόνος της άρθρωσης με οίδημα
- ρίγη, ασθένεια τύπου γρίπης
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, αυξημένο ασβέστιο στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα, και ηωσινόφιλα)
- μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια και/ή τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- διαβήτη τύπου 1
- επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- φλεγμονή του ήπατος
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, φλεγμονή του δέρματος, αλλαγή χρώματος τριχών, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- φλεγμονή των νεφρών
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- φλεγμονώδης αντίδραση κατά των αιμοπεταλίων ή των ερυθροκυττάρων, αίσθημα αδυναμίας, λιποθυμική τάση, δύσπνοια ή εάν το δέρμα σας δείχνει χλωμό (σημεία χαμηλού επιπέδου των ερυθροκυττάρων, πιθανόν λόγω ενός τύπου αναιμίας που ονομάζεται αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς), μια κατάσταση που ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις, τα οποία ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση των άκρων, μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, η οποία ενδέχεται να εκδηλώνεται με ακαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, πυρετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, ναυτία ή έμετο (μηνιγγίτιδα), φλεγμονή στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να

εκδηλωθεί ως σύγχυση, πυρετός, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)

- φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα
- οπή στο λεπτό έντερο
- ευαίσθητα κόκκινα εξογκώματα κάτω από το δέρμα
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens Johnson)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- ζάλη, πονοκέφαλος, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός, τριχόπτωση
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος της άρθρωσης
- ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) με πυρετό
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- προβλήματα του θυρεοειδούς
- μειωμένο κάλιο, νάτριο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος της άρθρωσης με οίδημα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- φλεγμονή των νεφρών, οξεία νεφρική βλάβη
- ρίγη, ασθένεια τύπου γρίπης
- αυξημένο ασβέστιο στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- διαβήτης τύπου 1
- επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, φλεγμονή του δέρματος, αλλαγή χρώματος τριχών, ξηρό, κνησμώδες δέρμα, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο, αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- προβλήματα του θυρεοειδούς
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- υπέρταση
- δύσπνοια, βήχας, βράγχος φωνής (βράγχιασμα)
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- φουσκάλες ή εξάνθημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών, δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος της άρθρωσης ή μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς, μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- μειωμένο κάλιο, νάτριο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, έλλειψη ενέργειας, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή, φλεγμονή του δέρματος, ξηρό, κνησμώδες δέρμα, τριχόπτωση
- φλεγμονή του ήπατος
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος της άρθρωσης ή μυϊκός πόνος με οίδημα, φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- οξεία νεφρική βλάβη, φλεγμονή των νεφρών

- οίδημα, ασθένεια τύπου γρίπης, ρίγη
- αυξημένο ασβέστιο στο αίμα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα)
- διαβήτης τύπου 1
- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα
- φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- αλλαγή χρώματος τριχών, πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KEYTRUDA

Η δραστική ουσία είναι το pembrolizumab.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg pembrolizumab.

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

Τα άλλα συστατικά είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, η σακχαρόζη, το πολυσορβικό 80 και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του KEYTRUDA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το KEYTRUDA είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8.

Είναι διαθέσιμο σε κουτιά που περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παραγωγός

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνον σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφήστε το φιαλίδιο να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη).
- Πριν την αραίωση, το φιαλίδιο με το υγρό μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασίες 25°C ή χαμηλότερες) για έως 24 ώρες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 4 ml (100 mg) του πυκνού διαλύματος και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5 %), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 0,25 ml (συνολικό περιεχόμενο ανά φιαλίδιο 4,25 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 4 ml του πυκνού διαλύματος. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγείστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.