

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju.

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 4 ml koncentrata sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba.

Pembrolizumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje se veže na receptor programirane ćelijske smrti-1 (engl. *programmed cell death-1*, PD-1) (izotip IgG4/kapa sa promjenom u redoslijedu sekvence za stabilizaciju u Fc regiji) proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Za popis svih pomoćnih supstanci, vidi dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan, bezbojan do blijedo žuti rastvor (pH 5,2 - 5,8).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Melanom

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje uznapredovalog (koji se ne može hirurški odstraniti ili metastatskog) melanoma kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za adjuvantno liječenje melanoma stadija IIB, IIC ili III kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina koji su podvrgnuti potpunoj resekciji (vidi dio 5.1).

##### Karcinom pluća nemalih ćelija (engl. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC)

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za adjuvantno liječenje karcinoma pluća nemalih ćelija kod odraslih koji su izloženi visokom riziku od recidiva nakon potpune resekcije i hemoterapije zasnovane na platini (za kriterije za odabir bolesnika vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog karcinoma pluća nemalih ćelija kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 uz udio tumorskih ćelija sa ekspresijom (engl. *tumour proportion score*, TPS)  $\geq 50\%$  i koji nisu pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK.

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa pemetreksedom i hemoterapijom koja sadrži platinu indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog neskvamoznog karcinoma pluća nemalih ćelija kod odraslih čiji tumori nisu pozitivni na mutacije gena EGFR ili ALK.

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog skvamoznog karcinoma pluća nemalih ćelija kod odraslih.

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma pluća nemalih ćelija kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$  i koji su prethodno primili najmanje jedan hemoterapijski protokol. Bolesnici pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK trebaju također primiti ciljanu terapiju prije nego što prime lijek KEYTRUDA.

### Klasični Hodgkinov limfom (kHL)

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 ili više godina sa relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom kod kojih je autologna transplantacija matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT) bila neuspješna ili koji su prethodno primili najmanje dvije terapije ako nisu pogodni za ASCT.

### Urotelni karcinom

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma kod odraslih bolesnika koji su prethodno primili hemoterapiju koja sadrži platinu (vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma kod odraslih bolesnika koji nisu pogodni za hemoterapiju koja sadrži cisplatin i čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa kombinovanim pozitivnim rezultatom (engl. *Combined positive score*, CPS)  $\geq 10$  (vidi dio 5.1).

### Karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata (engl. *Head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC)

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija ili u kombinaciji sa hemoterapijom koja sadrži platinu i 5-fluorouracil (5-FU) indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog ili neresektabilnog rekurentnog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 1$  (vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje rekurentnog ili metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspiriraju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  i čija bolest progredira tokom ili nakon hemoterapije koja sadrži platinu (vidi dio 5.1).

### Karcinom bubrežnih ćelija (engl. *renal cell carcinoma*, RCC)

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa aksitinibom indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija kod odraslih (vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa lenvatinibom indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija kod odraslih (vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika sa karcinomom bubrežnih ćelija kod povećanog rizika od recidiva nakon nefrektomije ili nakon nefrektomije i resekcije metastatskih lezija (za kriterije za odabir bolesnika vidi dio 5.1).

Karcinomi sa visokom mikrosatelitnom nestabilnošću (engl. *microsatellite instability high*, MSI-H) ili sa nedostatkom mehanizma popravke pogrešno sparenih baza DNK (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR)

### Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC)

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje MSI-H ili dMMR kolorektalnog karcinoma kod odraslih bolesnika u sljedećim fazama liječenja:

- za prvu liniju liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma;
- za liječenje neresektabilnog ili metastatskog kolorektalnog karcinoma nakon prethodne kombinovane terapije zasnovane na fluoropirimidinu.

### Drugi karcinomi osim kolorektalnog karcinoma

Lijek KEYTRUDA je kao monoterapija indiciran za liječenje sljedećih MSI-H ili dMMR tumora kod odraslih:

- uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija kod bolesnica koje su doživjele progresiju bolesti tokom ili nakon prethodnog liječenja terapijom koja je sadržavala platinu u bilo kojoj fazi liječenja i koje nisu kandidati za kurativni hirurški zahvat ili radioterapiju;
- neresektabilnog ili metastatskog karcinoma želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova kod bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti tokom ili nakon najmanje jedne prethodne terapije.

### Karcinom jednjaka

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemoterapijom zasnovanoj na platini i fluoropirimidinu indiciran za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog karcinoma jednjaka kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspresiraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$  (vidi dio 5.1).

### Trostruko negativan karcinom dojke (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemoterapijom za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje nakon hirurškog zahvata, indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili ranim trostruko negativnim rakom dojke sa visokim rizikom od recidiva (vidi dio 5.1).

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemoterapijom indiciran za liječenje lokalno recidivirajućeg neresektabilnog ili metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspresiraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$  i koji prethodno nisu primili hemoterapiju za metastatsku bolest (vidi dio 5.1).

### Karcinom endometrija (engl. *endometrial carcinoma*, EC)

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa lenvatinibom indiciran za liječenje uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija kod odraslih bolesnica koje su doživjele progresiju bolesti tokom ili nakon prethodnog liječenja terapijom koja je sadržavala platinu u bilo kojoj fazi liječenja i koje nisu kandidati za kurativni hirurški zahvat ili radioterapiju.

### Rak grlića maternice

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemoterapijom i bevacizumabom ili bez njega indiciran za liječenje perzistentnog, rekurentnog ili metastatskog raka grlića maternice kod odraslih bolesnica čiji tumori ekspresiraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 1$ .

### Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa trastuzumabom i hemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu indiciran za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-pozitivnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspresiraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 1$ .

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu indiciran za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-negativnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja kod odraslih bolesnika čiji tumori ekspresiraju PD-L1 sa CPS-om  $\geq 1$  (vidi dio 5.1).

### Karcinom žučnog mjehura i vodova (engl. *biliary tract carcinoma*, BTC)

Lijek KEYTRUDA je u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom indiciran za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog karcinoma žučnog mjehura i vodova kod odraslih bolesnika.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju moraju započeti i nadzirati ljekari specijalisti sa iskustvom u liječenju raka.

### Testiranje na PD-L1

Ako je tako navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom KEYTRUDA koji se zasniva na tumorskoj ekspresiji PD-L1 mora se potvrditi validiranim testom (vidi dijelove 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).

### Testiranje na MSI/MMR

Ako je tako navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom KEYTRUDA koji se zasniva na tumorskom statusu MSI-H/dMMR se mora potvrditi validiranim testom (vidi dijelove 4.1 i 5.1).

### Doziranje

Preporučena doza lijeka KEYTRUDA kod odraslih bolesnika je 200 mg svake 3 sedmice ili 400 mg svakih 6 sedmica, a primijenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Preporučena doza lijeka KEYTRUDA u monoterapiji kod pedijatrijskih bolesnika sa kHL-om u dobi od 3 ili više godina ili bolesnika sa melanomom u dobi od 12 ili više godina je 2 mg/kg tjelesne težine (TT) (do najviše 200 mg) svake 3 sedmice, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Kod primjene u kombinaciji sa drugim lijekovima, vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za istovremeno primijenjene lijekove.

Bolesnike treba liječiti lijekom KEYTRUDA do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (te do maksimalnog trajanja liječenja ako je navedeno za određenu indikaciju). Primijećeni su atipični odgovori (tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili nastanak novih malih lezija unutar prvih nekoliko mjeseci, nakon čega je uslijedilo smanjenje tumora). Preporučuje se nastavak liječenja kod klinički stabilnih bolesnika koji pokazuju početne znakove progresije bolesti, dok se progresija bolesti ne potvrdi.

Za adjuvantno liječenje melanoma, NSCLC-a ili RCC-a lijek KEYTRUDA treba primjenjivati do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tokom najviše godinu dana.

Za neoadjuvantno i adjuvantno liječenje TNBC-a bolesnici najprije trebaju primati neoadjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u kombinaciji sa hemoterapijom, i to 8 doza od 200 mg svake 3 sedmice ili 4 doze od 400 mg svakih 6 sedmica, odnosno do progresije bolesti koja isključuje definitivni hirurški zahvat ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, a zatim trebaju primati adjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u monoterapiji, i to 9 doza od 200 mg svake 3 sedmice ili 5 doza od 400 mg svakih 6 sedmica, odnosno do recidiva bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici kod kojih dođe do progresije bolesti koja isključuje definitivni hirurški zahvat ili do neprihvatljive toksičnosti povezane sa lijekom KEYTRUDA tokom neoadjuvantnog liječenja u kombinaciji sa hemoterapijom ne smiju primati monoterapiju lijekom KEYTRUDA za adjuvantno liječenje.

#### *Odlaganje primjene doze ili prekid liječenja (vidi također dio 4.4)*

Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka KEYTRUDA. Za zbrinjavanje neželjenih reakcija potrebno je odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka KEYTRUDA kako je opisano u Tabeli 1.

**Tabela 1: Preporučena modifikacija liječenja lijekom KEYTRUDA**

Imunološki uzrokovani neželjeni efekti	Težina	Modifikacija liječenja
Pneumonitis	2. stepen	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
	3. ili 4. stepen, ili rekurentni 2. stepen	Trajno prekinuti
Kolititis	2. ili 3. stepen	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
	4. stepen ili rekurentan 3. stepen	Trajno prekinuti
Nefritis	2. stepen s vrijednostima kreatinina >1,5 do ≤3 puta iznad gornje granice normale (GGN)	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
	≥3. stepen s vrijednostima kreatinina >3 puta iznad GGN-a	Trajno prekinuti
Endokrinopatije	Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda i hipofizitis 2. stepena	Odgoditi primjenu dok se ne uspostavi kontrola neželjene reakcije supstitucijom hormona

	<p>Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda 3. ili 4. stepena ili simptomatski hipofizitis</p> <p>Šećerna bolest tipa 1 povezana sa hiperglikemijom <math>\geq 3</math>. stepena (glukoza <math>&gt;250</math> mg/dl ili <math>&gt;13,9</math> mmol/l) ili povezana sa ketoacidozom</p> <p>Hipertireoza <math>\geq 3</math>. stepena</p>	<p>Odgoditi dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*</p> <p>Za bolesnike sa endokrinopatijama 3. ili 4. stepena koje su se poboljšale do 2. ili nižeg stepena i koje se kontrolišu supstitucijom hormona, prema potrebi, može se razmotriti nastavak liječenja pembrolizumabom nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. U suprotnom, liječenje treba prekinuti.</p>
	Hipotireoza	Hipotireoza se može zbrinuti supstitucionom terapijom bez prekida liječenja.
Hepatitis	2. stepen sa vrijednostima aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) $>3$ do 5 puta iznad GGN-a ili ako je ukupni bilirubin $>1,5$ do 3 puta iznad GGN-a	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
<p><b>NAPOMENA:</b> za bolesnike sa RCC-om koji se liječe pembrolizumabom u kombinaciji sa aksitinibom i imaju povišene vrijednosti jetrenih enzima pogledati smjernice za doziranje navedene iza ove tabele.</p>	$\geq 3$ . stepen sa vrijednostima AST-a ili ALT-a $>5$ puta iznad GGN-a ili ako je ukupni bilirubin $>3$ puta iznad GGN-a	Trajno prekinuti
	U slučaju jetrenih metastaza sa početnim vrijednostima porasta AST-a ili ALT-a 2. stepena, hepatitis u kojem AST ili ALT porastu za $\geq 50\%$ i povećanje traje $\geq 1$ sedmice	Trajno prekinuti
Kožne reakcije	3. stepen ili sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
	4. stepen ili potvrđeni SJS ili TEN	Trajno prekinuti
Ostale imunološki uzrokovane neželjene reakcije	Ovisno o težini i vrsti reakcije (2. stepen ili 3. stepen)	Odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen*
	Miokarditis 3. ili 4. stepena Encefalitis 3. ili 4. stepena Guillain-Barréov sindrom 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti
	4. stepen ili rekurentan 3. stepen	Trajno prekinuti
<b>Reakcije na infuziju</b>	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti

Napomena: Stepene toksičnosti su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za neželjene događaje nacionalnog instituta za rak verzija 4.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (NCI-CTCAE v.4).

\* Ako se toksičnost povezana sa liječenjem ne poboljša do 0. ili 1. stepena unutar 12 sedmica nakon primjene posljednje doze lijeka KEYTRUDA ili ako se doza kortikosteroida unutar 12 sedmica ne može smanjiti na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan, potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom KEYTRUDA.

Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja liječenja pembrolizumabom kod bolesnika koji su prethodno imali imunološki uzrokovan miokarditis.

Liječenje lijekom KEYTRUDA u monoterapiji ili kombinovanoj terapiji je potrebno trajno prekinuti u slučaju imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija 4. stepena ili rekurentnih imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija 3. stepena, osim ako nije drugačije navedeno u Tabeli 1.

U slučaju hematološke toksičnosti 4. stepena, samo kod bolesnika sa kHL-om primjenu lijeka KEYTRUDA treba odložiti dok se neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen.

#### *KEYTRUDA u kombinaciji sa aksitinibom kod RCC-a*

Za bolesnike sa RCC-om koji se liječe lijekom KEYTRUDA u kombinaciji sa aksitinibom, za informacije o doziranju aksitiniba vidjeti njegov Sažetak karakteristika lijeka. Kod primjene u kombinaciji sa pembrolizumabom može se razmotriti povećavanje doze aksitiniba iznad početne doze od 5 mg u intervalima od šest sedmica ili duže (vidi dio 5.1).

#### *U slučaju povišenih vrijednosti jetrenih enzima kod bolesnika sa RCC-om liječenih lijekom KEYTRUDA u kombinaciji sa aksitinibom:*

- ako su ALT ili AST  $\geq 3$  puta, ali  $< 10$  puta iznad GGN-a bez istovremene vrijednosti ukupnog bilirubina  $\geq 2$  puta iznad GGN-a, potrebno je odgoditi i primjenu lijeka KEYTRUDA i primjenu aksitiniba dok se te neželjene reakcije ne poboljšaju na 0. ili 1. stepen. Može se razmotriti liječenje kortikosteroidima. Nakon oporavka, može se razmotriti ili ponovno uvođenje samo jednog od lijekova ili ponovno uvođenje oba lijeka jednog za drugim. Ako se ponovno uvodi aksitinib, može se razmotriti smanjenje doze u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za aksitinib.
- ako su ALT ili AST  $\geq 10$  puta iznad GGN-a ili  $> 3$  puta iznad GGN-a uz istovremenu vrijednost ukupnog bilirubina  $\geq 2$  puta iznad GGN-a, potrebno je trajno prekinuti i primjenu lijeka KEYTRUDA i primjenu aksitiniba, a može se razmotriti liječenje kortikosteroidima.

#### *KEYTRUDA u kombinaciji sa lenvatinibom*

Kod primjene u kombinaciji sa lenvatinibom, po potrebi treba privremeno prekinuti primjenu jednog ili oba lijeka. Primjenu lenvatiniba treba odložiti, nastaviti u smanjenoj dozi ili trajno prekinuti u skladu sa uputama u Sažetku karakteristika lijeka za lenvatinib kada se primjenjuje u kombinaciji sa pembrolizumabom. Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka KEYTRUDA.

Bolesnicima liječenim lijekom KEYTRUDA se mora dati kartica za bolesnika i moraju biti obaviješteni o rizicima lijeka KEYTRUDA (također vidi Uputstvo za pacijenta).

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. KEYTRUDA nije ispitivana kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidi dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. KEYTRUDA nije ispitivana kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidi dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i efikasnost lijeka KEYTRUDA kod djece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni, izuzev za pedijatrijske bolesnike sa melanomom ili kHL-om. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

#### Način primjene

Lijek KEYTRUDA je namijenjen za intravensku primjenu. Mora se primijeniti infuzijom tokom 30 minuta. KEYTRUDA se ne smije primijeniti intravenski brзом ili bolusnom injekcijom.

Kada se KEYTRUDA primjenjuje kao dio kombinovane terapije koja uključuje intravensku hemoterapiju, KEYTRUDA se treba primijeniti prva.

Vidi dio 6.6 za uputstvo o razrjeđivanju lijeka prije primjene.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

#### Ocjena PD-L1 statusa

Pri ocjenjivanju PD-L1 statusa tumora važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se umanjila mogućnost lažno negativnih ili lažno pozitivnih nalaza.

#### Imunološki uzrokovani neželjeni efekti

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom javili su se imunološki uzrokovani neželjeni efekti, uključujući teške slučajeve i slučajeve sa smrtnim ishodom. Većina imunološki uzrokovanih neželjenih efekata koji se javljaju za vrijeme liječenja pembrolizumabom je bila reverzibilna te se zbrinjavala privremenim prekidom liječenja pembrolizumabom, primjenom kortikosteroida i/ili suportivnom terapijom. Imunološki uzrokovani neželjeni efekti su se javili također nakon posljednje doze pembrolizumaba. Imunološki uzrokovani neželjeni efekti koji zahvataju više od jednog organskog sistema se mogu pojaviti simultano.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane neželjene efekte, potrebno je osigurati odgovarajuću procjenu radi potvrde etiologije ili isključivanja drugih uzroka. Ovisno o težini neželjenog efekta, potrebno je odložiti primjenu pembrolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stepena, treba početi postepeno snižavati dozu kortikosteroida i nastaviti sa snižavanjem tokom najmanje 1 mjeseca. Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika kod kojih se imunološki uzrokovani neželjeni efekti nisu mogli kontrolisati upotrebom kortikosteroida, može se uzeti u obzir primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Pembrolizumab se može ponovo uvesti u roku 12 sedmica nakon posljednje doze lijeka KEYTRUDA ako se neželjena reakcija poboljša do  $\leq 1$ . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan.

Liječenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovo pojavi bilo koji imunološki uzrokovan neželjeni efekat 3. stepena i u slučaju bilo kojeg imunološki uzrokovano neželjenog efekta toksičnosti 4. stepena, osim endokrinopatija koje se mogu kontrolisati supstitucionim hormonima (vidi dijelove 4.2 i 4.8).

#### Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljen pneumonitis (vidi dio 4.8). Bolesnike treba nadgledati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Sumnja na pneumonitis se mora potvrditi radiografskim snimanjem a druge uzroke je potrebno isključiti. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postepeno snižava), odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju pneumonitisa 2. stepena te trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. stepena, 4. stepena ili rekurentnog pneumonitisa 2. stepena (vidi dio 4.2).

#### Imunološki uzrokovan kolitis

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljen kolitis (vidi dio 4.8). Potrebno je nadgledati bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa te isključiti druge uzroke. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postepeno snižava), odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju kolitisa 2. ili 3. stepena te trajno prekinuti u slučaju kolitisa 4. stepena ili rekurentnog kolitisa 3. stepena (vidi dio 4.2). Treba uzeti u obzir potencijalni rizik od gastrointestinalne perforacije.

#### Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljen hepatitis (vidi dio 4.8). Potrebno je nadgledati bolesnike zbog mogućih promjena u funkciji jetre (na početku liječenja, periodično tokom liječenja i

prema potrebi na osnovu kliničke procjene) i pojave simptoma hepatitisa te isključiti druge uzroke. Potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 0,5-1 mg/kg/dan [za događaje 2. stepena] i 1-2 mg/kg/dan [za događaje ≥3. stepena] prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postepeno snižava) i, ovisno o težini povišenja vrijednosti jetrenih enzima, potrebno je odložiti ili prekinuti primjenu pembrolizumaba (vidi dio 4.2).

#### Imunološki uzrokovan nefritis

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljen nefritis (vidi dio 4.8). Potrebno je nadgledati bolesnike zbog promjena u funkciji bubrega te isključiti druge uzroke disfunkcije bubrega. U slučaju događaja ≥2. stepena potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postepeno snižava) i, ovisno o težini povišenja vrijednosti kreatinina, treba odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju nefritisa 2. stepena, te trajno prekinuti u slučaju nefritisa 3. ili 4. stepena (vidi dio 4.2).

#### Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Tokom liječenja pembrolizumabom su zapažene teške endokrinopatije, uključujući insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda, hipofizitis, šećernu bolest tipa 1, dijabetičku ketoacidozu, hipotireozu i hipertireozu.

U slučaju imunološki uzrokovanih endokrinopatija možda će biti potrebna dugotrajna hormonska supstitucionna terapija.

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljena insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (primarna i sekundarna). Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je i hipofizitis (vidi dio 4.8). Potrebno je nadgledati bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlijezda i hipofizitisa (uključujući hipopituitarizam) te isključiti druge uzroke. Potrebno je primijeniti kortikosteroide za liječenje insuficijencije nadbubrežnih žlijezda, kao i supstituciju drugih hormona, ako je klinički indicirano. Primjenu pembrolizumaba je potrebno odložiti u slučaju insuficijencije nadbubrežnih žlijezda ili hipofizitisa 2. stepena dok se ne uspostavi kontrola supstitucijom hormona. U slučaju insuficijencije nadbubrežnih žlijezda 3. ili 4. stepena ili simptomatskog hipofizitisa primjenu pembrolizumaba je potrebno odložiti ili prekinuti. Može se uzeti u obzir nastavak primjene pembrolizumaba, nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno (vidi dio 4.2). Potrebno je nadgledati funkciju hipofize i vrijednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona.

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je prijavljena šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidi dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadgledati zbog moguće pojave hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Potrebno je primijeniti inzulin za zbrinjavanje šećerne bolesti tipa 1 te odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju šećerne bolesti tipa 1 povezane sa hiperglikemijom ili ketoacidozom ≥3. stepena do uspostave metaboličke kontrole (vidi dio 4.2).

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom su prijavljeni poremećaji štitnjače, uključujući hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis, koji mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tokom liječenja. Hipotireoza se češće prijavljivala kod bolesnika s HNSCC-om koji su prethodno liječeni radioterapijom. Potrebno je nadgledati bolesnike zbog mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, periodično tokom liječenja i prema potrebi na osnovu kliničke procjene) i pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. Hipotireoza se može zbrinuti supstitucionom terapijom bez prekida liječenja i bez kortikosteroida. Hipertireoza se može zbrinuti simptomatski. Potrebno je odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju hipertireoze ≥3. stepena do poboljšanja do ≤1. stepena. Potrebno je nadgledati funkciju štitnjače i vrijednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona.

Kod bolesnika sa endokrinopatijama 3. ili 4. stepena koje su se poboljšale do 2. ili nižeg stepena te se, ako je indicirano kontrolišu supstitucijom hormona, može se uzeti u obzir nastavak liječenja pembrolizumabom nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. U suprotnom, liječenje je potrebno prekinuti (vidi dijelove 4.2 i 4.8).

#### Imunološki uzrokovani kožni neželjeni efekti

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljeni su imunološki uzrokovani teški kožni neželjeni efekti (vidi dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih sumnji na teške kožne reakcije te treba isključiti njihove druge moguće uzroke. Ovisno o težini neželjenog efekta potrebno je odložiti



primjenu pembrolizumaba u slučaju kožnih reakcija 3. stepena dok se one ne poboljšaju do ≤1. stepena ili trajno prekinuti primjenu pembrolizumaba u slučaju kožnih reakcija 4. stepena te primijeniti kortikosteroide (vidi dio 4.2).

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) (vidi dio 4.8). U slučaju sumnje na SJS ili TEN potrebno je odložiti primjenu pembrolizumaba te bolesnika uputiti u specijalizovanu jedinicu radi ocjene stanja i liječenja. Ako se SJS ili TEN potvrde, primjenu pembrolizumaba je potrebno trajno prekinuti (vidi dio 4.2).

Potreban je oprez kada se primjena pembrolizumaba razmatra kod bolesnika koji je već imao tešku ili po život opasnu kožnu neželjenu reakciju tokom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimulišu imunološki sistem.

#### Ostali imunološki uzrokovani neželjeni efekti

U kliničkim ispitivanjima ili u periodu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i ovi dodatni klinički značajni imunološki uzrokovani neželjeni efekti: uveitis, artritis, miozitis, miokarditis, pankreatitis, Guillan - Barréov sindrom, mijastenični sindrom, hemolitička anemija, sarkoidoza, encefalitis, mijelitis, vaskulitis, sklerozirajući holangitis, gastritis, neinfektivni cistitis i hipoparatiroidoza (vidi dijelove 4.2 i 4.8).

Ovisno o težini i vrsti neželjenog efekta, potrebno je odložiti primjenu pembrolizumaba u slučaju događaja 2. ili 3. stepena i primijeniti kortikosteroide.

Pembrolizumab se može ponovo uvesti u roku 12 sedmica nakon posljednje doze lijeka KEYTRUDA ako se neželjena reakcija poboljša do ≤1. stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na ≤10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan.

Liječenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovo pojavi bilo koji imunološki uzrokovan neželjeni efekat 3. stepena i u slučaju bilo kojeg imunološki uzrokovanog neželjenog efekta 4. stepena.

U slučaju miokarditisa, encefalitisa ili Guillain-Barréovog sindroma 3. ili 4. stepena, primjenu pembrolizumaba je potrebno trajno prekinuti (vidi dijelove 4.2 i 4.8).

#### Neželjene reakcije povezane sa transplantacijom

##### *Odbacivanje transplantiranog solidnog organa*

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa kod bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje pembrolizumabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa kod bolesnika kojima je transplantiran. Kod tih bolesnika je potrebno procijeniti korist od liječenja pembrolizumabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

##### *Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (engl. haematopoietic stem cell transplant, HSCT)*

##### *Alogeni HSCT nakon liječenja pembrolizumabom*

Kod bolesnika sa kHL-om koji su podvrgnuti alogenom HSCT-u nakon prethodnog izlaganja pembrolizumabu su zabilježeni slučajevi reakcija presatka protiv primaoca (engl. *graft-versus-host-disease*, GVHD) i venookluzivne bolesti jetre. Dok ne bude dostupno više podataka, potrebno je pažljivo razmotriti potencijalne koristi HSCT-a i mogući povećani rizik od komplikacija povezanih sa transplantacijom u svakom pojedinom slučaju (vidi dio 4.8).

##### *Alogeni HSCT prije liječenja pembrolizumabom*

Kod bolesnika sa alogenim HSCT-om u anamnezi su nakon liječenja pembrolizumabom prijavljeni slučajevi akutnog GVHD-a, uključujući GVHD sa smrtnim ishodom. Bolesnici kod kojih je nakon transplantacije nastupio GVHD mogu biti izloženi povećanom riziku od GVHD-a nakon liječenja pembrolizumabom. Kod bolesnika sa alogenim HSCT-om u anamnezi treba razmotriti koristi liječenja pembrolizumabom nasuprot riziku od mogućeg GVHD-a.

### Reakcije na infuziju

Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom su prijavljene teške reakcije na infuziju, uključujući preosjetljivost i anafilaksiju (vidi dio 4.8). U slučaju reakcija na infuziju 3. ili 4. stepena, potrebno je prekinuti infuziju i trajno prekinuti liječenje pembrolizumabom (vidi dio 4.2). Bolesnici s reakcijom na infuziju 1. ili 2. stepena mogu nastaviti primati pembrolizumab pod strogim nadzorom; može se uzeti u obzir premedikacija antipiretikom i antihistaminikom.

### Primjena pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom

Pembrolizumab u kombinaciji sa hemoterapijom treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina nakon pažljivog razmatranja potencijalnog omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidi dio 5.1).

### Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

#### *Primjena pembrolizumaba kod bolesnika sa urotelnim karcinomom koji su prethodno primali hemoterapiju koja sadrži platinu*

Prije nego što započnu liječenje kod bolesnika sa slabijim prognostičkim svojstvima i/ili agresivnom bolešću, ljekari trebaju uzeti u obzir kasniji početak efekta pembrolizumaba. Kod urotelnog karcinoma je primijećen veći broj smrtnih slučajeva unutar perioda od 2 mjeseca kod bolesnika liječenih pembrolizumabom nego kod onih koji su primali hemoterapiju (vidi dio 5.1). Faktori povezani sa ranim nastupom smrti bili su brza progresija bolesti tokom prethodne terapije platinom te jetrene metastaze.

#### *Primjena pembrolizumaba kod bolesnika sa urotelnim karcinomom koji se ne smatraju pogodnim za liječenje hemoterapijom koja sadrži cisplatin i čiji tumori ekspimiraju PD-L1 sa CPS $\geq 10$*

Početne i prognostičke karakteristike bolesti u populaciji iz ispitivanja KEYNOTE-052 su uključivale udio bolesnika pogodnih za kombinovanu terapiju baziranu na karboplatinu kod kojih se korist ocjenjivala u uporednom ispitivanju (KEYNOTE-361). U ispitivanju KEYNOTE-361 je zapažen veći broj smrtnih slučajeva unutar 6 mjeseci od početka liječenja, nakon čega su zabilježeni dugoročni korisni efekti na preživljavanje uz pembrolizumab u monoterapiji u poređenju sa hemoterapijom (vidi dio 5.1). Specifični faktor(i) povezani sa ranim nastupom smrti nisu mogli biti identifikovani. Prije nego što započnu liječenje kod bolesnika sa urotelnim karcinomom za koje se smatra da su pogodni za kombinovanu terapiju baziranu na karboplatinu, ljekari trebaju uzeti u obzir kasniji početak efekta pembrolizumaba. U ispitivanje KEYNOTE-052 su bili uključeni i bolesnici pogodni za monohemoterapiju za koje nisu dostupni randomizovani podaci. Nadalje, nema dostupnih podataka o sigurnosti i efikasnosti kod onemoćalih bolesnika (npr. funkcionalni ECOG status 3) za koje se smatralo da nisu pogodni za primanje hemoterapije. U nedostatku tih podataka, pembrolizumab u navedenoj populaciji treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljivog razmatranja potencijalnog odnosa koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

#### *Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s NSCLC-om*

Učestalost neželjenih reakcija zapažena kod primjene pembrolizumaba u kombinovanoj terapiji općenito je viša od učestalosti zabilježene kod monoterapije pembrolizumabom ili primjene samo hemoterapije, što odražava doprinos svake od tih komponenti (vidi dijelove 4.2 i 4.8). Nije dostupno direktno poređenje pembrolizumaba kod njegove primjene u kombinaciji s hemoterapijom u odnosu na primjenu u monoterapiji.

Prije uvođenja liječenja kod prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om čiji tumori ekspimiraju PD-L1 ljekari trebaju razmotriti omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i hemoterapije).

U ispitivanju KEYNOTE-042 je uz monoterapiju pembrolizumabom u odnosu na hemoterapiju zapažen veći broj smrtnih slučajeva unutar 4 mjeseca od uvođenja liječenja, nakon čega je zabilježen dugoročan povoljan efekat na preživljavanje (vidi dio 5.1).

#### *Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s HNSCC-om*

Općenito je zapažena viša učestalost neželjenih reakcija kod primjene pembrolizumaba u kombinovanoj terapiji u odnosu na onu zabilježenu kod monoterapije pembrolizumabom ili primjene samo hemoterapije, što odražava doprinos svake od tih komponenti (vidi dio 4.8).

Prije uvođenja liječenja kod bolesnika s HNSCC-om čiji tumori ekspimiraju PD-L1, ljekari trebaju razmotriti omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i hemoterapije) (vidi dio 5.1).

*Primjena pembrolizumaba za liječenje bolesnica sa uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija*

Nije dostupno direktno poređenje pembrolizumaba kod njegove primjene u kombinaciji sa lenvatinibom u odnosu na primjenu u monoterapiji. Prije uvođenja liječenja kod bolesnica sa uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija, ljekari trebaju uzeti u obzir omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i lenvatiniba).

*Primjena pembrolizumaba za adjuvantno liječenje bolesnika s melanomom*

Zapažen je trend povećanja učestalosti teških i ozbiljnih neželjenih efekata kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina. Podaci o sigurnosti primjene pembrolizumaba kod adjuvantnog liječenja melanoma kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina su ograničeni.

*Primjena pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom za prvu liniju liječenja bolesnika sa RCC-om*

Kada se pembrolizumab primjenjivao u kombinaciji sa aksitinibom, prijavljena učestalost povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a 3. i 4. stepena kod bolesnika sa RCC-om je bila viša od očekivane (vidi dio 4.8). Potrebno je kontrolisati vrijednosti jetrenih enzima prije početka liječenja te periodično tokom cijelog liječenja. Može se razmotriti učestalije praćenje vrijednosti jetrenih enzima nego kada se ti lijekovi primjenjuju u monoterapiji. Potrebno je pridržavati se pripadajućih smjernica za medicinsko praćenje i zbrinjavanje kod svakog od ova dva lijeka (vidi dio 4.2 i Sažetak karakteristika lijeka za aksitinib).

*Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika sa MSI-H/dMMR CRC-om*

U ispitivanju KEYNOTE-177, stope hazarda za ukupno preživljavanje su bile veće za pembrolizumab u odnosu na hemoterapiju za prva 4 mjeseca liječenja, nakon čega je za pembrolizumab zabilježena dugoročna korist u smislu preživljavanja (vidi dio 5.1).

*Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika sa BTC-om*

Holangitis i infekcije žučnog mjehura i vodova nisu rijetka pojava kod bolesnika sa BTC-om. U ispitivanju KEYNOTE-966 događaji holangitisa su prijavljeni u objema liječenim grupama (kod 11,2% [n=59] učesnika u grupi koja je primala pembrolizumab plus hemoterapiju te kod 10,3% [n=55] učesnika u grupi koja je primala placebo plus hemoterapiju). Bolesnici sa bilijarnim stentovima i drenovima (n=74) su bili izloženi povećanom riziku od holangitisa i infekcija žučnog mjehura i vodova u ispitivanju KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] učesnika u grupi koja je primala pembrolizumab plus hemoterapiju naspram 29,3% [n=12] učesnika u grupi koja je primala placebo plus hemoterapiju). Bolesnike sa BTC-om (naročito one sa bilijarnim stentovima) treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja holangitisa ili infekcija žučnog mjehura i vodova prije uvođenja liječenja i redovno nakon toga.

*Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja*

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici sa sljedećim stanjima: aktivnim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS); funkcionalnim ECOG statusom  $\geq 2$  (osim u ispitivanjima primjene kod urotelnog karcinoma i RCC-a); infekcijom HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C (osim u ispitivanjima primjene kod BTC-a); aktivnom sistemskom autoimunom bolešću; intersticijskom bolešću pluća; prethodnim pneumonitisom koji je zahtijevao sistemsku kortikosteroidnu terapiju; teškom preosjetljivošću na drugo monoklonsko antitijelo u anamnezi; bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju i oni koji su u anamnezi imali teške imunološki uzrokovane neželjene efekte tokom liječenja ipilimumabom, definisane kao bilo koja toksičnost 4. stepena ili toksičnost 3. stepena koja je zahtijevala liječenje kortikosteroidima ( $>10$  mg/dan prednizona ili ekvivalenta) duže od 12 sedmica. Bolesnici s aktivnim infekcijama nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te su morali izliječiti infekciju prije primanja pembrolizumaba. Bolesnici s aktivnim infekcijama koje su nastupile tokom liječenja pembrolizumabom su primili odgovarajuću terapiju. Bolesnici s klinički značajnim poremećajima bubrega (kreatinin  $>1,5$  x GGN) ili jetre (bilirubin  $>1,5$  x GGN, ALT, AST  $>2,5$  x GGN u odsustvu jetrenih metastaza) na početku ispitivanja nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga su podaci ograničeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i efikasnosti lijeka KEYTRUDA kod bolesnika s očnim melanomom (vidjeti dio 5.1).

Nakon što se pažljivo razmotri mogući povećani rizik, pembrolizumab se može primjenjivati uz odgovarajući medicinski tretman kod tih bolesnika.

#### Kartica za bolesnika

Svi propisivači lijeka KEYTRUDA moraju biti upoznati sa Informacijama za ljekare i Smjericama za liječenje. Propisivač mora razgovarati sa bolesnikom o rizicima liječenja lijekom KEYTRUDA. Bolesnik će svaki put kada mu se propiše lijek dobiti i karticu za bolesnika.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između pembrolizumaba i drugih lijekova. Budući da se pembrolizumab izlučuje iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije uvođenja pembrolizumaba jer ti lijekovi mogu uticati na farmakodinamičku aktivnost i efikasnost pembrolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi se mogu koristiti nakon uvođenja pembrolizumaba za liječenje imunološki uzrokovanih neželjenih efekata (vidi dio 4.4).

Kortikosteroidi se mogu primijeniti i kao premedikacija kada se pembrolizumab daje u kombinaciji sa hemoterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje neželjenih efekata povezanih sa hemoterapijom.

### **4.6 Trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti efikasnu kontracepciju tokom liječenja pembrolizumabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze pembrolizumaba.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni pembrolizumaba kod trudnica. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s pembrolizumabom; međutim, u modelima skotnosti miševa i štakora pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije remeti toleranciju na plod i rezultira povećanom stopom gubitka ploda (vidi dio 5.3). Ti rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja pembrolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu, uključujući povećane stope pobačaja ili mrtvorodenčadi. Poznato je da humani imunoglobulini G4 (IgG4) prolaze kroz placentalnu barijeru; dakle, budući da je pembrolizumab IgG4, može doći do njegovog prenosa s majke na plod u razvoju. Pembrolizumab se ne smije koristiti u trudnoći, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje pembrolizumabom.

#### Dojenje

Nije poznato da li se pembrolizumab izlučuje u majčino mlijeko. Kako je poznato da se antitijela mogu izlučiti u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pembrolizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja pembrolizumabom za ženu.

#### Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim efektima pembrolizumaba na plodnost. U 1-mjesečnim i 6-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nisu zabilježeni primjetni efekti na reproduktivne organe mužjaka i ženki majmuna (vidi dio 5.3).

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Pembrolizumab malo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Kod nekih bolesnika su prijavljeni omaglica i umor nakon primjene pembrolizumaba (vidi dio 4.8).

## 4.8 Neželjeni efekti

### Sažetak sigurnosnog profila

Pembrolizumab se najčešće povezuje sa imunološki uzrokovanim neželjenim efektima. Većina njih, uključujući teške reakcije, se povukla po uvođenju odgovarajućeg liječenja ili odgodi primjene pembrolizumaba (vidi "Opis odabranih neželjenih efekata" niže). Učestalosti navedene u nastavku i u Tabeli 2 se zasnivaju na svim prijavljenim neželjenim reakcijama lijeka, neovisno o ocjeni ispitivača o uzročnoj povezanosti.

### *Pembrolizumab u monoterapiji (vidi dio 4.2)*

Sigurnost pembrolizumaba u monoterapiji je procijenjena kod 7631 bolesnika sa različitim tipovima tumora i koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek u jednoj od četiri doze (2 mg/kg TT svake 3 sedmice, 200 mg svake 3 sedmice ili 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice). U toj populaciji bolesnika medijan vremena posmatranja je iznosio 8,5 mjeseci (raspon: 1 dan do 39 mjeseci), a najčešći neželjeni efekti kod primjene pembrolizumaba su bili umor (31%), dijareja (22%) i mučnina (20%). Većina neželjenih efekata prijavljenih kod monoterapije je bila 1. ili 2. stepena težine. Najozbiljniji neželjeni efekti su bili imunološki uzrokovani neželjeni efekti i teške reakcije na infuziju (vidi dio 4.4). Incidencija imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija svih stepena težine je iznosila 37%, a onih 3. - 5. stepena 9% kada se monoterapija pembrolizumabom primjenjivala u adjuvantnom liječenju, a 25% (svi stepeni) i 6% (3. - 5. stepen) kod primjene za liječenje metastatske bolesti. Kod primjene u adjuvantnom liječenju nisu utvrđene nove imunološki uzrokovane neželjene reakcije.

### *Pembrolizumab u kombinaciji sa hemoterapijom (vidi dio 4.2)*

Kada se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima, prije početka liječenja vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za relevantne komponente kombinovane terapije.

Sigurnost pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom je procijenjena kod 4787 bolesnika sa različitim tipovima tumora koji su u kliničkim ispitivanjima primali pembrolizumab u dozi od 200 mg, 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svake 3 sedmice. U toj su populaciji bolesnika najčešće neželjene reakcije bile anemija (53%), mučnina (51%), umor (35%), dijareja (34%), konstipacija (32%), povraćanje (29%), smanjen apetit (28%), neutropenija (28%), smanjen broj neutrofila (26%) i alopecija (25%). Incidencija neželjenih reakcija 3. - 5. stepena težine kod bolesnika sa NSCLC-om je iznosila 67% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji te 66% uz samostalnu hemoterapiju, dok je kod bolesnika sa HNSCC-om iznosila 85% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji te 84% uz hemoterapiju plus cetuksimab, kod bolesnika sa karcinomom jednjaka 86% u kombinovanoj terapiji sa pembrolizumabom te 83% uz samostalnu hemoterapiju, kod bolesnika s TNBC-om 80% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji te 77% uz samostalnu hemoterapiju, kod bolesnica sa rakom grlića maternice 82% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji te 75% uz hemoterapiju u kombinaciji sa bevacizumabom ili bez njega, kod bolesnika sa rakom želuca 75% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji (hemoterapija u kombinaciji sa trastuzumabom ili bez njega) te 79% uz hemoterapiju u kombinaciji sa trastuzumabom ili bez njega, a kod bolesnika sa karcinomom žučnog mjehura i vodova 85% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji te 84% uz samostalnu hemoterapiju.

### *Pembrolizumab u kombinaciji sa inhibitorima tirozin kinaze (vidi dio 4.2)*

Kada se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom, prije početka liječenja vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za aksitinib odnosno lenvatinib. Za dodatne informacije o sigurnosti lenvatiniba vezano uz uznapredovali RCC vidjeti Sažetak karakteristika lijeka Kisplyx, a vezano uz uznapredovali EC Sažetak karakteristika lijeka Lenvima. Za dodatne informacije o sigurnosti aksitiniba vezano uz povišene vrijednosti jetrenih enzima vidi i dio 4.4.

Sigurnost pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom kod uznapredovalog RCC-a te u kombinaciji sa lenvatinibom kod uznapredovalog EC-a procijenjena je kod ukupno 1456 bolesnika sa uznapredovalim RCC-om ili uznapredovalim EC-om koji su u kliničkim ispitivanjima primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice te ili aksitinib u dozi od 5 mg dvaput na dan ili lenvatinib u dozi od 20 mg jedanput na dan. U tim su populacijama bolesnika najčešće neželjene reakcije bile dijareja (58%), hipertenzija (54%), hipotireoza (46%), umor (41%), smanjen apetit (40%), mučnina (40%), artralgiya (30%), povraćanje (28%), smanjenje težine (28%), disfonija (28%), bol u abdomenu (28%), proteinurija (27%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26%), osip (26%), stomatitis (25%), konstipacija (25%), mišićno-koštana bol (23%), glavobolja (23%) i kašalj (21%). Stopa neželjenih reakcija 3. - 5. stepena kod bolesnika sa RCC-om je iznosila 80% uz pembrolizumab u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom te 71% uz sunitinib primijenjen samostalno. Kod bolesnica

sa EC-om, stopa neželjenih reakcija 3. - 5. stepena je iznosila 89% uz pembrolizumab u kombinaciji sa lenvatinibom te 73% uz samo hemoterapiju.

#### Tabelarni sažetak neželjenih efekata

Neželjeni efekti uočeni u kliničkim ispitivanjima pembrolizumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s hemoterapijom ili drugim anti-tumorskim lijekovima, ili prijavljeni nakon stavljanja pembrolizumaba u promet su navedeni u Tabeli 2. Ovi neželjeni efekti se navode prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti neželjeni efekti su prikazani u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju kada se pembrolizumab ili komponente kombinovane terapije primjenjuju zasebno mogu se javiti i tokom liječenja tim lijekovima u kombinaciji, čak i ako nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinovane terapije.

Za dodatne informacije o sigurnosti kada se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima, vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za relevantne komponente kombinovane terapije.

**Tabela 2: Neželjeni efekti kod bolesnika koji su liječeni pembrolizumabom†**

	Monoterapija	U kombinaciji s hemoterapijom	U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom
<b>Infekcije i infestacije</b>			
Vrlo često			infekcija mokraćnih puteva
Često	pneumonija	pneumonija	pneumonija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			
Vrlo često	anemija	anemija, neutropenija, trombocitopenija	anemija
Često	trombocitopenija, neutropenija, limfopenija	febrilna neutropenija, leukopenija, limfopenija	neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija
Manje često	leukopenija, imuna trombocitopenija, eozinofilija	eozinofilija	eozinofilija
Rijetko	hemofagocitna limfocitocitoza, hemolitička anemija, izolovana aplazija crvene krvne loze	hemolitička anemija, imuna trombocitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>			
Često	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*
Manje često	sarkoidoza*		
Rijetko		sarkoidoza	
Nepoznato	odbacivanje transplantiranog solidnog organa		
<b>Endokrini poremećaji</b>			
Vrlo često	hipotireoza*	hipotireoza*	hipotireoza
Često	hipertireoza	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda*, tireoiditis*, hipertireoza*	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda*, hipertireoza, tireoiditis*
Manje često	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda*, hipofizitis*, tireoiditis*	hipofizitis*	hipofizitis*
Rijetko	hipoparatireoza	hipoparatireoza	hipoparatireoza
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>			
Vrlo često	smanjen apetit	hipokalijemija, smanjen apetit	smanjen apetit

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s hemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
Često	hiponatrijemija, hipokalijemija, hipokalcijemija	hiponatrijemija, hipokalcijemija	hiponatrijemija, hipokalijemija, hipokalcijemija
Manje često	šećerna bolest tipa 1*	šećerna bolest tipa 1*	šećerna bolest tipa 1*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			
Vrlo često		nesanica	
Često	nesanica		nesanica
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>			
Vrlo često	glavobolja	periferna neuropatija, glavobolja	glavobolja, disgeuzija
Često	omaglica, periferna neuropatija, letargija, disgeuzija	omaglica, disgeuzija, letargija	omaglica, periferna neuropatija, letargija
Manje često	mijastenični sindrom*, epilepsija	encefalitis*, epilepsija	mijastenični sindrom*, encefalitis*
Rijetko	Guillain-Barréov sindrom*, encefalitis*, mijelitis*, optički neuritis, meningitis (aseptični)*	mijastenični sindrom, Guillain-Barréov sindrom*, optički neuritis	optički neuritis
<b>Poremećaji oka</b>			
Često	suho oko	suho oko	suho oko
Manje često	uveitis*	uveitis*	uveitis*
Rijetko	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom		Vogt-Koyanagi-Harada sindrom
<b>Srčani poremećaji</b>			
Često	srčana aritmija <sup>‡</sup> (uključujući fibrilaciju atrijsku)	srčana aritmija <sup>‡</sup> (uključujući fibrilaciju atrijsku)	srčana aritmija <sup>‡</sup> (uključujući fibrilaciju atrijsku)
Manje često	miokarditis, perikardijalni izljev, perikarditis	miokarditis*, perikardijalni izljev, perikarditis	miokarditis, perikardijalni izljev
<b>Vaskularni poremećaji</b>			
Vrlo često			hipertenzija
Često	hipertenzija	hipertenzija	
Manje često		vaskulitis*	vaskulitis*
Rijetko	vaskulitis*		
<b>Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma</b>			
Vrlo često	dispneja, kašalj	dispneja, kašalj	dispneja, kašalj
Često	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>			
Vrlo često	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu*, konstipacija	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija
Često	kolitis*, suha usta	kolitis*, gastritis*, suha usta	kolitis*, pankreatitis*, gastritis*, suha usta
Manje često	pankreatitis*, gastritis*, gastrointestinalna ulceracija*	pankreatitis*, gastrointestinalna ulceracija*	gastrointestinalna ulceracija*
Rijetko	perforacija tankog crijeva	perforacija tankog crijeva	perforacija tankog crijeva
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			
Često	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Rijetko	sklerozirajući holangitis	sklerozirajući holangitis*	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s hemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
Vrlo često	pruritus*, osip*	alopecija, pruritus*, osip*	osip*, pruritus*
Često	teške kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, vitiligo*, ekcem, alopecija, akneiformni dermatitis	teške kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, akneiformni dermatitis, ekcem	teške kožne reakcije*, dermatitis, suha koža, eritem, akneiformni dermatitis, alopecija
Manje često	psorijaza, lihenoidna keratoza*, papule, promjene boje kose	psorijaza, lihenoidna keratoza*, vitiligo*, papule	ekcem, lihenoidna keratoza*, psorijaza, vitiligo*, papule, promjene boje kose
Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, nodozni eritem, toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom, nodozni eritem, promjene boje kose	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>			
Vrlo često	mišićno-koštana bol*, artralgija	mišićno-koštana bol*, artralgija	artralgija, mišićno-koštana bol*, miozitis*, bol u ekstremitetima
Često	miozitis*, bol u ekstremitetima, artritis*	miozitis*, bol u ekstremitetima, artritis*	artritis*
Manje često	tenosinovitis*	tenosinovitis*	tenosinovitis*
Rijetko	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>			
Često		akutna ozljeda bubrega	nefritis*
Manje često	nefritis*	nefritis*, neinfektivni cistitis	
Rijetko	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
Vrlo često	umor, astenija, edem*, pireksija	umor, astenija, pireksija	umor, astenija, edem*, pireksija
Često	bolest slična gripi, drhtavica	edem*, bolest slična gripi, drhtavica	bolest slična gripi, drhtavica
<b>Nalazi</b>			
Vrlo često		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti kreatinina u krvi



	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s hemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
Često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcijemija, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, hiperkalcijemija	povišene vrijednosti amilaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcijemija
Manje često	povišene vrijednosti amilaze	povišene vrijednosti amilaze	

†Učestalosti neželjenih reakcija navedene u Tabeli 2 možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo pembrolizumabu, već je moguće da im pridonose i prateća bolest ili drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji.

‡Na osnovu standardnog upita koji uključuje bradiaritmije i tahiaritmije.

\*Sljedeći izrazi predstavljaju grupu povezanih događaja koji opisuju medicinsko stanje, a ne pojedinačni događaj:

- reakcija na infuziju (preosjetljivost na lijek, anafilaktička reakcija, anafilaktična reakcija, preosjetljivost, reakcija preosjetljivosti povezana sa infuzijom, sindrom otpuštanja citokina i serumska bolest)
- sarkoidoza (kožna sarkoidoza i plućna sarkoidoza)
- hipotireoza (miksedom, imunološki uzrokovana hipotireoza i autoimuna hipotireoza)
- insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (Addisonova bolest, akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda i sekundarna insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda)
- tireoiditis (autoimuni tireoiditis, tihi tireoiditis, poremećaj štitnjače, akutni tireoiditis i imunološki uzrokovan tireoiditis)
- hipertireoza (Basedowljeva bolest)
- hipofizitis (hipopituitarizam i limfocitni hipofizitis)
- šećerna bolest tipa 1 (dijabetička ketoacidoza)
- mijastenični sindrom (miastenija gravis, uključujući egzacerbaciju)
- encefalitis (autoimuni encefalitis i neinfektivni encefalitis)
- Guillain-Barréov sindrom (aksonalna neuropatija i demijelinizirajuća polineuropatija)
- mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)
- aseptični meningitis (meningitis i neinfektivni meningitis)
- uveitis (horioretinitis, iritis i iridociklitis)
- miokarditis (autoimuni miokarditis)
- vaskulitis (vaskulitis centralnog nervnog sistema, aortitis i arteritis divovskih ćelija)
- pneumonitis (intersticijska bolest pluća, organizovana pneumonija, imunološki uzrokovan pneumonitis, imunološki uzrokovana bolest pluća i autoimuna bolest pluća)
- bol u abdomenu (nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena)
- kolitis (mikroskopski kolitis, enterokolitis, hemoragijski enterokolitis, autoimuni kolitis i imunološki uzrokovan enterokolitis)
- gastritis (erozivni gastritis i hemoragijski gastritis)
- pankreatitis (autoimuni pankreatitis, akutni pankreatitis i imunološki uzrokovan pankreatitis)
- gastrointestinalna ulceracija (želučani ulkus i duodenalni ulkus)
- hepatitis (autoimuni hepatitis, imunološki uzrokovan hepatitis, ozljeda jetre uzrokovana primjenom lijeka i akutni hepatitis)
- sklerozirajući holangitis (imunološki uzrokovan holangitis)
- pruritus (urtikarija, papularna urtikarija i genitalni pruritus)
- osip (eritematozni osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip, pruritički osip, vezikularni osip i genitalni osip)
- teške kožne reakcije (eksfolijativni osip, pemfigus te sljedeće neželjene reakcije  $\geq 3$ . stepena: kožni vaskulitis, bulozni dermatitis, ekfolijativni dermatitis, generalizovani ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, lichen planus, oralni lichen planus, pemfigoid, pruritus, genitalni pruritus, osip, eritemski osip, makulo-papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, nekroza kože i toksična kožna erupcija)
- vitiligo (depigmentacija kože, hipopigmentacija kože i hipopigmentacija očnog kapka)
- lihenoidna keratoza (lichen planus i lichen sclerosus)
- mišićno-koštana bol (mišićno-koštana nelagoda, bol u leđima, mišićno-koštana ukočenost, mišićno-koštana bol u prsima i tortikolis)
- miozitis (mialgija, miopatija, nekrotizirajući miozitis, reumatska polimialgija i rabdomioliza)
- artritis (oticanje zglobova, poliartritis, zglobna efuzija, autoimuni artritis i imunološki uzrokovan artritis)
- tenosinovitis (tendonitis, sinovitis i bol u tetivama)
- nefritis (autoimuni nefritis, imunološki uzrokovan nefritis, tubulointersticijski nefritis i zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega ili akutna ozljeda bubrega uz dokaze nefritisa, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, membranski glomerulonefritis i akutni glomerulonefritis)
- edem (periferni edem, generalizovani edem, preopterećenje sa tečnošću, retencija tečnosti, edem očnog kapka, edem usana, edem lica, lokalizovani edem i periorbitalni edem)

#### Opis odabranih neželjenih efekata

Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim neželjenim efektima su bazirani na kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali pembrolizumab u jednoj od četiri doze (2 mg/kg TT svake 3 sedmice ili 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice ili 200 mg svake 3 sedmice) (vidi dio 5.1). Smjernice za zbrinjavanje navedenih neželjenih efekata su opisane u dijelu 4.4.

#### *Imunološki uzrokovani neželjeni efekti (vidi dio 4.4)*

##### *Imunološki uzrokovan pneumonitis*

Pneumonitis se javio kod 324 (4,2%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 143 (1,9%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 81 (1,1%) bolesnika, slučajeve 4. stepena kod 19 (0,2%) bolesnika i slučajeve 5. stepena kod 9 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa pneumonitisa je iznosio 3,9 mjeseci (raspon: 2 dana do 27,2 mjeseca). Medijan trajanja je iznosio 2,0 mjeseca (raspon: 1 dan do 51,0+ mjeseci). Pneumonitis se češće javljao kod bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom grudnog koša (8,1%) nego kod bolesnika koji prethodno nisu primali radioterapiju grudnog koša (3,9%). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom kod 131 (1,7%) bolesnika. Pneumonitis se povukao kod 196 bolesnika, od kojih kod 6 sa posljedicama.

Kod bolesnika s NSCLC-om, pneumonitis se javio kod njih 206 (6,1%), uključujući slučajeve 2. stepena kod 92 (2,7%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 56 (1,7%) bolesnika, slučajeve 4. stepena kod 16 (0,5%) bolesnika i slučajeve 5. stepena kod 9 (0,3%) bolesnika. Pneumonitis se javio kod 8,9% bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su prethodno primali radioterapiju grudnog koša. Kod bolesnika sa kHL-om incidencija pneumonitisa (svi stepeni) se kretala u rasponu od 5,2% u ispitivanju KEYNOTE-087 (n=210) do 10,8% u ispitivanju KEYNOTE-204 (n=148).

##### *Imunološki uzrokovan kolitis*

Kolitis se javio kod 158 (2,1%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 49 (0,6%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 82 (1,1%) bolesnika i slučajeve 4. stepena kod 6 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa kolitisa je iznosio 4,3 mjeseca (raspon: 2 dana do 24,3 mjeseca). Medijan trajanja je iznosio 1,1 mjeseci (raspon: 1 dan do 45,2+ mjeseca). Kolitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom kod 48 (0,6%) bolesnika. Kolitis se povukao kod 132 bolesnika, od kojih kod 2 sa posljedicama. Kod bolesnika sa CRC-om liječenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=153), incidencija kolitisa je bila 6,5% (svi stepeni) sa 2,0% 3. stepena i 1,3% 4. stepena.

##### *Imunološki uzrokovan hepatitis*

Hepatitis se javio kod 80 (1,0%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 12 (0,2%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 55 (0,7%) bolesnika i slučajeve 4. stepena kod 8 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hepatitisa je iznosio 3,5 mjeseci (raspon: 8 dana do 26,3 mjeseca). Medijan trajanja je iznosio 1,3 mjeseca (raspon: 1 dan do 29,0+ mjeseci). Hepatitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom kod 37 (0,5%) bolesnika. Hepatitis se povukao kod 60 bolesnika.

##### *Imunološki uzrokovan nefritis*

Nefritis se javio kod 37 (0,5%) bolesnika liječenih monoterapijom pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 11 (0,1%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 19 (0,2%) bolesnika i slučajeve 4. stepena kod 2 (<0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa nefritisa je iznosio 4,2 mjeseca (raspon: 12 dana do 21,4 mjeseca). Medijan trajanja je iznosio 3,3 mjeseca (raspon: 6 dana do 28,2+ mjeseca). Nefritis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom kod 17 (0,2%) bolesnika. Nefritis se povukao kod 25 bolesnika, od kojih kod 5 sa posljedicama. Kod bolesnika s neskvamoznim NSCLC-om liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s pemetreksedom i hemoterapijom koja sadrži platinu (n=488) incidencija nefritisa je iznosila 1,4% (svi stepeni), uz 0,8% slučajeva 3. stepena i 0,4% slučajeva 4. stepena.

##### *Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda se javila kod 74 (1,0%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 34 (0,4%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 31 (0,4%) bolesnika i slučajeve 4. stepena kod 4 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa insuficijencije nadbubrežnih žlijezda je iznosio 5,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 23,7 mjeseci). Medijan trajanja nije dostignut (raspon: 3 dana do 40,1+ mjesec). Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda je dovela do prekida liječenja pembrolizumabom kod 13 (0,2%) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda se povukla kod 28 bolesnika, od kojih kod 11 sa posljedicama.

Hipofizitis se javio kod 52 (0,7%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 23 (0,3%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 24 (0,3%) bolesnika i slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipofizitisa je iznosio 5,9 mjeseci (raspon: 1 dan do 17,7 mjeseci). Medijan trajanja je iznosio 3,6 mjeseci (raspon: 3 dana do 48,1+ mjesec). Hipofizitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom kod 14 (0,2%) bolesnika. Hipofizitis se povukao kod 23 bolesnika, od kojih kod 8 sa posljedicama.

Hipertireoza se javila kod 394 (5,2%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 108 (1,4%) bolesnika i slučajeve 3. stepena kod 9 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipertireoze je iznosio 1,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 23,2 mjeseca). Medijan trajanja je iznosio 1,6 mjeseci (raspon: 4 dana do 43,1+ mjesec). Hipertireoza je dovela do prekida liječenja pembrolizumabom kod 4 (0,1%) bolesnika. Hipertireoza se povukla kod 326 (82,7%) bolesnika, od kojih kod 11 sa posljedicama. Kod bolesnika sa melanomom, NSCLC-om i RCC-om koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno liječenje (n=2060), incidencija hipertireoze je iznosila 11%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stepena težine.

Hipotireoza se javila kod 939 (12,3%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 687 (9,0%) bolesnika i slučajeve 3. stepena kod 8 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipotireoze je iznosio 3,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 25,9 mjeseci). Medijan trajanja nije dostignut (raspon: 2 dana do 63,0+ mjeseci). Hipotireoza je dovela do prekida liječenja pembrolizumabom kod 6 (0,1%) bolesnika. Hipotireoza se povukla kod 216 (23,0%) bolesnika, od kojih kod 16 sa posljedicama. Kod bolesnika sa kHL-om (n=389) incidencija hipotireoze je iznosila 17%, od kojih su svi slučajevi bili 1. ili 2. stepena. Kod bolesnika s HNSCC-om liječenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=909) incidencija hipotireoze je iznosila 16,1% (svi stepeni) uz 0,3% slučajeva 3. stepena. Kod bolesnika sa HNSCC-om liječenih pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom koja sadrži platinu i 5-FU (n=276) incidencija hipotireoze je iznosila 15,2%, a svi su slučajevi bili 1. ili 2. stepena težine. Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom (n=1456) incidencija hipotireoze je iznosila 46,2% (svi stepeni), uz 0,8% slučajeva 3. ili 4. stepena. Kod bolesnika sa melanomom, NSCLC-om i RCC-om koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno liječenje (n=2060), incidencija hipotireoze je iznosila 18,5%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stepena težine.

#### *Imunološki uzrokovani kožni neželjeni efekti*

Imunološki uzrokovani teški kožni neželjeni efekti su se javili kod 130 (1,7%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 11 (0,1%) bolesnika, slučajeve 3. stepena kod 103 (1,3%) bolesnika, slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) bolesnika i slučajeve 5. stepena kod 1 (<0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa teških kožnih reakcija je iznosio 2,8 mjeseci (raspon: 2 dana do 25,5 mjeseci). Medijan trajanja je iznosio 1,9 mjeseci (raspon: 1 dan do 47,1+ mjesec). Teške kožne reakcije su dovele do prekida liječenja pembrolizumabom kod 18 (0,2%) bolesnika. Teške kožne reakcije su se povukle kod 95 bolesnika od kojih kod 2 sa posljedicama.

Zapaženi su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidi dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Komplikacije alogenog HSCT-a kod kHL-a*

Od 14 bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju KEYNOTE-013 koji su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenom HSCT-u, kod 6 bolesnika je prijavljen akutni GVHD, a kod 1 bolesnika hronični GVHD; nijedan slučaj nije imao smrtni ishod. Kod dva bolesnika je zabilježena venookluzivna bolest jetre, koja je u jednom slučaju završila smrtnim ishodom. Kod jednog bolesnika je nakon transplantacije zabilježen sindrom ugrađivanja (engl. *engraftment syndrome*).

Od 32 bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju KEYNOTE-087 koja su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgnuta alogenom HSCT-u, kod 16 bolesnika je prijavljen akutni GVHD, a kod 7 bolesnika hronični GVHD, koji je u dva slučaja imao smrtni ishod. Ni kod jednog bolesnika nije zabilježena venookluzivna bolest jetre. Nijedan bolesnik nije imao sindrom ugrađivanja nakon transplantacije.

Od 14 bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju KEYNOTE-204 koji su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenom HSCT-u, kod 8 bolesnika je prijavljen akutni GVHD, a kod 3 bolesnika hronični GVHD; nijedan slučaj nije imao smrtni ishod. Ni kod jednog bolesnika nije

zabilježena venookluzivna bolest jetre. Kod jednog bolesnika je nakon transplantacije zabilježen sindrom ugrađivanja.

#### Povišene vrijednosti jetrenih enzima kod primjene pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom kod bolesnika sa RCC-om

U kliničkom ispitivanju provedenom kod prethodno neliječenih bolesnika sa RCC-om koji su primali pembrolizumab u kombinaciji sa aksitinibom, opažena je viša incidencija 3. i 4. stepena povišenja vrijednosti ALT-a (20%) i AST-a (13%) od očekivane. Medijan vremena do nastupa povišenih vrijednosti ALT-a je iznosio 2,3 mjeseca (raspon od 7 dana do 19,8 mjeseci). Kod 94% bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a bile  $\geq 3$  puta iznad GGN-a (2. - 4. stepen, n=116), došlo je do poboljšanja na 0. ili 1. stepen. Pedeset i devet posto (59%) bolesnika sa povišenim vrijednostima ALT-a je primilo sistemske kortikosteroide. Među bolesnicima koji su se oporavili, njih 92 (84%) su ponovo počeli primati pembrolizumab (3%) ili aksitinib (31%) u monoterapiji, ili oba lijeka (50%). Kod 55% tih bolesnika nije došlo do ponovnog povišenja vrijednosti ALT-a na  $>3$  puta iznad GGN-a, a svi bolesnici kod kojih je došlo do povišenja ALT-a na  $>3$  puta iznad GGN-a su se oporavili. Nije bilo jetrenih događaja 5. stepena.

#### Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Udio bolesnika liječenih monoterapijom pembrolizumabom kod kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrijednost je bio sljedeći: 9,4% za smanjen broj limfocita, 7,4% za snižene vrijednosti natrija, 5,8% za snižene vrijednosti hemoglobina, 5,3% za snižene vrijednosti fosfata, 5,3% za povišene vrijednosti glukoze, 3,3% za povišene vrijednosti ALT-a, 3,1% za povišene vrijednosti AST-a, 2,6% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 2,3% za snižene vrijednosti kalija, 2,1% za povišene vrijednosti kalija, 1,9% za smanjeni broj neutrofila, 1,8% za smanjeni broj trombocita, 1,8% za povišene vrijednosti kalcija, 1,7% za povišene vrijednosti bilirubina, 1,5% za snižene vrijednosti kalcija, 1,4% za snižene vrijednosti albumina, 1,3% za povišene vrijednosti kreatinina, 1,2% za snižene vrijednosti glukoze, 0,8% za smanjen broj leukocita, 0,7% za povišene vrijednosti magnezija, 0,5% za povišene vrijednosti natrija, 0,4% za povišene vrijednosti hemoglobina, te 0,2% za snižene vrijednosti magnezija.

Udio bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom kod kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrijednost je bio sljedeći: 41,3% za smanjen broj neutrofila, 26,9% za smanjen broj limfocita, 24,8% za smanjen broj leukocita, 21,9% za snižene vrijednosti hemoglobina, 14,9% za smanjen broj trombocita, 11,0% za snižene vrijednosti natrija, 8,7% za snižene vrijednosti kalija, 8,1% za snižene vrijednosti fosfata, 6,1% za povišene vrijednosti ALT-a, 5,7% za povišene vrijednosti AST-a, 5,6% za povišene vrijednosti glukoze, 4,1% za povišene vrijednosti bilirubina, 3,8% za snižene vrijednosti kalcija, 3,5% za povišene vrijednosti kreatinina, 3,4% za povišene vrijednosti kalija, 3,2% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 2,9% za snižene vrijednosti albumina, 1,8% za povišene vrijednosti kalcija, 1,1% za snižene vrijednosti glukoze, 0,5% za povišene vrijednosti natrija i 0,1% za povišene vrijednosti hemoglobina.

Udio bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom kod kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 23,0% za povišene vrijednosti lipaze (nije se mjerilo kod bolesnika liječenih pembrolizumabom i aksitinibom), 12,0% za smanjen broj limfocita, 11,4% za snižene vrijednosti natrija, 11,2% za povišene vrijednosti amilaze, 11,2% za povišene vrijednosti triglicerida, 10,4% za povišene vrijednosti ALT-a, 8,9% za povišene vrijednosti AST-a, 7,8% za povišene vrijednosti glukoze, 6,8% za snižene vrijednosti fosfata, 6,1% za snižene vrijednosti kalija, 5,1% za povišene vrijednosti kalija, 4,5% za povišene vrijednosti holesterola, 4,4% za povišene vrijednosti kreatinina, 4,2% za snižene vrijednosti hemoglobina, 4,0% za snižene vrijednosti magnezija, 3,5% za smanjen broj neutrofila, 3,1% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,0% za smanjen broj trombocita, 2,8% za povišene vrijednosti bilirubina, 2,2% za snižene vrijednosti kalcija, 1,7% za smanjen broj leukocita, 1,6% za povišene vrijednosti magnezija, 1,5% za povišen protrombinski INR, 1,4% za snižene vrijednosti glukoze, 1,2% za snižene vrijednosti albumina, 1,2% za povišene vrijednosti kalcija, 0,4% za povišene vrijednosti natrija i 0,1% za povišene vrijednosti hemoglobina.

#### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih monoterapijom pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT svake tri sedmice, 200 mg svake tri sedmice ili 10 mg/kg TT svake dvije ili tri sedmice, 36 (1,8%) od 2034 bolesnika koji su mogli biti testirani je imalo pozitivna antitijela na pembrolizumab koja su se razvila tokom liječenja; među tim bolesnicima njih 9 (0,4%) je imalo neutralizirajuća antitijela na

pembrolizumab. Nije bilo dokaza promjena farmakokinetičkog ili sigurnosnog profila kod razvoja vezujućih ili neutralizirajućih antitijela na pembrolizumab.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost pembrolizumaba u monoterapiji se ocjenjivala kod 161 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 9 mjeseci do 17 godina sa uznapredovalim melanomom, limfomom ili PD-L1 pozitivnim uznapredovalim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim tumorima uz primjenu doze od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice u ispitivanju faze I/II KEYNOTE-051. Populacija sa kHL-om (n=22) je uključivala bolesnike u dobi od 11 do 17 godina. Sigurnosni profil kod pedijatrijskih bolesnika u načelu je bio sličan onom primijećenim kod odraslih liječenih pembrolizumabom. Najčešći neželjeni efekti (prijavljeni kod najmanje 20% pedijatrijskih bolesnika) su bili pireksija (33%), povraćanje (30%), glavobolja (26%), bol u abdomenu (22%), anemija (21%), kašalj (21%) i konstipacija (20%). Većina neželjenih efekata prijavljenih kod primjene monoterapije je bila 1. ili 2. stepena težine.

Sedamdeset i šest bolesnika (47,2%) je imalo 1 ili više neželjenih efekata 3. - 5. stepena, a među njima je njih 5 (3,1%) imalo 1 ili više neželjenih efekata koji su doveli do smrti. Učestalosti se zasnivaju na svim prijavljenim neželjenim efektima lijeka, neovisno o ocjeni uzročne povezanosti od strane ispitivača. Trenutno nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti pembrolizumaba kod adjuvantno liječenih adolescenata sa melanomom stadija IIB, IIC i III.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju pembrolizumabom.

U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo nadgledati zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih efekata te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori PD-1/PDL-1 (receptora/liganda receptora programirane ćelijske smrti-1).

ATC klasifikacija: L01FF02

KEYTRUDA je biološki lijek.

#### Mehanizam djelovanja

KEYTRUDA je humanizovano monoklonsko antitijelo koje se veže na receptor programirane ćelijske smrti-1 (PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. PD-1 receptor je negativni regulator aktivnosti T-ćelija za koji je pokazano da je uključen u kontrolu imunološkog odgovora T-ćelija. KEYTRUDA pojačava odgovore T-ćelija, uključujući odgovore protiv tumora, blokiranjem vezivanja PD-1 za PD-L1 i PD-L2 koji su izraženi na antigen prezentirajućim ćelijama, a mogu biti izraženi na tumorskim ili drugim ćelijama u tumorskom mikrookruženju.

Antiangiogeni efekat lenvatiniba (inhibitora više tirozin kinaza) u kombinaciji sa imunostimulacijskim efektom pembrolizumaba (antitijela na PD-1) omogućava stvaranje tumorskog mikrookruženja sa većom aktivacijom T-ćelija kako bi se prevladala primarna i stečena rezistencija na imunoterapiju te može poboljšati tumorski odgovor u poređenju sa primjenom bilo kojeg od ta dva lijeka zasebno. U pretkliničkim mišjim modelima, kombinovana primjena inhibitora PD-1 sa inhibitorom tirozin kinaze ostvarila je jaču antitumorsku aktivnost nego svaki lijek zasebno.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Doze pembrolizumaba od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice, 10 mg/kg TT svake 3 sedmice i 10 mg/kg TT svake 2 sedmice su se ocjenjivale u kliničkim ispitivanjima provedenim kod bolesnika s melanomom ili prethodno liječenim NSCLC-om. Na osnovu modeliranja i simulacije odnosa doze i izloženosti za efikasnost i sigurnost primjene pembrolizumaba, nema klinički značajnih razlika u efikasnosti ili sigurnosti primjene između doze od 200 mg svake 3 sedmice, doze od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice i doze od 400 mg svakih 6 sedmica (vidi dio 4.2).

#### Melanom

##### KEYNOTE-006: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika s melanomom koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivani u multicentričnom, otvorenom, kontrolisanom ispitivanju faze III 'KEYNOTE-006' u liječenju uznapredovalog melanoma kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom. Bolesnici su bili randomizovani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 10 mg/kg TT svake 2 (n=279) ili 3 sedmice (n=277) ili za liječenje ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg TT svake 3 sedmice (n=278). Bolesnici oboljeli od melanoma s mutacijom BRAF V600E nisu prethodno morali primati terapiju BRAF inhibitorom.

Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti je bilo dopušteno da nastave liječenje do potvrde progresije bolesti. Procjena statusa tumora je provedena nakon 12. sedmice, zatim svakih 6 sedmica do 48. sedmice, a nakon toga svakih 12 sedmica.

Od 834 bolesnika, njih 60% su bili muškarci, 44% je imalo  $\geq 65$  godina (medijan dobi je iznosio 62 godine [raspon: 18-89]), a 98% bolesnika su bili bijelci. 65% bolesnika je imalo melanom stadija M1c, 9% je imalo moždane metastaze u anamnezi, 66% prethodno nije primalo terapiju, dok je 34% bolesnika prethodno primalo jednu terapiju. 31% je imalo funkcionalni ECOG status 1, 69% je imalo funkcionalni ECOG status 0 i 32% je imalo povišeni LDH. Mutacije u genu BRAF su prijavljene kod 302 (36%) bolesnika. Među bolesnicima oboljelim od tumora sa mutacijom u genu BRAF, njih 139 (46%) je prethodno liječeno BRAF inhibitorom.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS; prema integrisanoj radiološkoj i onkološkoj procjeni [engl. *Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO] baziranoj na Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora [engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST], verzije 1.1) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora. U Tabeli 3 su sažeto prikazane ključne mjere ishoda za efikasnost kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom u trenutku završne analize provedene nakon najmanje 21 mjeseca praćenja. Slike 1 i 2 prikazuju Kaplan-Meierove krive za OS i PFS na osnovu završne analize.

Tabela 3: Rezultati u efikasnosti u ispitivanju KEYNOTE-006

Mjera ishoda	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 3 sedmice n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 sedmice n=279	Ipilimumab 3 mg/kg TT svake 3 sedmice n=278
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-vrijednost†	<0,001	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije postignut (24; ND)	Nije postignut (22; ND)	16 (14; 22)
<b>PFS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-vrijednost†	<0,001	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Najbolji objektivni odgovor</b>			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Potpun odgovor	13%	12%	5%
Djelimičan odgovor	23%	25%	8%
<b>Trajanje odgovora‡</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije postignut (2,0; 22,8+)	Nije postignut (1,8; 22,8+)	Nije postignut (1,1+; 23,8+)
% u toku nakon 18 mjeseci	68%§	71%§	70%§

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s ipilimumabom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

† Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

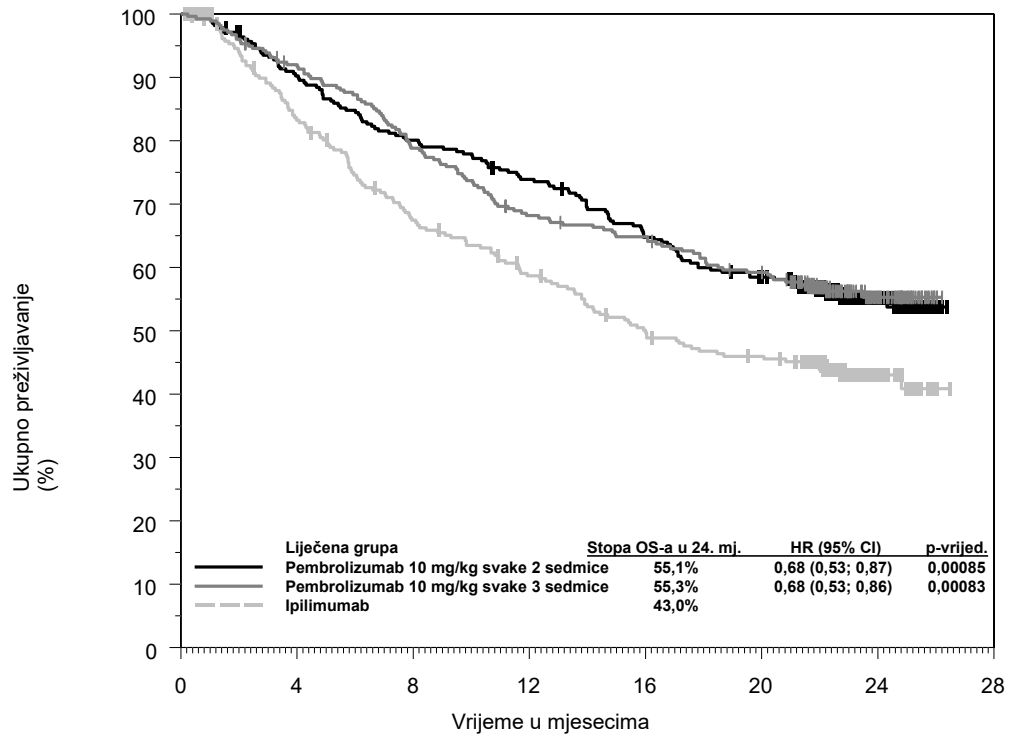
‡ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

§ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

ND = nije dostupno

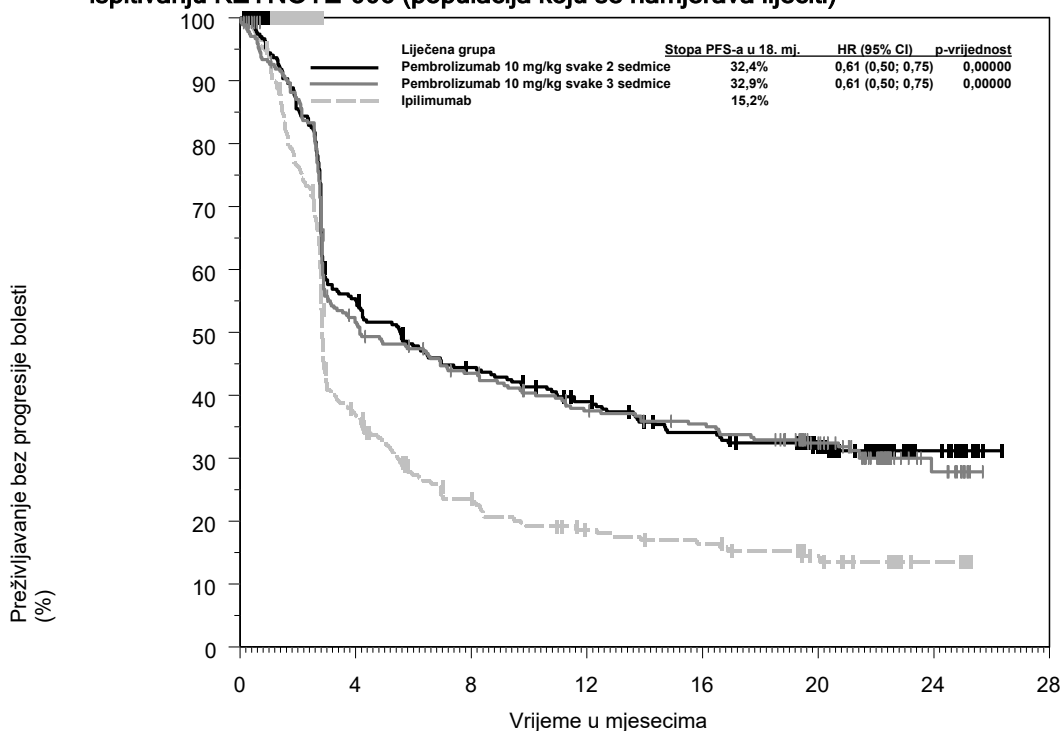


Slika 1: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-006 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj pod rizikom	Vrijeme u mjesecima							
	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg svake 2 sedmice:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg svake 3 sedmice:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

**Slika 2: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-006 (populacija koju se namjerava liječiti)**



Broj pod rizikom

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

**KEYNOTE-002: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika s melanomom koji su prethodno liječeni ipilimumabom**

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivani u multicentričnom, dvostruko slijepom, kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-002 u liječenju uznapredovalog melanoma kod bolesnika koji su prethodno bili liječeni ipilimumabom i, ako su bili pozitivni na mutaciju BRAF V600, BRAF ili MEK inhibitorom. Bolesnici su bili randomizovani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 2 (n=180) ili 10 mg/kg TT (n=181) svake 3 sedmice ili hemoterapije (n=179; uključujući dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel ili karboplatin+paklitaksel). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ni oni koji su primali imunosupresivnu terapiju; dodatni kriteriji za isključivanje su bili prethodni teški ili po život opasni imunološki uzrokovani neželjeni efekti tokom liječenja ipilimumabom, definisani kao bilo koja toksičnost 4. stepena ili toksičnost 3. stepena koja je zahtijevala liječenje kortikosteroidima (>10 mg/dan prednizona ili ekvivalenta) duže od 12 sedmica; neželjeni efekti  $\geq 2$ . stepena koji su nastupili tokom prethodnog liječenja ipilimumabom i koji su bili u toku; prethodna teška preosjetljivost na druga monoklonska antitijela; pneumonitis ili intersticijska bolest pluća u anamnezi; infekcija HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C te funkcionalni ECOG status od  $\geq 2$ .

Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti je bilo dopušteno da nastave liječenje do potvrde progresije bolesti. Procjena statusa tumora je provedena nakon 12 sedmica, zatim svakih 6 sedmica do 48. sedmice, a nakon toga svakih 12 sedmica. Bolesnici liječeni hemoterapijom kod kojih je došlo do neovisne potvrde progresije bolesti, nakon prve planirane procjene bolesti su mogli preći u drugu grupu i primiti pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svake 3 sedmice prema načelu dvostruko slijepog ispitivanja.

Od 540 bolesnika, njih 61% su bili muškarci, 43% je imalo  $\geq 65$  godina (medijan starosne dobi je iznosio 62 godine [raspon: 15-89]), a 98% bolesnika su bili bijelci. 82% bolesnika je imalo stadij M1c, 73% bolesnika je prethodno primalo najmanje dvije, a njih 32% tri ili više sistemskih terapija za uznapredovali melanom. 45% bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status od 1, 40% je imalo povišene vrijednosti LDH, a njih 23% je imalo tumor sa mutiranim genom BRAF.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS prema IRO-u na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST i OS. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora. U Tabeli 4 su sažeto prikazane ključne mjere ishoda za efikasnost u trenutku završne analize kod bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom, dok je Kaplan-Meierova kriva za PFS prikazana na Slici 3. Obje grupe koje su primale pembrolizumab su bile superiorne u odnosu na hemoterapiju za PFS i nije bilo razlika između doza pembrolizumaba. Nije bilo statistički značajne razlike između pembrolizumaba i hemoterapije u završnoj analizi OS-a, koja nije bila prilagođena za moguće efekte koji bi mogli ometati prelaz bolesnika u drugu grupu. Među bolesnicima randomizovanim za primanje hemoterapije, njih 55% je prešlo u drugu grupu i nakon toga je primalo terapiju pembrolizumabom.

Tabela 4: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-002

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 3 sedmice n=181	Hemoterapija  n=179
<b>PFS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-vrijednost†	<0,001	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-vrijednost†	0,1173	0,0106‡	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Najbolji objektivni odgovor</b>			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Potpun odgovor	3%	7%	0%
Djelimičan odgovor	19%	20%	5%
<b>Trajanje odgovora§</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nije postignut (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% u toku nakon 12 mjeseci	73% ¶	79% ¶	0% ¶

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

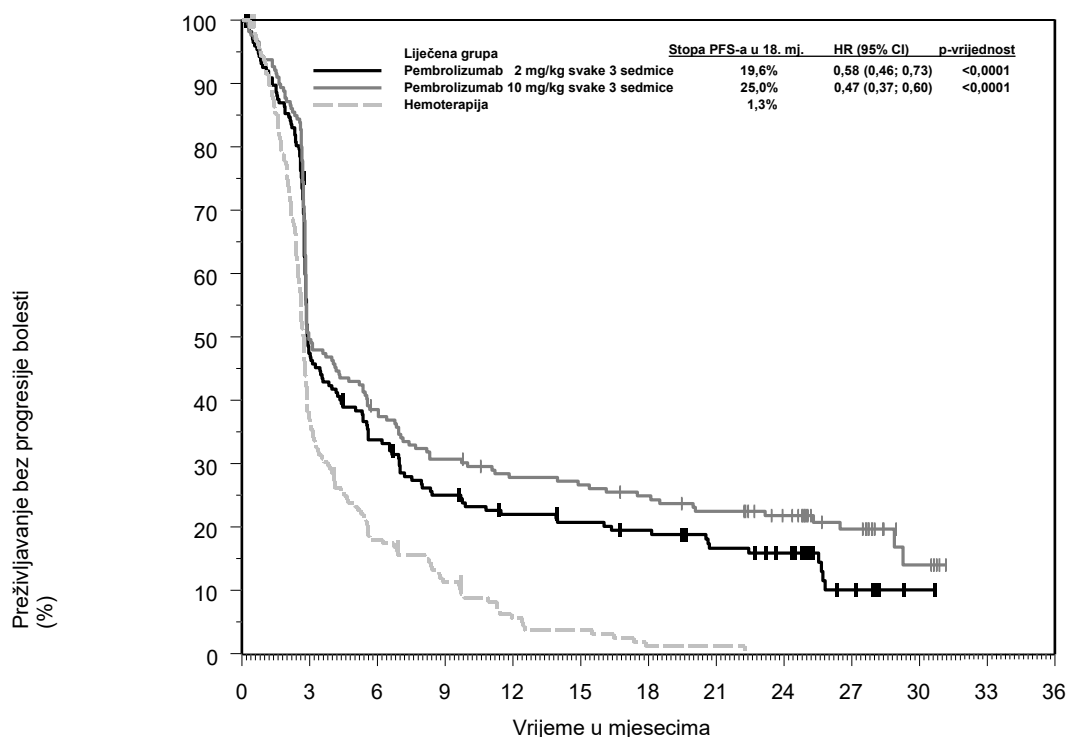
† Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

‡ Nije statistički značajno nakon prilagodbe za multiplicitet

§ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom iz završne analize

¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 3: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-002 (ITT - populacija koju se namjerava liječiti)**



Broj pod rizikom

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

***KEYNOTE-001: Otvoreno ispitivanje kod bolesnika s melanomom koji prethodno nisu bili liječeni i koji su liječeni ipilimumabom***

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba kod bolesnika sa uznapredovalim melanomom su ispitivani u nekontrolisanom, otvorenom ispitivanju KEYNOTE-001. Efikasnost se ocjenjivala kod 276 bolesnika iz dvije definisane kohorte, od kojih je jedna uključivala bolesnike prethodno liječene ipilimumabom (i BRAF ili MEK inhibitorom, ako su imali melanom pozitivan na mutaciju BRAF V600), a druga bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom. Bolesnicima je nasumično dodijeljena terapija pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice ili 10 mg/kg TT svake 3 sedmice. Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti je bilo dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Kriteriji za isključivanje su bili slični onima u ispitivanju KEYNOTE-002.

Od 89 bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, njih 53% su bili muškarci, 33% je imalo  $\geq 65$  godina, a medijan starosne dobi je iznosio 59 godina (raspon: 18-88). Svi osim dvoje bolesnika su bili bijelci. 84% bolesnika je imalo stadij M1c, dok je 8% bolesnika imalo moždane metastaze u anamnezi. 70% bolesnika je prethodno primalo najmanje dvije, a njih 35% tri ili više sistemskih terapija za uznapredovali melanom. Mutacije u genu BRAF su prijavljene kod 13% bolesnika uključenih u ispitivanje. Svi bolesnici oboljeli od tumora s mutacijom u genu BRAF su prethodno bili liječeni BRAF inhibitorom.

Od 51 bolesnika koji prethodno nije bio liječen ipilimumabom i koji je primao pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, njih 63% su bili muškarci, 35% je imalo  $\geq 65$  godina, a medijan starosne dobi je iznosio 60 godina (raspon: 35-80). Svi osim jednog bolesnika su bili bijelci. 63% bolesnika je imalo melanom stadija M1c, dok je 2% bolesnika imalo moždane metastaze u anamnezi. 45% bolesnika prethodno nije primalo terapiju za uznapredovali melanom. Mutacije u genu BRAF su prijavljene kod 20 (39%) bolesnika. Među bolesnicima oboljelim od tumora s mutacijom u genu BRAF, njih 10 (50%) je prethodno liječeno BRAF inhibitorom.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio ORR prema nezavisnoj ocjeni procijenjenoj prema verziji 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile stopa kontrole bolesti (uključujući potpun odgovor, djelimičan odgovor i stabilnu bolest), trajanje odgovora, PFS i OS. Odgovor tumora se ocjenjivao u 12-sedmičnim intervalima. U Tabeli 5 su sažeto prikazane ključne mjere ishoda za efikasnost kod bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom i onih koji prethodno nisu primali ipilimumab, a koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, na osnovu najmanje 30 mjeseci praćenja za sve bolesnike.

**Tabela 5: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-001**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice kod bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom n=51
<b>Najbolji objektivni odgovor* prema IRO-u†</b>		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Potpun odgovor	7%	12%
Djelimičan odgovor	19%	24%
Stopa kontrole bolesti %‡	48%	49%
<b>Trajanje odgovora§</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% u toku nakon 24 mjeseca¶	75%	71%
<b>PFS</b>		
Medijan u mjesecima (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci	34%	38%
<b>OS</b>		
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,9 (11, nije dostupno)	28,0 (14, nije dostupno)
Stopa OS-a nakon 24 mjeseca	44%	56%

\* Uključuje bolesnike bez mjerljive bolesti na početku ispitivanja, što je utvrđeno nezavisnom radiološkom procjenom

† IRO = integrisana radiološka i onkološka procjena na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

‡ Na osnovu najboljeg odgovora stabilne bolesti ili boljeg ishoda

§ Na osnovu bolesnika s potvrđenim odgovorom prema nezavisnoj ocjeni, počevši od datuma kada je odgovor prvi put zabilježen; n = 23 za bolesnike prethodno liječene ipilimumabom; n=18 za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom

¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Rezultati postignuti kod bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom (n=84) i onih koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom (n=52), a koji su primali pembrolizumab u dozi od 10 mg/kg TT svake 3 sedmice, su bili slični onima zapaženim kod bolesnika koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice.

#### *Analize podpopulacija*

##### **Status mutacije u genu BRAF kod melanoma**

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-002 provedena je analiza podgrupa kod bolesnika koji su imali divlji tip gena BRAF (n=414; 77%) ili mutaciju u genu BRAF i koji su prethodno primali BRAF terapiju (n=126; 23%), kako je sažeto prikazano u Tabeli 6.

**Tabela 6: Rezultati za efikasnost prema statusu mutacije u genu BRAF u ispitivanju KEYNOTE-002**

Mjera ishoda	Divlji tip gena BRAF		Mutacija u genu BRAF uz prethodnu BRAF terapiju	
	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice (n=136)	Hemoterapija (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice (n=44)	Hemoterapija (n=42)
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-006 provedena je analiza podgrupa kod bolesnika koji su imali divlji tip gena BRAF (n=525; 63%), bolesnika koji su imali mutaciju u genu BRAF, ali prethodno nisu primali BRAF terapiju (n=163; 20%) te bolesnika koji su imali mutaciju u genu BRAF i prethodno su primali BRAF terapiju (n=139; 17%), kako je sažeto prikazano u Tabeli 7.

**Tabela 7: Rezultati za efikasnost prema statusu mutacije u genu BRAF u ispitivanju KEYNOTE-006**

Mjera ishoda	Divlji tip gena BRAF		Mutacija u genu BRAF bez prethodne BRAF terapije		Mutacija u genu BRAF uz prethodnu BRAF terapiju	
	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice (objedinjeni podaci)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice (objedinjeni podaci)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice (objedinjeni podaci)	Ipilimumab (n=52)
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Omjer hazarda za 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%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s ipilimumabom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

#### PD-L1 status kod melanoma

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-002 provedena je analiza podgrupa kod bolesnika koji su bili PD-L1 pozitivni (PD-L1 ekspresija u  $\geq 1\%$  tumorskih ćelija i imunih ćelija povezanih s tumorom u odnosu na sve održive tumorske ćelije - MEL skor) naspram onih koji su bili PD-L1 negativni. Ekspresija PD-L1 se određivala retrospektivno imunohistochemijskom (engl. *immunohistochemistry*, IHC) analizom uz pomoć anti-PD-L1 antitijela 22C3. Među bolesnicima kod kojih se mogla odrediti ekspresija PD-L1 (79%), njih 69% (n=294) je bilo PD-L1 pozitivno, a njih 31% (n=134) PD-L1 negativno. Tabela 8 sažeto prikazuje rezultate za efikasnost prema ekspresiji PS-L1.

**Tabela 8: Rezultati za efikasnost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-002**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice	Hemoterapija	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice	Hemoterapija
	PD-L1 pozitivni bolesnici		PD-L1 negativni bolesnici	
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-006 provedena je analiza podgrupa kod bolesnika koji su bili PD-L1 pozitivni (n=671; 80%) naspram onih koji su bili PD-L1 negativni (n=150; 18%). Među bolesnicima kod kojih se mogla odrediti ekspresija PD-L1 (98%), njih 82% je bilo PD-L1 pozitivno, a njih 18% PD-L1 negativno. Tabela 9 sažeto prikazuje rezultate za efikasnost prema ekspresiji PD-L1.

**Tabela 9: Rezultati za efikasnost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-006**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice (objedinjeni podaci)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 ili 3 sedmice (objedinjeni podaci)	Ipilimumab
	PD-L1 pozitivni bolesnici		PD-L1 negativni bolesnici	
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s ipilimumabom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

#### Očni melanom

Kod 20 ispitanika s očnim melanomom uključenih u ispitivanje KEYNOTE-001 nije prijavljen nijedan objektivni odgovor; stabilna bolest je prijavljena kod 6 bolesnika.

#### KEYNOTE-716: Placebom kontrolisano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrnutih resekciji melanoma stadija IIB ili IIC

Efikasnost pembrolizumaba se procjenjivala u ispitivanju KEYNOTE-716, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika podvrnutih resekciji melanoma stadija IIB ili IIC. Ukupno je 976 bolesnika bilo randomizovano (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake tri sedmice (ili u dozi za pedijatrijske bolesnike [u dobi od 12 do 17 godina] od 2 mg/kg intravenski [do najviše 200 mg] svake tri sedmice) (n=487) ili placebo (n=489) tokom najviše godinu dana ili do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana na osnovu T stadija bolesti prema 8. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za borbu protiv raka (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju, kao ni oni sa melanomom sluznice ili očnim melanomom. U ispitivanju nisu mogli učestvovati ni bolesnici koji su za liječenje melanoma prethodno primali neku drugu terapiju osim hirurškog liječenja. Pretraga snimanjem se provodila svakih 6 mjeseci od randomizacije do kraja 4. godine, a nakon toga jednom tokom 5. godine nakon randomizacije ili do recidiva bolesti, što god je nastupilo prvo.

Početne karakteristike kod 976 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 61 godina (raspon: 16-87; 39% u dobi od 65 ili više godina; 2 adolescentna bolesnika [po jedan u svakoj liječenoj grupi]); 60% muškaraca te funkcionalni ECOG status 0 (93%) i 1 (7%). Šezdeset i četiri posto (64%) bolesnika je imalo bolest stadija IIB, a 35% njih bolest stadija IIC.



Primarna mjera ishoda za efikasnost je bilo preživljavanje bez recidiva bolesti (engl. *recurrence-free survival*, RFS) prema ocjeni ispitivača u cjelokupnoj populaciji, pri čemu se RFS definisao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze) ili smrti, što god je nastupilo prije. Sekundarne mjere ishoda su bile preživljavanje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS) i OS u cjelokupnoj populaciji. OS se nije formalno ocjenjivao u trenutku provođenja ove analize. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je prvobitno pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a (HR: 0,65; 95% CI: 0,46; 0,92; p-vrijednost =0,00658) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Prijavljeni rezultati iz unaprijed određene završne analize RFS-a nakon medijana praćenja od 20,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tabeli 10. Ažurirani rezultati za RFS nakon medijana praćenja od 38,5 mjeseci su bili u skladu s onima iz završne analize RFS-a kod bolesnika randomizovanih u grupu koja je primala pembrolizumab u odnosu na one u grupi koja je primala placebo (HR: 0,62; 95% CI: 0,49; 0,79) (vidi Sliku 4). Prema unaprijed određenoj interim analizi nakon medijana praćenja od 26,9 mjeseci ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DMFS-a (HR: 0,64; 95% CI: 0,47; 0,88; p vrijednost = 0,00292) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Prijavljeni rezultati iz unaprijed određene završne analize DMFS-a nakon medijana praćenja od 38,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tabeli 10 i na Slici 5.

**Tabela 10: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-716**

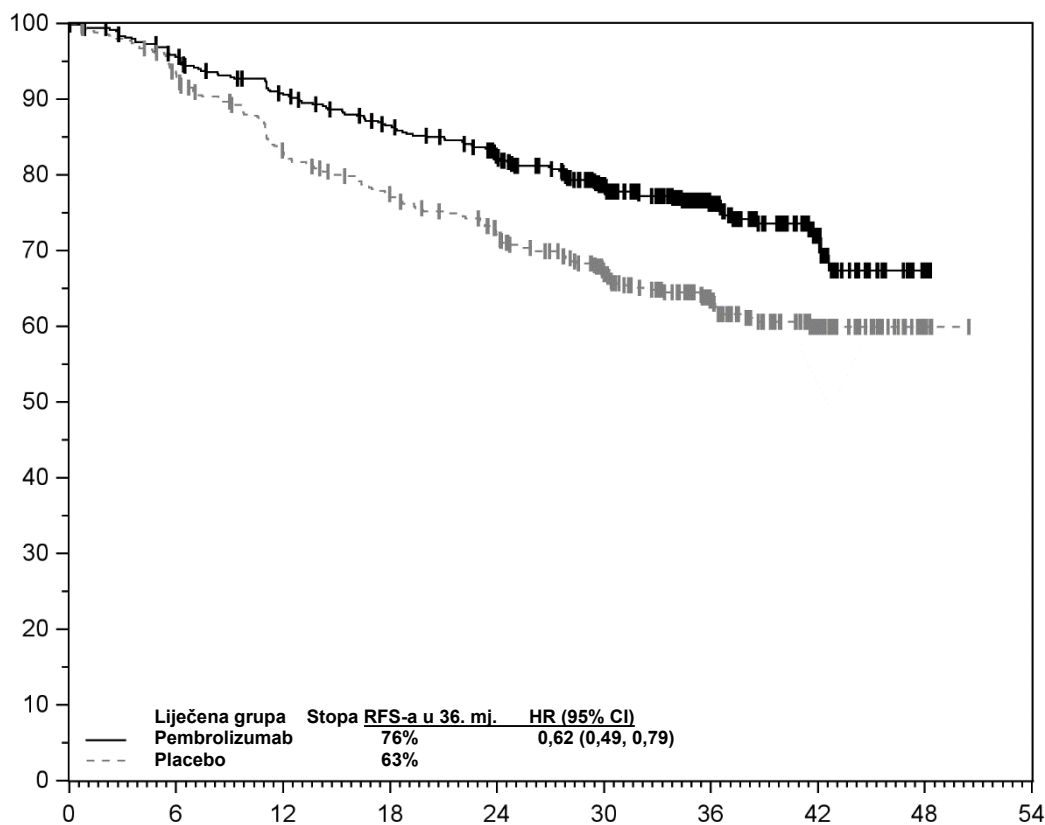
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=487	Placebo  n=489
<b>RFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	72 (15%)	115 (24%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	NP (NP; NP)	NP (29,9; NP)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-vrijednost (stratifikovani log-rang test)†	0,00046	
<b>DMFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

† Nominalna p-vrijednost na osnovu log-rang testa stratifikovanog prema T stadiju bolesti prema 8. izdanju klasifikacije AJCC-a.

NP - nije postignut

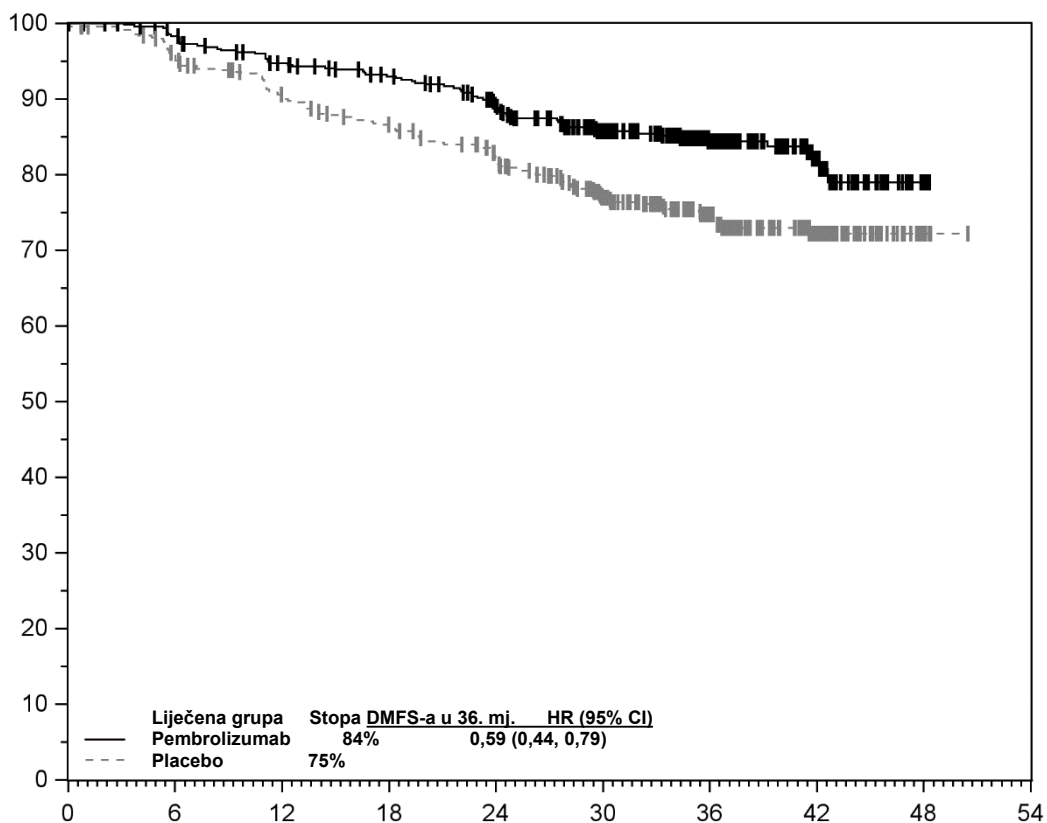
Slika 4: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez recidiva bolesti prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-716 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

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

Slika 5: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez udaljenih metastaza prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-716 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

Pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

***KEYNOTE-054: Placebom kontrolisano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih potpunoj resekciji melanoma stadija III***

Efikasnost pembrolizumaba se ocjenjivala u ispitivanju KEYNOTE-054, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika kojima je napravljena potpuna resekcija melanoma stadija IIIA (metastaza u limfnom čvoru >1 mm), IIIB ili IIIC. Ukupno je 1019 odraslih bolesnika bilo randomizovano (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake tri sedmice (n=514) ili placebo (n=505) tokom najviše godinu dana, do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana na osnovu stadija bolesti prema 7. izdanju klasifikacije AJCC (IIIA, IIIB, IIIC uz 1-3 pozitivna limfna čvora ili IIIC uz ≥4 pozitivna limfna čvora) te geografske regije (Sjeverna Amerika, evropske zemlje, Australija i ostale zemlje). Kod bolesnika se u toku 13 sedmica prije početka liječenja morala provesti disekcija limfnog čvora te radioterapija, ako je bila indicirana. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju, kao ni oni s melanomom sluznice ili očnim melanomom. U ispitivanju nisu mogli učestvovati ni bolesnici koji su za liječenje melanoma prethodno primali neku drugu terapiju osim hirurškog liječenja ili interferona za melanome velike debljine bez dokaza zahvaćenosti limfnih čvorova. Snimanje se nakon prve doze pembrolizumaba provodilo svakih 12 sedmica tokom prve dvije godine, zatim svakih 6 mjeseci od 3. do 5. godine, a nakon toga jednom godišnje.

Početak karakteristike među 1019 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 54 godine (25% u dobi od 65 ili više godina), 62% muškaraca te funkcionalni ECOG status 0 (94%) i 1 (6%). Šesnaest posto (16%) bolesnika je imalo bolest stadija IIIA, 46% njih je imalo bolest stadija IIIB, 18% bolesnika je imalo bolest stadija IIIC (1-3 pozitivna limfna čvora), a 20% bolest stadija IIIC (≥4 pozitivna limfna čvora); 50% bolesnika je bilo pozitivno na mutaciju BRAF V600, a 44% njih je imalo divlji tip gena BRAF. Ekspresija PD-L1 se određivala retrospektivno IHC analizom uz pomoć anti-PD-L1 antitijela 22C3; 84% bolesnika je imalo melanom pozitivan na PD-L1 (ekspresija PD-L1 kod ≥1% tumorskih ćelija i imunih ćelija povezanih s tumorom u odnosu na sve održive tumorske ćelije). Primijenjen je isti sistem ocjenjivanja kao i za metastatski melanom (MEL skor).

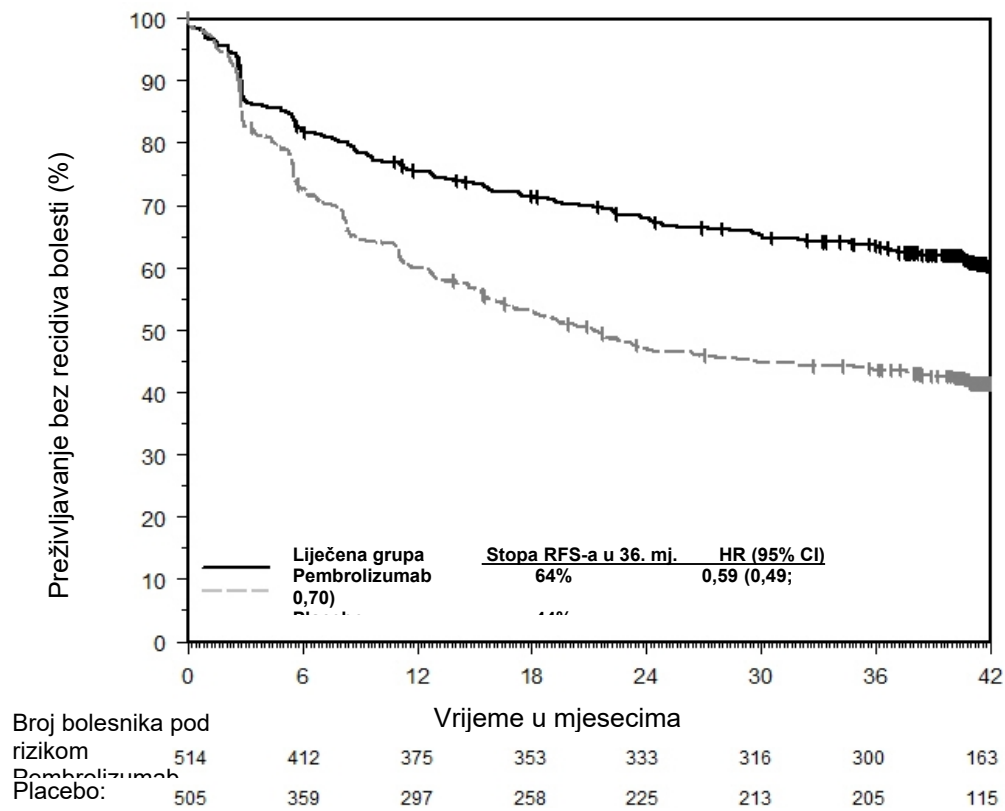
Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile RFS prema ocjeni ispitivača u cjelokupnoj populaciji i u populaciji s PD-L1-pozitivnim tumorima, pri čemu se RFS definisao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze) ili smrti, što god je nastupilo prije. Sekundarne mjere ishoda su bile DMFS i OS u cjelokupnoj populaciji i u populaciji sa PD-L1-pozitivnim tumorima. OS se nije formalno ocjenjivao u trenutku provođenja tih analiza. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je prvobitno pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a (HR: 0,57; 98,4% CI: 0,43; 0,74; p-vrijednost <0,0001) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ažurirani rezultati za efikasnost nakon medijana praćenja od 45,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tabeli 11 i na Slikama 6 i 7.

**Tabela 11: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-054**

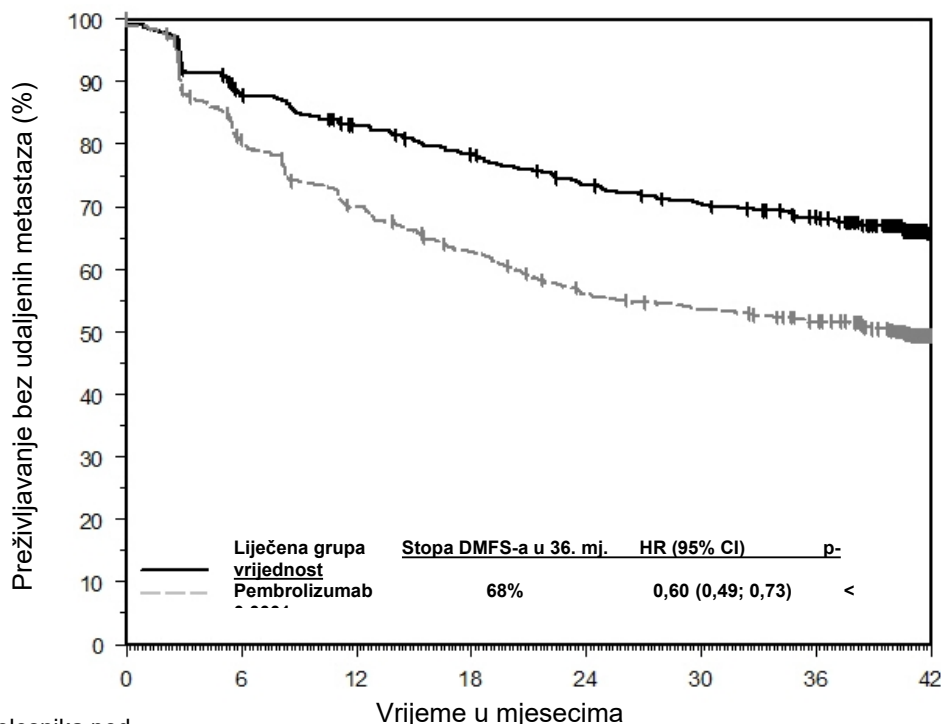
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	203 (40%)	288 (57%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije postignut	21,4 (16,3; 27,0)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	173 (34%)	245 (49%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije postignut	40,0 (27,7; Nije postignut)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-vrijednost (stratifikovani log-rank test)	<0,0001	

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

Slika 6: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez recidiva bolesti prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-054 (populacija koju se namjerava liječiti)



Slika 7: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez udaljenih metastaza prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-054 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	514	434	404	378	352	334	314	174
Placebo:	505	395	339	301	265	251	235	136

Korisni efekti na RFS i DMFS su dosljedno zapaženi u svim podgrupama, uključujući podgrupe prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, statusu mutacije gena BRAF i stadiju bolesti (prema 7. izdanju AJCC klasifikacije). Ti su rezultati bili dosljedni nakon ponovnog određivanja stadija bolesti u *post-hoc* analizi prema trenutnom, 8. izdanju AJCC klasifikacije.

### NSCLC

#### KEYNOTE-091: Placebom kontrolisano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih resekciji NSCLC-a

Efikasnost pembrolizumaba je ispitivana u ispitivanju KEYNOTE-091, multicentričnom, randomizovanom, trostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika s NSCLC-om i visokim rizikom od recidiva (stadij IB [T2a  $\geq$  4 cm], II ili IIIA prema 7. izdanju AJCC klasifikacije) nakon potpune resekcije, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali neoadjuvantnu radioterapiju i/ili neoadjuvantnu hemoterapiju te koji prethodno nisu primali adjuvantnu radioterapiju za trenutnu zloćudnu bolest niti se kod njih takva terapija planirala. Testiranje na tumorske aberacije/onkogene pokretače nije bilo uslov za uključivanje u ispitivanje.

Sljedeći selekcijski kriteriji opisuju bolesnike sa visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i odražavaju populaciju bolesnika sa bolešću stadija IB [T2a  $\geq$  4 cm], II ili IIIA prema 7. izdanju klasifikacije: veličina tumora  $\geq$  4 cm, ili tumor bilo koje veličine praćen statusom N1 ili N2, ili tumor koji zahvata strukture grudnog koša (direktno zahvata parijetalnu pleuru, zid grudnog koša, dijafragmu, frenični nerv, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, medijastinum, srce, velike krvne žile, dušnik, povratni laringealni nerv, jednjak, tijelo pršljena, karinu), ili tumor koji zahvata glavni bronhij  $<$  2 cm distalno od karine, ali ne zahvata karinu, ili tumor praćen atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom cijelog plućnog krila, ili tumor sa zasebnim čvorom/čvorovima u istom režnju ili različitom ipsilateralnom režnju u odnosu na primarni. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa N2 statusom sa tumorom koji je također zahvatao medijastinum, srce, velike krvne žile, dušnik, povratni laringealni nerv, jednjak, tijelo pršljena, karinu, ili sa zasebnim tumorskim čvorom/čvorovima u različitom ipsilateralnom režnju.

Bolesnici su mogli, ali nisu morali prethodno primati adjuvantnu hemoterapiju u skladu sa preporukom ljekara. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 4 ciklusa adjuvantne hemoterapije. Randomizacija je bila stratifikovana na osnovu stadija bolesti (IB naspram II naspram IIIA), primjene adjuvantne hemoterapije (bez adjuvantne hemoterapije naspram primjene adjuvantne hemoterapije), statusa ekspresije PD-L1 (TPS <1% [negativna ekspresija] naspram TPS 1-49% naspram TPS ≥50%) i geografske regije (Zapadna Evropa naspram Istočne Evrope naspram Azije naspram ostatka svijeta). Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za intravensku primjenu pembrolizumaba u dozi od 200 mg (n=590) ili placebo (n=587) svake 3 sedmice.

Liječenje se nastavilo do recidiva bolesti definisanog verzijom 1.1 kriterija RECIST koji je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tokom približno 1 godine (18 doza). Pretrage snimanjem su se provodile svakih 12 sedmica nakon prve doze pembrolizumaba tokom prve godine, zatim svakih 6 mjeseci tokom 2. i 3. godine, a nakon toga jednom godišnje do kraja 5. godine. Nakon 5. godine, pretrage snimanjem se provode u skladu sa lokalnim standardnim liječenjem.

Od 1177 randomizovanih bolesnika, njih 1010 (86%) je nakon potpune resekcije primalo adjuvantnu hemoterapiju zasnovanu na platini. Početne karakteristike tih 1010 bolesnika u ispitivanju KEYNOTE-091 su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 64 godine (raspon: 35-84), 49% bolesnika je imalo 65 ili više godina; 68% bolesnika su bili muškarci, 77% bijelci, 18% azijati; 86% bolesnika su bili aktivni ili bivši pušači. Šezdeset i jedan posto (61%) bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status 0, a njih 39% funkcionalni ECOG status 1. Dvanaest posto (12%) bolesnika je imalo bolest stadija IB (T2a ≥4 cm), 57% bolest stadija II, a 31% bolest stadija IIIA. Trideset i devet posto (39%) bolesnika je imalo tumorsku ekspresiju PD-L1 uz TPS <1% [negativna ekspresija], 33% je imalo TPS 1-49%, a 28% TPS ≥50%. Sedam posto (7%) bolesnika je imalo poznate mutacije gena EGFR, 38% nije imalo mutacije gena EGFR, dok je kod njih 56% status mutacije gena EGFR bio nepoznat. Pedeset i dva posto (52%) bolesnika je bilo iz Zapadne Evrope, njih 20% iz Istočne Evrope, 17% iz Azije, a 11% iz ostatka svijeta.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile preživljavanje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) prema ocjeni ispitivača u cjelokupnoj populaciji i u populaciji bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS ≥50%, pri čemu se DFS definisao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalni/regionalni recidiv, udaljene metastaze), druge zloćudne bolesti ili smrti, što god nastupi prije. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile DFS prema ocjeni ispitivača u populaciji bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS ≥1% te OS u cjelokupnoj populaciji i u populacijama bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS ≥50% i TPS ≥1%.

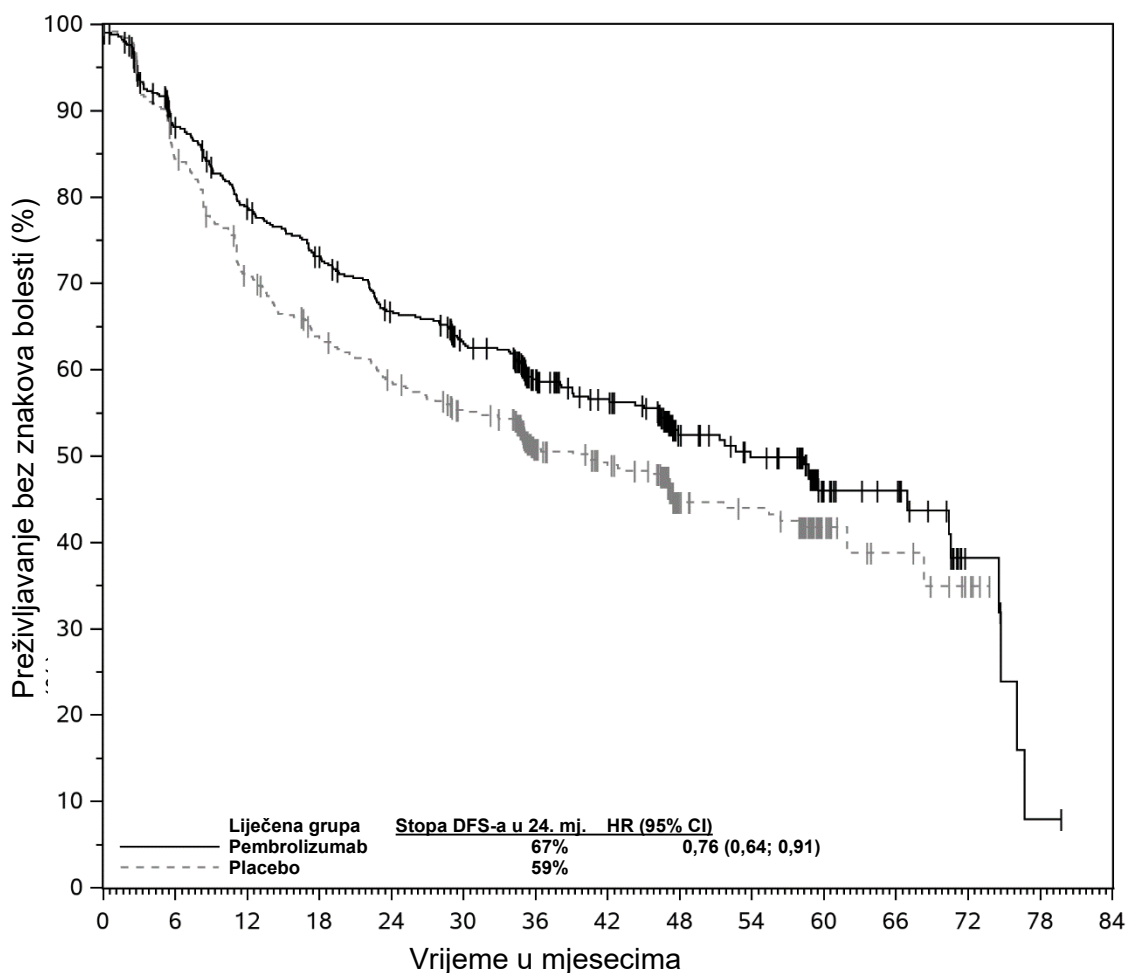
U unaprijed specificiranoj interim analizi nakon medijana praćenja od 32,4 mjeseca (raspon: 0,6-68 mjeseci) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a u cjelokupnoj populaciji (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) za bolesnike randomizovane u grupu liječenu pembrolizumabom u odnosu na one randomizovane u grupu koja je primala placebo. Tabela 12 i Slika 8 sažeto prikazuju rezultate za efikasnost kod bolesnika liječenih adjuvantnom hemoterapijom u trenutku završne analize DFS-a provedene nakon medijana praćenja od 46,7 mjeseci (raspon: 0,6-84,2). U vrijeme provođenja te analize rezultati za OS nisu bili zreli jer je u cjelokupnoj populaciji dotad zabilježeno samo 58% unaprijed specificiranih događaja OS-a. Eksplorativna analiza OS-a je ukazala na trend u korist pembrolizumaba u odnosu na placebo, uz HR od 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) kod bolesnika koji su primali adjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 12: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-091 za bolesnike koji su primali adjuvantnu hemoterapiju

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=506	Placebo  n=504
<b>DFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	225 (44%)	262 (52%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Na osnovu multivarijantnog Coxovog regresijskog modela

Slika 8: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez znakova bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-091 (za bolesnike koji su primali adjuvantnu hemoterapiju)



**Broj bolesnika pod rizikom**

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



KEYNOTE-024: Kontrolisano ispitivanje kod prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivani u ispitivanju KEYNOTE-024, multicentričnom, otvorenom, kontrolisanom ispitivanju liječenja prethodno neliječenog metastatskog NSCLC-a. Bolesnici su imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , određenim pomoću seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=154) ili hemoterapije koja je sadržavala platinu prema izboru ispitivača (n=151; uključujući pemetreksed+karboplatin, pemetreksed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+karboplatin ili paklitaksel+karboplatin. Bolesnici sa neskvamoznim NSCLC-om su mogli primiti terapiju održavanja pemetreksedom). Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnici bez progresije bolesti su se mogli liječiti do najviše 24 mjeseca. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa tumorskim aberacijama gena EGFR ili ALK, bolesnici sa autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju i bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije grudnog koša unutar prethodnih 26 sedmica. Ocjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica. Bolesnici koji su liječeni hemoterapijom kod kojih je došlo do potvrđene progresije bolesti od strane nezavisnog procjenitelja su mogli prijeći u drugu grupu i primiti pembrolizumab.

Početne karakteristike između 305 bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-024 su bile sljedeće: medijan dobi 65 godina (54% u dobi od 65 ili više godina), 61% muškaraca, 82% bijelaca i 15% azijata te 35% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 65% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Karakteristike bolesti su uključivale skvamozne (18%) i neskvamozne (82%) ćelije, stadij M1 (99%) i metastaze u mozgu (9%).

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i ORR (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Tabela 13 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost za cijelu populaciju koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent to treat*, ITT). Rezultati za PFS i ORR su prijavljeni iz privremene analize provedene nakon medijana praćenja od 11 mjeseci. Rezultati za OS su prijavljeni iz završne analize provedene nakon medijana praćenja od 25 mjeseci.

Tabela 13: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-024

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=154	Hemoterapija  n=151
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	73 (47%)	116 (77%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-vrijednost†	<0,001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	73 (47%)	96 (64%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-vrijednost†	0,002	
Medijan u mjesecima (95% CI)	30,0 (18,3; ND)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Potpuni odgovor	4%	1%
Djelimičan odgovor	41%	27%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% s trajanjem ≥6 mjeseci	88%§	59%¶

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na osnovu stratifikovanog log-rank testa

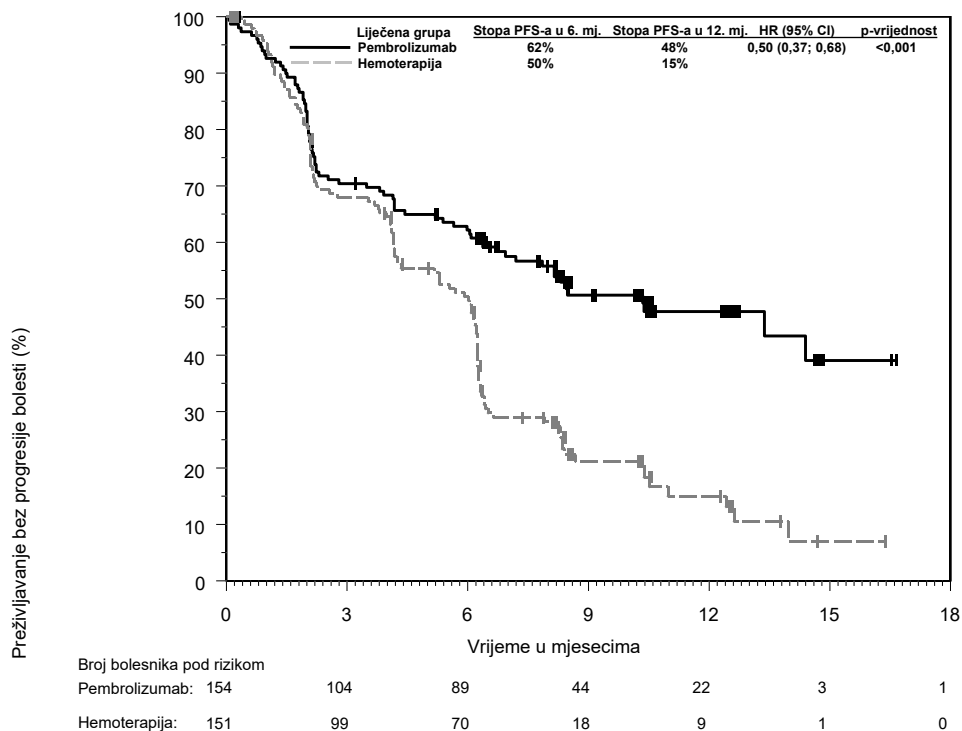
‡ Na osnovu bolesnika sa najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

§ Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 43 bolesnika sa odgovorom od 6 ili više mjeseci

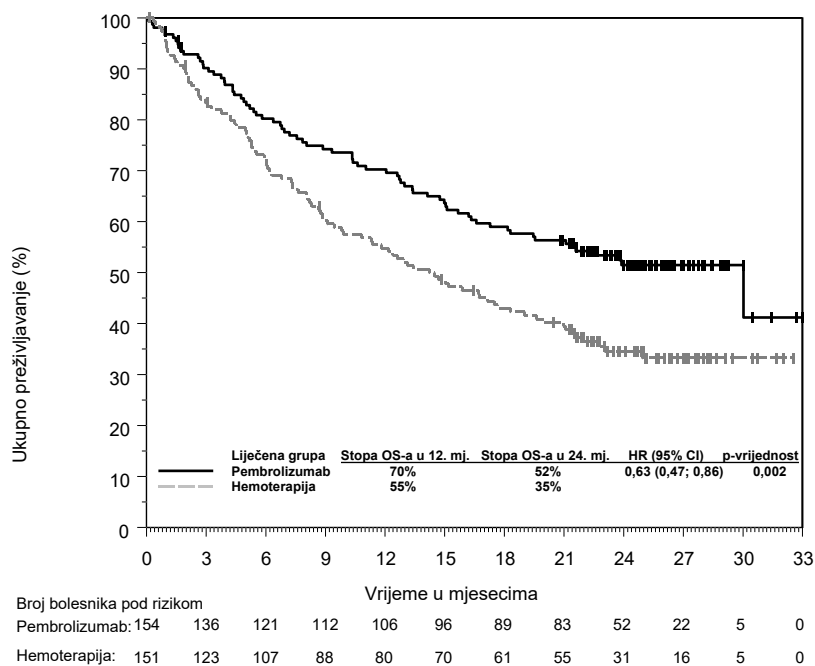
¶ Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 16 bolesnika sa odgovorom od 6 ili više mjeseci

ND = nije dostupno

**Slika 9: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-024 (populacija koju se namjerava liječiti)**



**Slika 10: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-024 (populacija koju se namjerava liječiti)**



U analizama podgrupa je primijećen smanjen povoljan efekat pembrolizumaba na preživljavanje u poređenju sa hemoterapijom kod malog broja bolesnika koji nikada nisu pušili; međutim, zbog malog broja bolesnika, iz ovih podataka nije bilo moguće donijeti konačne zaključke.

**KEYNOTE-042: Kontrolisano ispitivanje kod prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om**

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivani i u ispitivanju KEYNOTE-042, multicentričnom, kontrolisanom ispitivanju liječenja prethodno neliječenog lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a. Dizajn ispitivanja je bio sličan onom kod ispitivanja KEYNOTE-024, osim što su bolesnici imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=637) ili hemoterapije koja je sadržavala platinu prema izboru ispitivača (n=637; uključujući pemetreksed+karboplatin ili paklitaksel+karboplatin. Bolesnici sa neskvamoznim NSCLC-om su mogli primati terapiju održavanja pemetreksedom.). Ocjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica tokom prvih 45 sedmica, a zatim svakih 12 sedmica.

Od 1274 bolesnika koji su uključeni u ispitivanje KEYNOTE-042, njih 599 (47%) je imalo tumore koji su ekspresirali PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne karakteristike tih 599 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 63 godine (45% u dobi od 65 ili više godina), 69% muškaraca, 63% bijelaca i 32% azijata, 17% hispanskog ili latinoameričkog porijekla te 31% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 69% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Karakteristike bolesti su uključivale skvamozne (37%) i neskvamozne (63%) ćelije, stadij IIIA (0,8%), stadij IIIB (9%), stadij IV (90%) i liječene metastaze u mozgu (6%).

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio OS. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS i ORR (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno produženje OS-a kod bolesnika čiji su tumori ekspresirali PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$  randomizovanih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali hemoterapiju (HR: 0,82; 95% CI: 0,71; 0,93 u završnoj analizi) te kod bolesnika čiji su tumori ekspresirali PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  randomizovanih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali hemoterapiju. Tabela 14 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost za populaciju s TPS-om  $\geq 50\%$  u trenutku završne analize, koja je provedena nakon medijana praćenja od 15,4 mjeseca. Slika 11 prikazuje Kaplan-Meierovu krivu za OS u populaciji s TPS-om  $\geq 50\%$ , zasnovanu na rezultatima završne analize.

**Tabela 14: Rezultati za efikasnost (PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ ) u ispitivanju KEYNOTE-042**

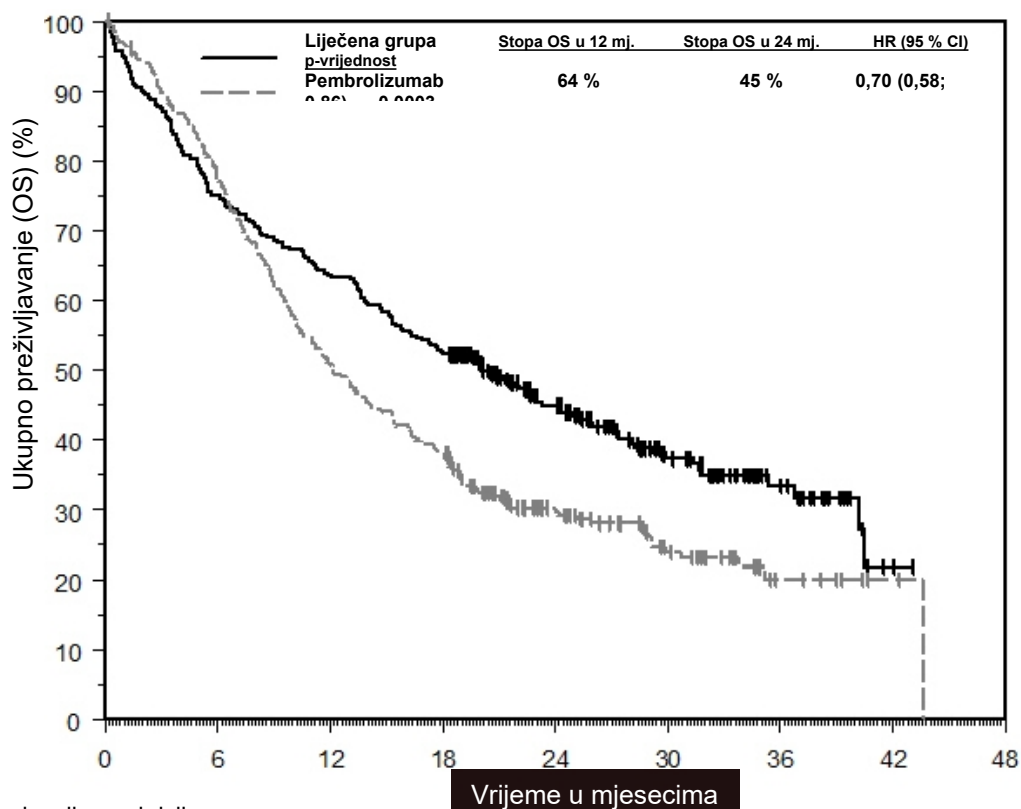
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=299	Hemoterapija n=300
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	180 (60%)	220 (73%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-vrijednost†	0,0003	
Medijan u mjesecima (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	238 (80%)	250 (83%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Potpuni odgovor	1%	0,3%
Djelimičan odgovor	38%	32%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% sa trajanjem $\geq 18$ mjeseci	57%	34%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na osnovu stratifikovanog log-rank testa

‡ Na osnovu bolesnika sa najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

Slika 11: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-042 (bolesnici s ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima								
	0	6	12	18	24	30	36	42	
Pembrolizumab	299	224	190	157	94	50	21	1	0
Hemoterapija	300	231	151	113	59	31	8	2	0

Rezultati *post-hoc* eksplorativne analize podgrupa su ukazali na trend smanjenog povoljnog efekta na preživljavanje uz pembrolizumab u odnosu na hemoterapiju, i tokom prva 4 mjeseca i tokom cijelog trajanja ispitivanja, kod bolesnika koji nikada nisu pušili. Međutim, zbog eksplorativne prirode te analize podgrupa, konačni zaključci se ne mogu donijeti.

**KEYNOTE-189: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod prethodno neliječenih bolesnika s neskvamoznim NSCLC-om**

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji s pemetreksedom i hemoterapijom koja sadrži platinu je ispitivana u multicentričnom, randomizovanom, aktivnim lijekom kontrolisanom, dvostruko slijepom ispitivanju KEYNOTE-189. Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje su bili metastatski neskvamozni NSCLC, izostanak prethodnog sistemskog liječenja za metastatski NSCLC te nepostojanje tumorskih aberacija gena EGFR ili ALK. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije grudnog koša tokom prethodnih 26 sedmica. Bolesnici su bili randomizovani (2:1) za primanje jednog od sljedećih protokola:

- pembrolizumab 200 mg u kombinaciji s pemetreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> i hemoterapijom po izboru ispitivača, koja je mogla biti ili cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ili karboplatin AUC 5 mg/ml/min, primijenjenim intravenski svake 3 sedmice tokom 4 ciklusa, nakon čega su se primjenjivali pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 3 sedmice (n=410)
- placebo u kombinaciji s pemetreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> i hemoterapijom po izboru ispitivača, koja je mogla biti ili cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ili karboplatin AUC 5 mg/ml/min, primijenjenim intravenski svake 3 sedmice tokom 4 ciklusa, nakon čega su se primjenjivali placebo i pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenski svake 3 sedmice (n=206)

Liječenje pembrolizumabom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST prema ocjeni slijepe centralne recenzije ili nakon prekida liječenja pemetreksedom ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Kod bolesnika koji su završili 24 mjeseca terapije ili ostvarili potpuni odgovor, liječenje pembrolizumabom se moglo ponovo uvesti u slučaju progresije bolesti te se moglo primjenjivati tokom dodatnih godinu dana. Ocjena statusa tumora provedena je u 6. sedmici i 12. sedmici, a zatim se provodila svakih 9 sedmica. Bolesnicima koji su primali placebo plus hemoterapiju i doživjeli neovisno potvrđenu progresiju bolesti ponuđeno je liječenje pembrolizumabom u monoterapiji.

Početne karakteristike među 616 bolesnika u ispitivanju KEYNOTE-189 su bile sljedeće: medijan dobi 64 godine (49% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 59% muškaraca; 94% bijelaca i 3% azijata; 43% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 56% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1; 31% PD-L1 negativnih bolesnika (TPS <1%) i 18% bolesnika s liječenim ili neliječenim moždanim metastazama na početku ispitivanja.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora, prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Tabela 15 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, dok su na Slikama 12 i 13 prikazane Kaplan-Meierove krive za OS i PFS na osnovu završne analize nakon medijana praćenja od 18,8 mjeseci.

**Tabela 15: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-189**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + pemetreksed + hemoterapija koja sadrži platinu n=410	Placebo + pemetreksed + hemoterapija koja sadrži platinu n=206
<b>OS*</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	258 (63%)	163 (79%)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-vrijednost‡	< 0,00001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	337 (82%)	197 (96%)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-vrijednost‡	< 0,00001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Potpuni odgovor	1,2%	0,5%
Djelimičan odgovor	47%	19%
p-vrijednost¶	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% bolesnika sa trajanjem ≥12 mjeseci#	53%	27%

\* Ukupno je 113 bolesnika (57%) koji su prekinuli liječenje u grupi koja je primala placebo plus hemoterapiju prešlo na liječenje pembrolizumabom u monoterapiji ili je kao daljnju terapiju primalo inhibitor kontrolnih tačaka imunološkog sistema.

† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

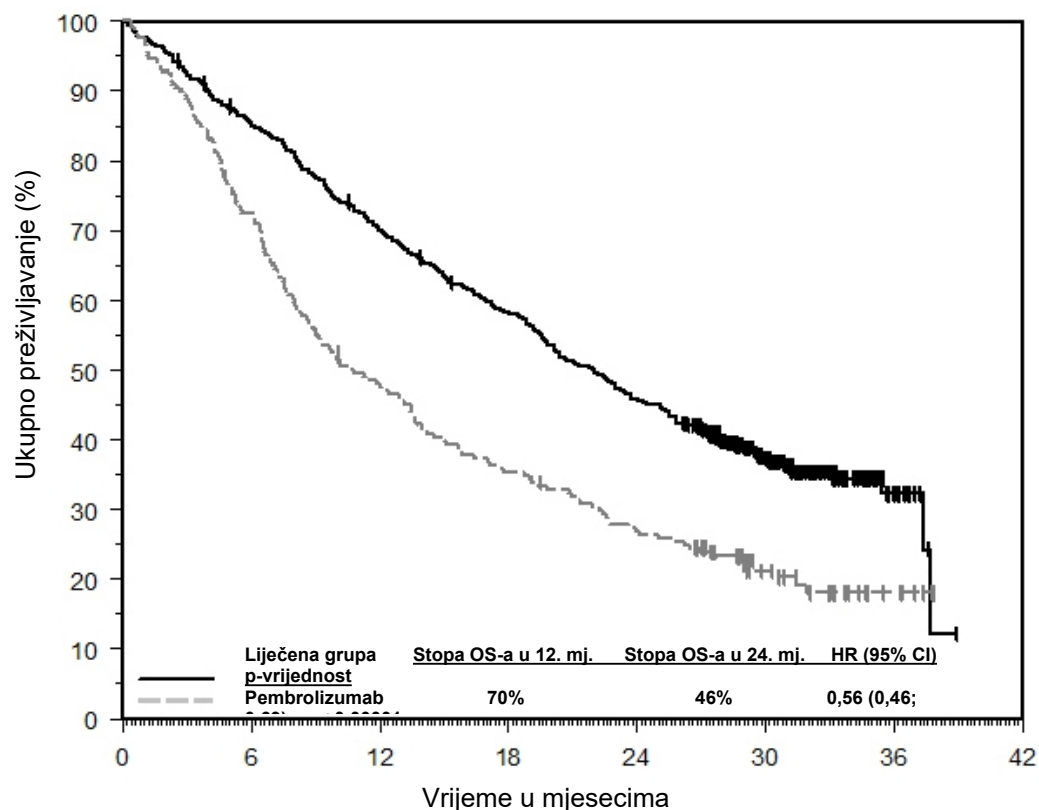
‡ Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

¶ Na osnovu Miettinen-ove i Nurminen-ove metode stratifikovane prema PD-L1 statusu, hemoterapiji sa platinom i pušačkom statusu

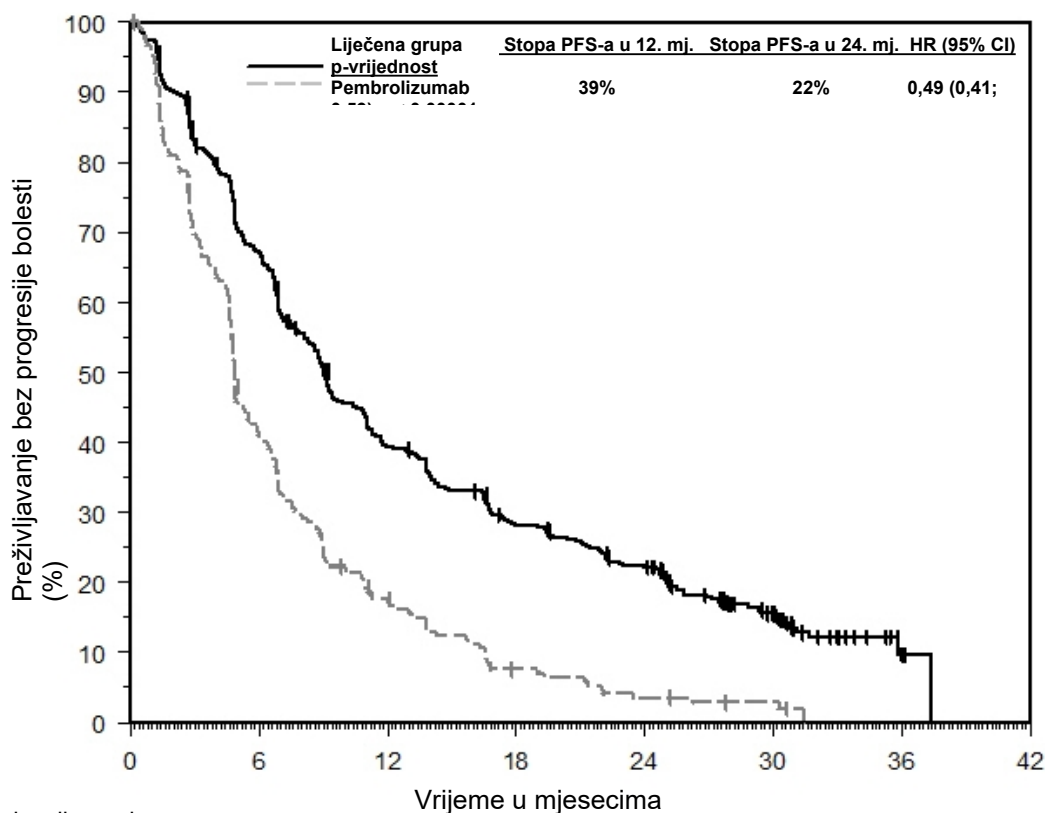
# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 12: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-189 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab <sup>410</sup>	347	283	234	184	86	12	0	0
Kontrola:	206	149	98	72	55	25	5	0

Slika 13: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-189 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42
Kontrola:	410	270	154	107	80	32	2	0
Pembrolizumab:	206	83	33	13	6	3	0	0

U ispitivanju KEYNOTE-189 je provedena analiza kod bolesnika koji su imali PD-L1 TPS <1% [pembrolizumab u kombinovanoj terapiji: n=127 (31%) naspram hemoterapije: n=63 (31%)], TPS 1 - 49% [pembrolizumab u kombinovanoj terapiji: n=128 (31%) naspram hemoterapije: n=58 (28%)] ili ≥50% [pembrolizumab u kombinovanoj terapiji: n=132 (32%) naspram hemoterapije: n=70 (34%)] (vidi Tabelu 16).

Tabela 16: Rezultati za efikasnost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-189\*

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija
	TPS <1%		TPS 1 - 49%		TPS ≥ 50%	
Omjer hazarda za OS† (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Omjer hazarda za PFS† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

\* Na osnovu završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombinovanoj terapiji u poređenju s hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

U momentu završne analize, u ispitivanje KEYNOTE-189 je bilo uključeno ukupno 57 bolesnika s NSCLC-om u dobi od ≥75 godina (35 u grupu koja je primala pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 22 u kontrolnu grupu). U ovoj ispitivanoj podgrupi bolesnika je prijavljen omjer hazarda=1,54 [95% CI:



0,76; 3,14] za OS i omjer hazarda=1,12 [95% CI: 0,56; 2,22] za PFS za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji naspram hemoterapije. Podaci o efikasnosti pembrolizumaba u kombinaciji s hemoterapijom koja sadrži platinu u toj populaciji bolesnika su ograničeni.

KEYNOTE-407: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod prethodno neliječenih bolesnika sa skvamoznim NSCLC-om

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom je ispitivana u randomizovanom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-407. Glavni kriteriji za uključivanje u ovo ispitivanje su bili metastatski skvamozni NSCLC, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1, i izostanak prethodnog sistemskog liječenja za metastatsku bolest. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije grudnog koša unutar prethodnih 26 sedmica. Randomizacija je bila stratifikovana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (TPS <1% [negativna ekspresija] naspram TPS ≥1%), odabiru paklitaksela ili nab-paklitaksela od ispitivača i geografskoj regiji (istočna Azija naspram ostalo). Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje jednog od sljedećih protokola putem intravenske infuzije:

- pembrolizumab 200 mg u kombinaciji s karboplatinom AUC 6 mg/ml/min primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa i paklitakselom 200 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa ili nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa, nakon čega se primjenjivao pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice. Pembrolizumab se primjenjivao prije hemoterapije 1. dana.
- placebo u kombinaciji s karboplatinom AUC 6 mg/ml/min primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa i paklitakselom 200 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa ili nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tokom 4 ciklusa, nakon čega se primjenjivao placebo svake 3 sedmice.

Primjena pembrolizumaba ili placeba nastavila se do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST prema ocjeni slijepe centralne recenzije, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist.

Bolesnicima koji su primali placebo i doživjeli progresiju bolesti ponuđeno je liječenje pembrolizumabom u monoterapiji.

Ocjena statusa tumora se provodila svakih 6 sedmica do 18. sedmice, svakih 9 sedmica do 45. sedmice, a zatim svakih 12 sedmica.

Ukupno je randomizovano 559 bolesnika. Karakteristike ispitivane populacije su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 65 godina (raspon: 29 - 88), a 55% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 81% muškaraca; 77% bijelaca; 29% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 71% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1 te 8% bolesnika s liječenim moždanim metastazama na početku ispitivanja. Trideset i pet posto (35%) bolesnika je imalo tumorsku ekspresiju PD-L1 uz TPS <1% (negativna ekspresija), 19% je bilo iz istočne Azije, a 60% je primalo paklitaksel.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora, prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Tabela 17 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, dok su na Slikama 14 i 15 prikazane Kaplan-Meierove krive za OS i PFS na osnovu završne analize nakon medijana praćenja od 14,3 mjeseca.

Tabela 17: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-407

Mjera ishoda	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaksel/nab-paklitaksel n=278	Placebo Karboplatin Paklitaksel/nab-paklitaksel n=281
<b>OS*</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	168 (60%)	197 (70%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	217 (78%)	252 (90%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Potpuni odgovor	2,2%	3,2%
Djelimičan odgovor	60%	35%
p-vrijednost <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% bolesnika sa trajanjem ≥12 mjeseci <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Ukupno je 138 bolesnika (51%) koji su prekinuli liječenje u grupi koja je primala placebo plus hemoterapiju prešlo na liječenje pembrolizumabom u monoterapiji ili je kao daljnju terapiju primalo inhibitor kontrolnih tačaka imunološkog sistema.

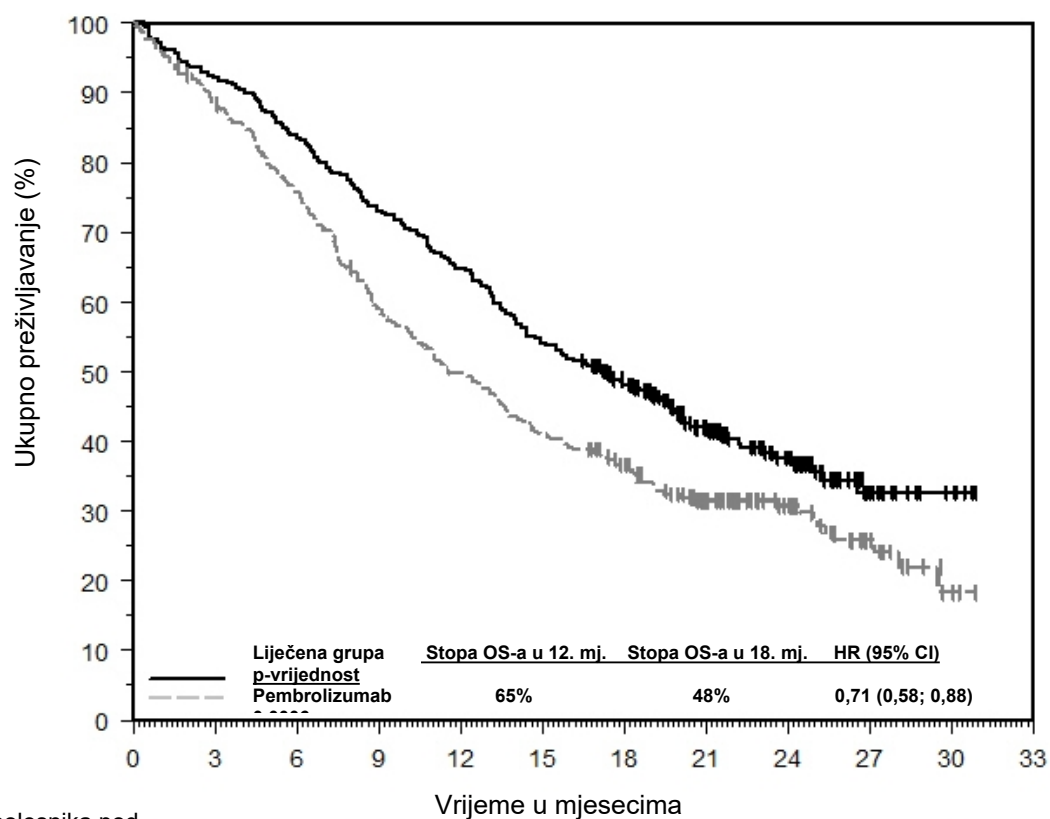
† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Na osnovu Miettinen-ove i Nurminen-ove metode

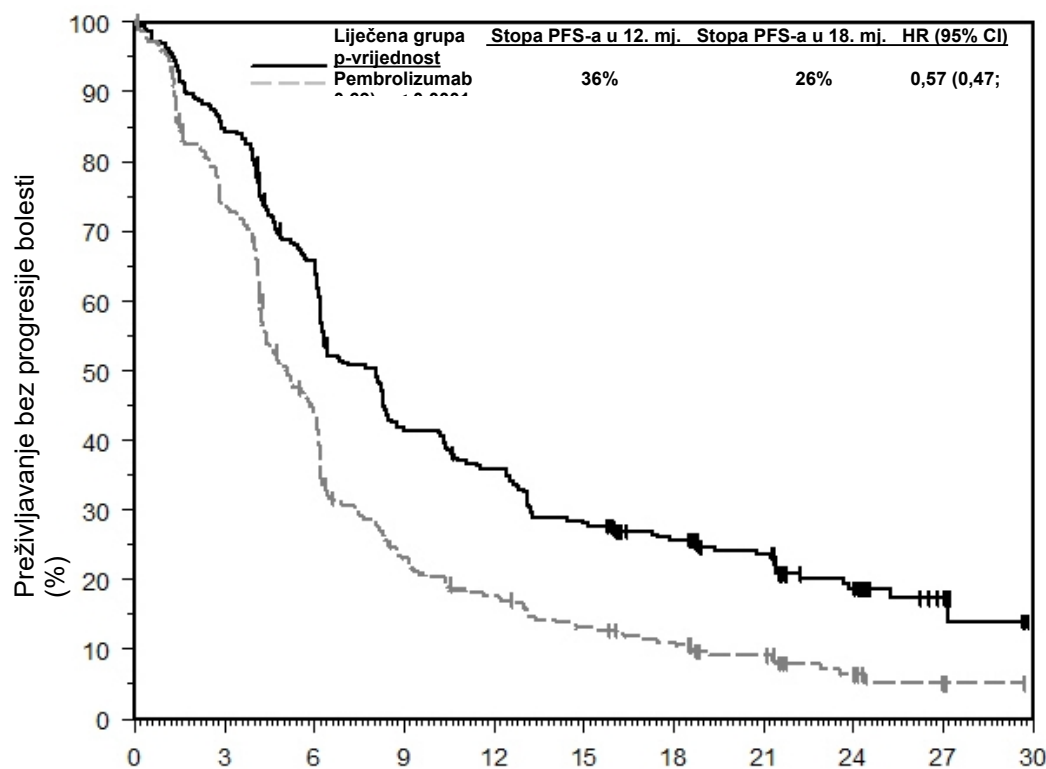
¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 14: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje u ispitivanju KEYNOTE-407



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontrola	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Slika 15: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti u ispitivanju KEYNOTE-407



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Kontrola:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Pembrolizumab:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

U ispitivanju KEYNOTE-407 je provedena analiza kod bolesnika koji su imali PD-L1 TPS <1% (grupa koja je primala pembrolizumab plus hemoterapiju: n=95 [34%] naspram grupe koja je primala placebo plus hemoterapiju: n=99 [35%]), TPS 1% - 49% (grupa koja je primala pembrolizumab plus hemoterapiju: n=103 [37%] naspram grupe koja je primala placebo plus hemoterapiju: n=104 [37%]) ili TPS ≥50% (grupa koja je primala pembrolizumab plus hemoterapiju: n=73 [26%] naspram grupe koja je primala placebo plus hemoterapiju: n=73 [26%]) (vidi Tabelu 18).

Tabela 18: Rezultati za efikasnost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-407\*

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji	Hemoterapija
	TPS <1%		TPS 1 - 49%		TPS ≥50%	
Omjer hazarda za OS† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Omjer hazarda za PFS† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

\* Na osnovu završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombinovanoj terapiji u poređenju s hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

U momentu završne analize, u ispitivanje KEYNOTE-047 je bilo uključeno ukupno 65 bolesnika s NSCLC-om u dobi od ≥75 godina (34 u grupi koja je primala pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 31 u kontrolnoj grupi). U ovoj ispitivanoj podgrupi bolesnika je prijavljen omjer hazarda=0,81 (95% CI:

0,43; 1,55) za OS, omjer hazarda=0,61 (95% CI: 0,34; 1,09) za PFS te ORR od 62% i 45% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji naspram hemoterapije. Podaci o efikasnosti pembrolizumaba u kombinaciji s hemoterapijom zasnovanoj na platinu u toj populaciji bolesnika su ograničeni.

KEYNOTE-010: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika s NSCLC-om prethodno liječenih hemoterapijom

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivane u ispitivanju KEYNOTE-010, multicentričnom, otvorenom, kontrolisanom ispitivanju liječenja uznapredovalog NSCLC-a kod bolesnika prethodno liječenih hemoterapijom koja je uključivala platinu. Bolesnici su imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$ , određen pomoću seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Bolesnici koji su imali aktivirajuću mutaciju gena EGFR ili translokaciju gena ALK također su doživjeli progresiju bolesti tokom liječenja odobrenom terapijom za te mutacije prije primanja pembrolizumaba. Bolesnici su bili randomizovani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 2 mg/kg TT (n=344) ili 10 mg/kg TT (n=346) svake 3 sedmice ili docetaksela u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice (n=343) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije grudnog koša unutar prethodnih 26 sedmica. Ocjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica.

Početne karakteristike ove populacije su uključivale: medijan dobi od 63 godine (42% u dobi od 65 ili više godina); 61% muškaraca; 72% bijelaca i 21% Azijaca te 34% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 66% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Karakteristike bolesti su uključivale skvamozne (21%) i neskvamozne (70%) ćelije; stadij IIIA (2%); stadij IIIB (7%); stadij IV (91%); stabilne metastaze u mozgu (15%) te incidenciju mutacija gena EGFR (8%) ili ALK (1%). Prethodna terapija je uključivala dvojni terapiju koja je sadržavala platinu (100%); bolesnici su primili jednu (69%) odnosno dvije ili više (29%) terapijskih linija.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora. Tabela 19 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost za cijelu populaciju (TPS  $\geq 1\%$ ) i za bolesnike koji su imali TPS  $\geq 50\%$ , dok Slika 16 prikazuje Kaplan-Meierovu krivu za OS (TPS  $\geq 1\%$ ) zasnovanu na rezultatima završne analize uz medijan praćenja od 42,6 mjeseci.

Tabela 19: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svake 3 sedmice kod prethodno liječenih bolesnika s NSCLC-om u ispitivanju KEYNOTE-010

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svake 3 sedmice	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 3 sedmice	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> svake 3 sedmice
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Broj bolesnika	344	346	343
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-vrijednost <sup>†</sup>	0,00128	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-vrijednost <sup>†</sup>	0,065	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Potpuni odgovor	2%	3%	0%
Djelimičan odgovor	18%	18%	9%
<b>Trajanje odgovora<sup>‡,§</sup></b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	nije postignut (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% u toku <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Broj bolesnika	139	151	152
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-vrijednost <sup>†</sup>	<0,001	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Broj (%) bolesnika sa događajem	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-vrijednost <sup>†</sup>	<0,001	<0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Potpuni odgovor	4%	4%	0%
Djelimičan odgovor	27%	28%	9%
<b>Trajanje odgovora<sup>‡,§</sup></b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	nije dosegnut (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% u toku <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju s docetakselom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

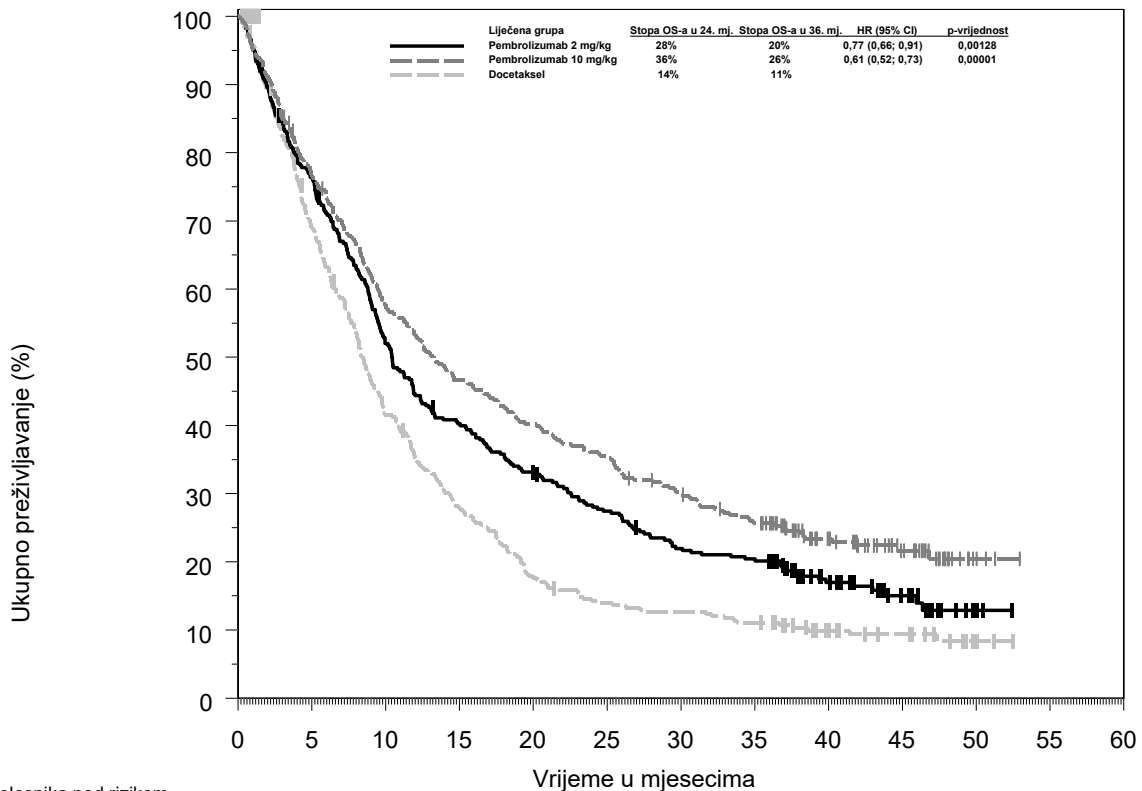
† Na osnovu stratifikovanog log-rank testa

‡ Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1. kriterija RECIST

§ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

¶ Bolesnici s odgovorom u toku obuhvataju sve bolesnike s odgovorom koji su u vrijeme provođenja analize bili živi, nisu doživjeli progresiju bolesti, nisu započeli novu antitumorsku terapiju i nisu bili izgubljeni iz praćenja

**Slika 16: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-010 (bolesnici s ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq$  1%, populacija koju se namjerava liječiti)**



Broj bolesnika pod rizikom

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
Docetaksel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Rezultati za efikasnost su bili slični u grupi liječenoj pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT i onoj liječenoj pembrolizumabom u dozi od 10 mg/kg TT. Poređenje između grupa je pokazalo da su rezultati za efikasnost s obzirom na OS bili dosljedni neovisno o starosti tumorskog uzorka (novi uzorak u odnosu na arhivirani uzorak).

U analizama podgrupa je primijećen smanjen povoljan efekat pembrolizumaba na preživljavanje u poređenju sa docetakselom kod bolesnika koji nikada nisu pušili ili bolesnika koji su imali tumore s aktivirajućim mutacijama gena EGFR i koji su primili najmanje hemoterapiju baziranu na platini i inhibitor tirozin kinaze; međutim, zbog malog broja bolesnika iz tih se podataka ne mogu izvući definitivni zaključci.

Efikasnost i sigurnost pembrolizumaba kod bolesnika s tumorima koji ne ekspimiraju PD-L1 nisu utvrđeni.

#### Klasični Hodgkinov limfom

#### KEYNOTE-204: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika sa relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom (kHL)

Efikasnost pembrolizumaba se ispitivala u randomizovanom, otvorenom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-204 provedenom kod 304 bolesnika sa relapsirajućim ili refraktornim kHL-om. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa aktivnim neinfektivnim pneumonitisom, alogenim HSCT-om unutar proteklih 5 godina (ili >5 godina ako je bolesnik imao simptome GVHD-a), aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ili sa aktivnom infekcijom koja je zahtijevala sistemsku terapiju. Randomizacija je bila stratifikovana na osnovu prethodnog ASCT-a (da ili ne) i statusa bolesti nakon prve linije liječenja (primarna refraktorna bolest ili relaps bolesti manje od 12 mjeseci nakon dovršetka liječenja ili relaps bolesti 12 ili više mjeseci nakon dovršetka liječenja). Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje jednog od sljedećih protokola:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice
- brentuksimab vedotin (BV) u dozi od 1,8 mg/kg TT intravenski svake 3 sedmice.

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice do pojave neprihvatljive toksičnosti, dokumentovane progresije bolesti ili tokom najviše 35 ciklusa. Trenutno su dostupni ograničeni podaci o trajanju odgovora po završetku liječenja pembrolizumabom nakon 35 ciklusa. Odgovor na liječenje se ocjenjivao svakih 12 sedmica, a prva planirana ocjena nakon početka ispitivanja je bila je u 12. sedmici.

Među 304 bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju KEYNOTE-204 postojala je potpopulacija koju je činilo 112 bolesnika sa neuspješnom transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje i 137 bolesnika koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i koji u trenutku uključivanja u ispitivanje nisu bili pogodni za ASCT. Početne karakteristike tih 249 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 34 godine (11% u dobi od 65 ili više godina); 56% muškaraca; 80% bijelaca i 7% Azijaca te 58% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 41% sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Približno 30% bolesnika je bilo refraktno na hemoterapiju u prvoj liniji liječenja, a ~45% bolesnika je prethodno bilo podvrgnuto ASCT-u. Najzastupljeniji histološki podtip kHL-a je bila nodularna skleroza (~81%), a približno 21% bolesnika je imalo veliko opterećenje tumorskom masom, njih 28% B simptome, a njih 4% zahvaćenu koštanu srž.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio PFS, dok je sekundarna mjera ishoda za efikasnost bio ORR, u oba slučaja prema ocjeni slijepog neovisnog centralnog povjerenstva u skladu sa revidiranim kriterijima Međunarodne radne grupe (engl. *International Working Group, IWG*) iz 2007. godine. OS kao dodatna primarna mjera ishoda za efikasnost nije se formalno ocjenjivao u trenutku provođenja analize. U ITT populaciji medijan praćenja za 151 bolesnika liječenog pembrolizumabom je iznosio 24,9 mjeseci (raspon: 1,8 do 42,0 mjeseci). U prvobitnoj je analizi HR za PFS iznosio 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88), uz jednostranu p-vrijednost od 0,0027. ORR je iznosio 66% za pembrolizumab, u poređenju sa 54% za standardno liječenje, uz p-vrijednost od 0,0225. U Tabeli 20 sažeto su prikazani rezultati za efikasnost u navedenoj potpopulaciji. Rezultati za efikasnost u toj potpopulaciji su odgovarali onim opaženim u ITT populaciji. Kaplan-Meierova kriva za PFS u toj potpopulaciji je prikazana na Slici 17.



**Tabela 20: Rezultati za efikasnost kod bolesnika sa kHL-om koji su neuspješno liječeni transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje ili koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i nisu bili pogodni za ASCT u ispitivanju KEYNOTE-204**

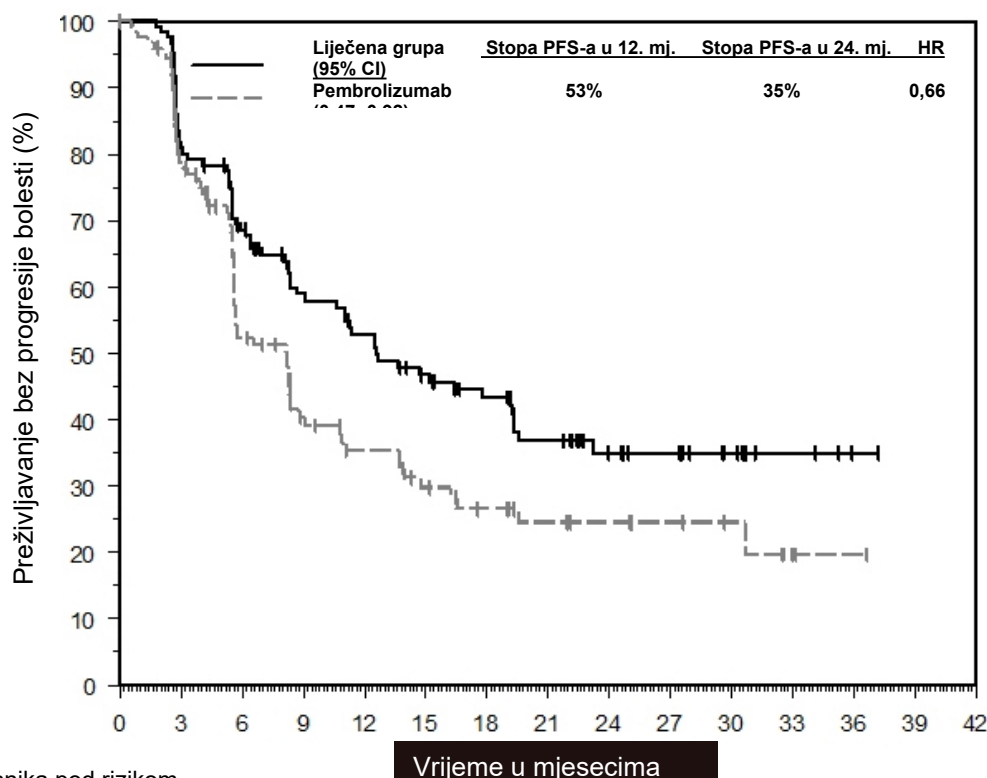
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=124	Brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg TT svake 3 sedmice n=125
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	68 (55%)	75 (60%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Potpun odgovor	27%	22%
Djelimičan odgovor	39%	33%
Stabilna bolest	12%	23%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Broj (%¶) bolesnika sa trajanjem odgovora ≥6 mjeseci	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Broj (%¶) bolesnika sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

‡ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potpunim ili djelimičnim odgovorom

¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 17: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama kod bolesnika sa kHL-om koji su neuspješno liječeni transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje ili koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i nisu bili pogodni za ASCT u ispitivanju KEYNOTE-204



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima														
Pembrolizumab:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuksimab vedotin:	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0	

**KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013: Otvorena ispitivanja kod bolesnika sa relapsirajućim ili refraktornim kHL-om**

Efikasnost pembrolizumaba je ispitivana u ispitivanjima KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013, dva multicentrična, otvorena ispitivanja liječenja 241 bolesnika sa kHL-om. U navedena ispitivanja su bili uključeni bolesnici koji su neuspješno liječeni ASCT-om i BV-om, koji nisu bili pogodni za ASCT jer nisu mogli ostvariti potpunu ili djelimičnu remisiju uz hemoterapiju spasa i nisu odgovorili na BV ili koji su neuspješno liječeni ASCT-om i nisu primali BV. Pet ispitanika nije bilo pogodno za ASCT zbog drugih razloga osim neuspjeha hemoterapije spasa. U oba ispitivanja su bolesnici uključivani neovisno o ekspresiji PD-L1. Bolesnici sa aktivnim, neinfektivnim pneumonitisom, alogenom transplantacijom tokom proteklih 5 godina (ili >5 godina ako je došlo do GVHD-a), aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju nisu bili pogodni ni za jedno ispitivanje. Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=210; KEYNOTE-087) ili 10 mg/kg TT svake 2 sedmice (n=31; KEYNOTE-013) do pojave neprihvatljive toksičnosti ili dokumentovane progresije bolesti.

U ispitivanju KEYNOTE-087, početne karakteristike bolesnika su bile: medijan dobi od 35 godina (9% u dobi od 65 ili više godina); 54% muškaraca; 88% bijelaca; 49% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 51% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Medijan broja prethodno primijenjenih terapijskih linija za liječenje kHL-a je iznosio 4 (raspon: 1 do 12). Osamdeset i jedan posto bolesnika je bilo refraktorno na najmanje jednu prethodnu terapiju, uključujući 34% njih koji su bili refraktorni na terapiju prve linije. Šezdeset i jedan posto bolesnika je primilo ASCT, a 38% njih nije bilo pogodno za transplantaciju; 17% prethodno nije primalo brentuksimab vedotin; a 37% bolesnika prethodno je primalo terapiju zračenjem. Podtipovi bolesti su bili: 81% nodularna skleroza, 11% bolest mješovitih ćelija, 4% pretežno limfocitarna bolest i 2% bolest sa gubitkom limfocita.

U ispitivanju KEYNOTE-013, početne karakteristike bolesnika su bile: medijan dobi od 32 godine (7% u dobi od 65 ili više godina); 58% muškaraca; 94% bijelaca; 45% bolesnika sa funkcionalnim ECOG

statusom 0 i 55% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Medijan broja prethodno primijenjenih terapijskih linija za liječenje kHL-a je iznosio 5 (raspon: 2 do 15). Osamdeset i četiri posto bolesnika je bilo refraktorno na najmanje jednu prethodnu terapiju, uključujući 35% njih koji su bili refraktorni na terapiju prve linije. Sedamdeset i četiri posto bolesnika je primilo ASCT, a 26% njih nije bilo pogodno za transplantaciju, a 45% bolesnika je prethodno primalo terapiju zračenjem. Podtipovi bolesti su bili: 97% nodularna skleroza i 3% bolest mješovitih ćelija.

Primarne mjere ishoda za efikasnost (ORR i CRR [engl. *complete response rate* - stopa potpunog odgovora]) je ocjenjivalo slijepo neovisno centralno povjerenstvo u skladu sa revidiranim kriterijima Međunarodne radne grupe (engl. *International Working Group, IWG*) iz 2007. godine. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile trajanje odgovora, PFS i OS. Odgovori su se procjenjivali svakih 12 sedmica u ispitivanju KEYNOTE-087 odnosno svakih 8 sedmica u ispitivanju KEYNOTE-013, a prva ocjena nakon početka ispitivanja je bila planirana u 12. sedmici. Glavni rezultati za efikasnost su sažeto prikazani u Tabeli 21.

**Tabela 21: Rezultati za efikasnost u ispitivanjima KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013**

Mjera ishoda	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg TT svake 2 sedmice n=31
<b>Stopa objektivnog odgovora‡</b>		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Potpuna remisija	28%	19%
Djelimična remisija	44%	39%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	nije postignut (0,0+; 45,6+)¶
% sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci	59%#	70% <sup>p</sup>
% sa trajanjem odgovora ≥24 mjeseca	45% <sup>β</sup>	---
% sa trajanjem odgovora ≥60 mjeseci	25% <sup>à</sup>	---
<b>Vrijeme do odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	2,8 (2,1; 16,5) §	2,8 (2,4; 8,6) ¶
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	59 (28%)	6 (19%)
12-mjesečna stopa OS-a	96%	87%
24-mjesečna stopa OS-a	91%	87%
60-mjesečna stopa OS-a	71%	---

\* Medijan praćenja 62,9 mjeseci

† Medijan praćenja 52,8 mjeseci

‡ Ocjena slijepog neovisnog centralnog povjerenstva prema IWG kriterijima iz 2007. godine na osnovu snimaka dobivenih PET CT snimanjem

§ Na osnovu bolesnika (n=150) sa odgovorom prema neovisnoj ocjeni

¶ Na osnovu bolesnika (n=18) sa odgovorom prema neovisnoj ocjeni

# Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 62 bolesnika sa odgovorom od 12 ili više mjeseci

<sup>p</sup> Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 7 bolesnika sa odgovorom od 12 ili više mjeseci

<sup>β</sup> Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 37 bolesnika sa odgovorom od 24 ili više mjeseci

<sup>à</sup> Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 4 bolesnika sa odgovorom od 60 ili više mjeseci

#### Efikasnost kod starijih bolesnika

Ukupno je 46 bolesnika s kHL-om u dobi od 65 ili više godina liječeno pembrolizumabom u ispitivanjima KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 i KEYNOTE-204. Podaci dobiveni od tih bolesnika su previše ograničeni za izvođenje bilo kakvih zaključaka o efikasnosti u toj populaciji.

#### Urotelni karcinom

KEYNOTE-045: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika sa urotelnim karcinomom koji su prethodno primili hemoterapiju koja sadrži platinu

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivane u ispitivanju KEYNOTE-045, multicentričnom, otvorenom, randomizovanom (1:1), kontrolisanom ispitivanju liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma kod bolesnika kojima je bolest progredirala tokom ili nakon hemoterapije koja sadrži platinu. Bolesnici su prethodno morali primiti prvu liniju liječenja protokolom koji sadrži platinu za lokalno uznapredovalu/metastatsku bolest ili kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje, te su morali doživjeti rekurenciju/progresiju  $\leq 12$  mjeseci nakon završetka terapije. Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=270) ili bilo kojeg od sljedećih hemoterapijskih protokola prema izboru ispitivača, koji su se svi primjenjivali intravenski svake 3 sedmice (n=272): paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) ili vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnike bez progresije bolesti se moglo liječiti do najviše 24 mjeseca. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su prethodno primili više od 2 linije sistemske hemoterapije za metastatski urotelni karcinom. Bolesnici s funkcionalnim ECOG statusom 2 morali su imati vrijednost hemoglobina  $\geq 10$  g/dl, nisu smjeli imati jetrene metastaze i morali su primiti posljednju dozu prethodnog hemoterapijskog protokola  $\geq 3$  mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. Procjena statusa tumora je provedena 9 sedmica nakon prve doze, zatim svakih 6 sedmica tokom prvih godinu dana, a nakon toga svakih 12 sedmica.

Početne karakteristike među 542 bolesnika randomizovana u ispitivanju KEYNOTE-045 bile su sljedeće: medijan dobi 66 godina (raspon: 26 - 88), 58% bilo je u dobi od 65 ili više godina; 74% muškaraca; 72% bijelaca i 23% azijata; 56% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 1 i 1% njih s funkcionalnim ECOG statusom 2; 96% bolesnika s bolešću stadija M1 te 4% njih s bolešću stadija M0. Osamdeset i sedam posto (87%) bolesnika imalo je visceralne metastaze, uključujući 34% njih s jetrenim metastazama. Osamdeset i šest posto (86%) bolesnika imalo je primarni tumor u donjem dijelu mokraćnog sistema, a 14% njih u gornjem dijelu mokraćnog sistema. Petnaest posto (15%) bolesnika doživjelo je progresiju bolesti nakon prethodne neoadjuvantne ili adjuvantne hemoterapije koja sadrži platinu. Dvadeset i jedan posto (21%) bolesnika je primilo 2 prethodna sistemska protokola za metastatsku bolest. Sedamdeset i šest posto (76%) bolesnika je prethodno primalo cisplatin, 23% karboplatin, a 1% je bilo liječeno drugim protokolima koji su sadrže platinu.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda su bile ORR (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST) i trajanje odgovora. Tabela 22 sažeto prikazuje rezultate završne analize vezane uz ključne mjere za efikasnost za populaciju koju se namjerava liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT). Slika 18 prikazuje Kaplan-Meierovu krivu za OS zasnovanu na rezultatima završne analize. Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a i ORR-a kod bolesnika randomizovanih za primanje pembrolizumaba u odnosu na hemoterapiju. Nije bilo statistički značajne razlike između pembrolizumaba i hemoterapije s obzirom na PFS.

Tabela 22: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice kod bolesnika s urotelnim karcinomom prethodno liječenih hemoterapijom u ispitivanju KEYNOTE-045

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=270	Hemoterapija n=272
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	200 (74%)	219 (81%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-vrijednost†	<0,001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS‡</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	233 (86%)	237 (87%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-vrijednost†	0,313	
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Stopa objektivnog odgovora‡</b>		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-vrijednost§	<0,001	
Potpun odgovor	9%	3%
Djelimičan odgovor	12%	8%
Stabilna bolest	17%	34%
<b>Trajanje odgovora¶</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije postignut (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Broj (%#) bolesnika sa trajanjem odgovora ≥6 mjeseci	46 (84%)	8 (47%)
Broj (%#) bolesnika sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci	35 (68%)	5 (35%)

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

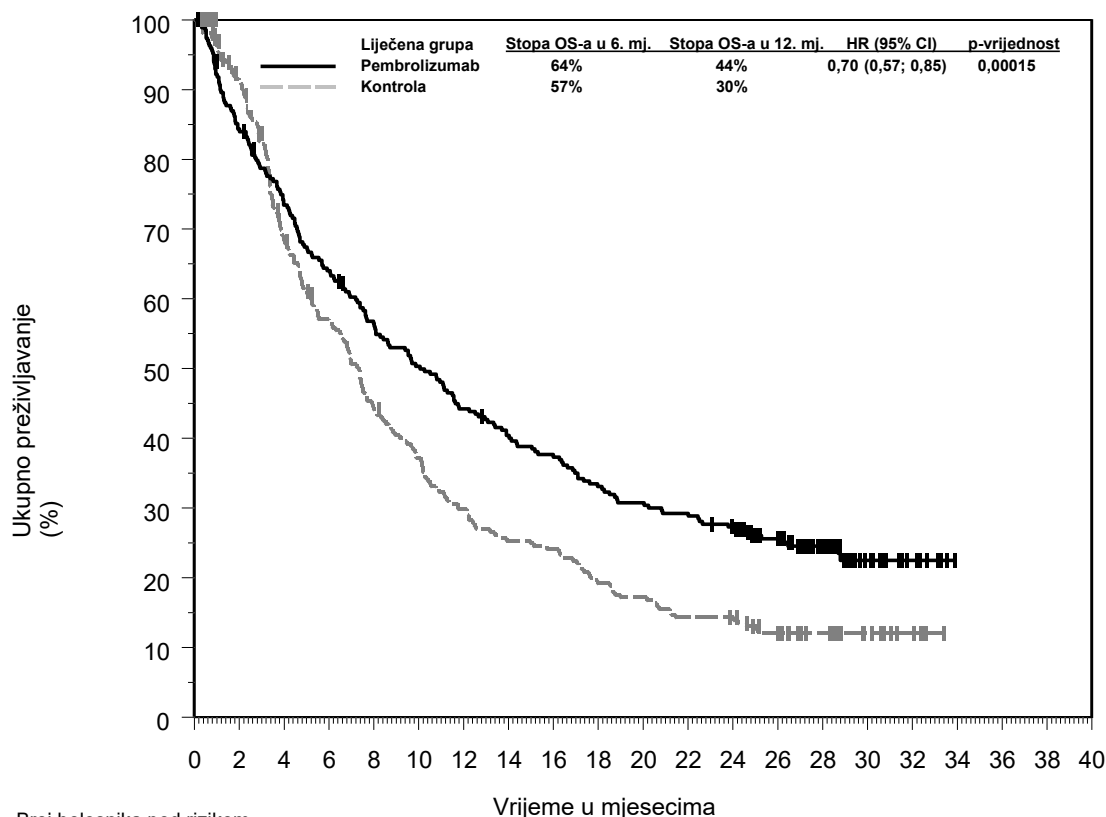
‡ Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

§ Na osnovu Miettinen-ove i Nurminen-ove metode

¶ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 18: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-045 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima																				
Pembrolizumab:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontrola:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

U ispitivanju KEYNOTE-045 je provedena analiza bolesnika koji su imali PD-L1 sa CPS <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) naspram hemoterapije: n= 176 (65%)] ili ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) naspram hemoterapije: n= 90 (33%)] i u grupi liječenoj pembrolizumabom i u onoj koja je primala hemoterapiju (vidi Tabelu 23).

Tabela 23: OS prema ekspresiji PD-L1

Ekspresija PD-L1	OS prema ekspresiji PD-L1		Omjer hazarda† (95% CI)
	Pembrolizumab	Hemoterapija	
	Broj (%) bolesnika sa događajem*		
CPS<10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

\* Na osnovu završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

Ishodi koje prijavljuju bolesnici su se ocjenjivali na osnovu osnovnog upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*, EORTC QLQ-C30). Kod bolesnika liječenih pembrolizumabom je zabilježeno duže vrijeme do pogoršanja opšteg zdravstvenog statusa/kvaliteta života prema upitniku EORTC QLQ-C30 nego kod onih koji su primali hemoterapiju prema izboru ispitivača (HR: 0,70; 95% CI: 0,55 - 0,90). Tokom 15 sedmica praćenja bolesnici liječeni pembrolizumabom su imali stabilan opšti zdravstveni status/kvalitet života, dok su oni liječeni

hemoterapijom po izboru ispitivača doživjeli pogoršanje opšteg zdravstvenog statusa/kvaliteta života. Te podatke treba tumačiti u kontekstu otvorenog dizajna ispitivanja i razmatrati ih uz oprez.

***KEYNOTE-052: Otvoreno ispitivanje kod bolesnika sa urotelnim karcinomom koji nisu pogodni za hemoterapiju koja sadrži cisplatin***

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitivane u ispitivanju KEYNOTE-052, multicentričnom, otvorenom ispitivanju liječenja lokalno uznapređovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma kod bolesnika koji nisu bili pogodni za hemoterapiju koja sadrži cisplatin. Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnike bez progresije bolesti se moglo liječiti do najviše 24 mjeseca. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Procjena statusa tumora je provedena 9 sedmica nakon prve doze, zatim svakih 6 sedmica tokom prvih godinu dana, a nakon toga svakih 12 sedmica.

Početne karakteristike među 370 bolesnika sa urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za hemoterapiju koja sadrži cisplatin su bile sljedeće: medijan dobi 74 godine (82% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 77% muškaraca; 89% bijelaca i 7% azijata. Osamdeset i osam posto (88%) bolesnika je imalo bolest stadija M1, a 12% bolest stadija M0. Osamdeset i pet posto (85%) bolesnika je imalo visceralne metastaze, uključujući 21% njih s jetrenim metastazama. Razlozi zbog kojih bolesnici nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom uključivali su sljedeće: početni klirens kreatinina <60 ml/min (50%), funkcionalni ECOG status 2 (32%), funkcionalni ECOG status 2 i početni klirens kreatinina <60 ml/min (9%) te ostalo (zatajenje srca stadijuma III, periferna neuropatija 2. ili višeg stepena te gubitak sluha 2. ili višeg stepena; 9%). Devedeset posto (90%) bolesnika prethodno nije bilo liječeno, dok je njih 10% prethodno primilo adjuvantnu ili neoadjuvantnu hemoterapiju baziranu na platini. Osamdeset i jedan posto (81%) bolesnika je imalo primarni tumor u donjem dijelu mokraćnog sistema, a 19% njih u gornjem dijelu mokraćnog sistema.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio ORR prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile trajanje odgovora, PFS i OS. Tabela 24 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost za ispitivanu populaciju u trenutku završne analize na osnovu medijana praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,1 do 41,2 mjeseca) za sve bolesnike.

**Tabela 24: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice kod bolesnika sa urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za hemoterapiju koja sadrži cisplatin u ispitivanju KEYNOTE-052**

Mjera ishoda	n=370
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Stopa kontrole bolesti†	47%
Potpun odgovor	9%
Djelimičan odgovor	20%
Stabilna bolest	18%
<b>Trajanje odgovora</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% sa trajanjem ≥6 mjeseci	81%‡
<b>Vrijeme do odgovora</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6-mjesečna stopa PFS-a	33%
12-mjesečna stopa PFS-a	22%
<b>OS</b>	
Medijan u mjesecima (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6-mjesečna stopa OS-a	67%
12-mjesečna stopa OS-a	47%

\* Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

† Na osnovu najboljeg odgovora stabilne bolesti ili boljeg ishoda

‡ Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 84 bolesnika sa odgovorom od 6 ili više mjeseci

U ispitivanju KEYNOTE-052 je provedena analiza kod bolesnika s tumorima koji su ekspimirali PD-L1 sa CPS<10 (n=251; 68%) ili ≥10 (n=110; 30%), određenim uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (vidi Tabelu 25).

**Tabela 25: ORR i OS prema ekspresiji PD-L1**

Mjera ishoda	CPS <10 n=251	CPS ≥10 n=110
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>OS</b>		
Medijan u mjesecima (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12-mjesečna stopa OS-a	41%	61%

\* Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

KEYNOTE-361 je randomizovano, kontrolisano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III u kojem se ispitivao pembrolizumab sa kombinovanom hemoterapijom na bazi platine (tj. ili cisplatinom ili karboplatinom sa gemcitabinom) ili bez nje u odnosu na hemoterapiju kao prvu liniju liječenja kod ispitanika sa uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom. Rezultati za pembrolizumab u kombinaciji sa hemoterapijom u ispitivanju KEYNOTE-361 nisu pokazali statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni slijepog neovisnog centralnog povjerenstva na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST (HR: 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033), kao ni statistički značajno poboljšanje OS-a (HR: 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) u odnosu na samo hemoterapiju. Prema unaprijed određenom hijerarhijskom redoslijedu testiranja nisu se mogla provesti formalna testiranja statističke značajnosti za primjenu pembrolizumaba naspram hemoterapije. Ključni rezultati za efikasnost pembrolizumaba u monoterapiji kod bolesnika za koje je ispitivač odabrao karboplatin kao prikladniju



hemoterapiju od cisplatina su bili u skladu sa rezultatima ispitivanja KEYNOTE-052. Rezultati za efikasnost kod bolesnika kod kojih su tumori ekspresirali PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$  su bili slični onim u cjelokupnoj populaciji za koju je karboplatin odabran kao najprikladnija hemoterapija. Vidjeti Tabelu 26 i Slike 19 i 20.

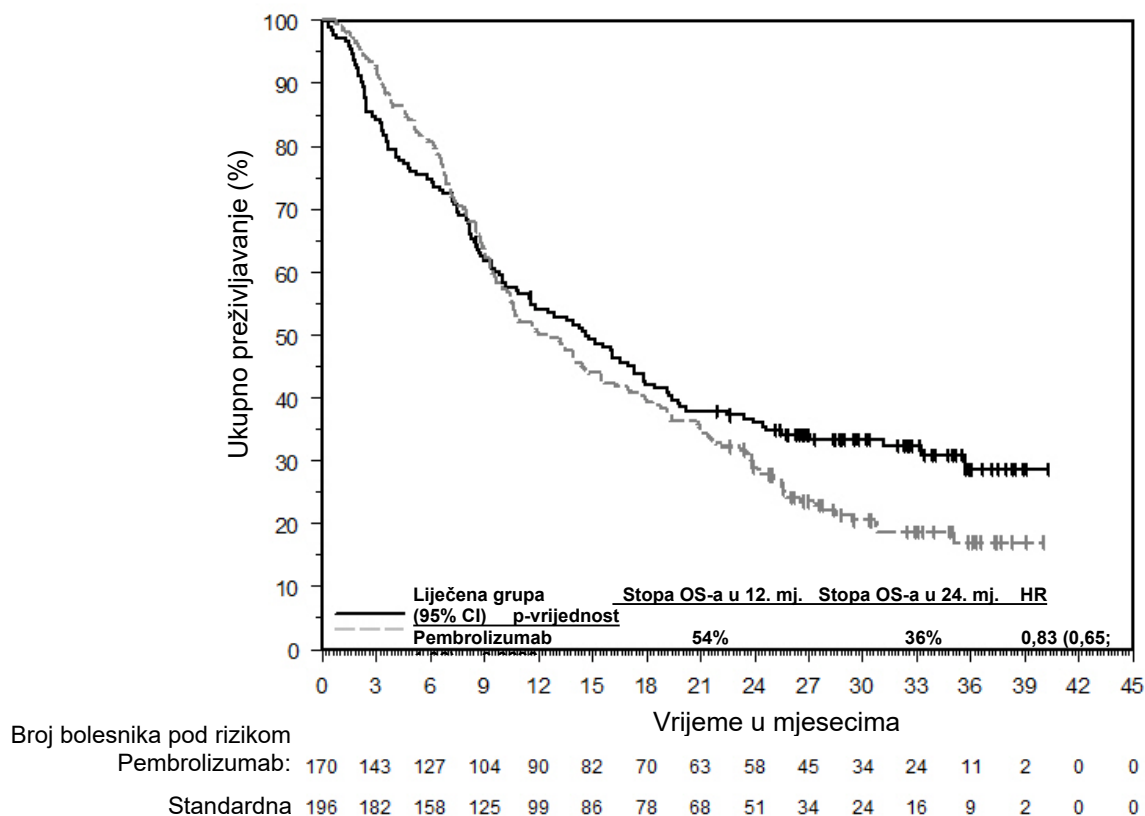
**Tabela 26: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice ili hemoterapiju kod bolesnika sa prethodno neliječenim urotelnim karcinomom za koje je ispitivač odabrao karboplatin kao prikladniju hemoterapiju od cisplatina u ispitivanju KEYNOTE-361**

Mjera ishoda	Pembrolizumab n=170	Hemoterapija n=196	Pembrolizumab CPS $\geq 10$ n=84	Hemoterapija CPS $\geq 10$ n=89
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Potpun odgovor	10%	11%	12%	18%
Djelimičan odgovor	18%	31%	18%	28%
<b>Trajanje odgovora*</b>				
Medijan u mjesecima (raspon)	NP (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NP (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci†	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12-mjesečna stopa PFS-a	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Medijan u mjesecima (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12-mjesečna stopa OS-a	54%	51%	57%	54%

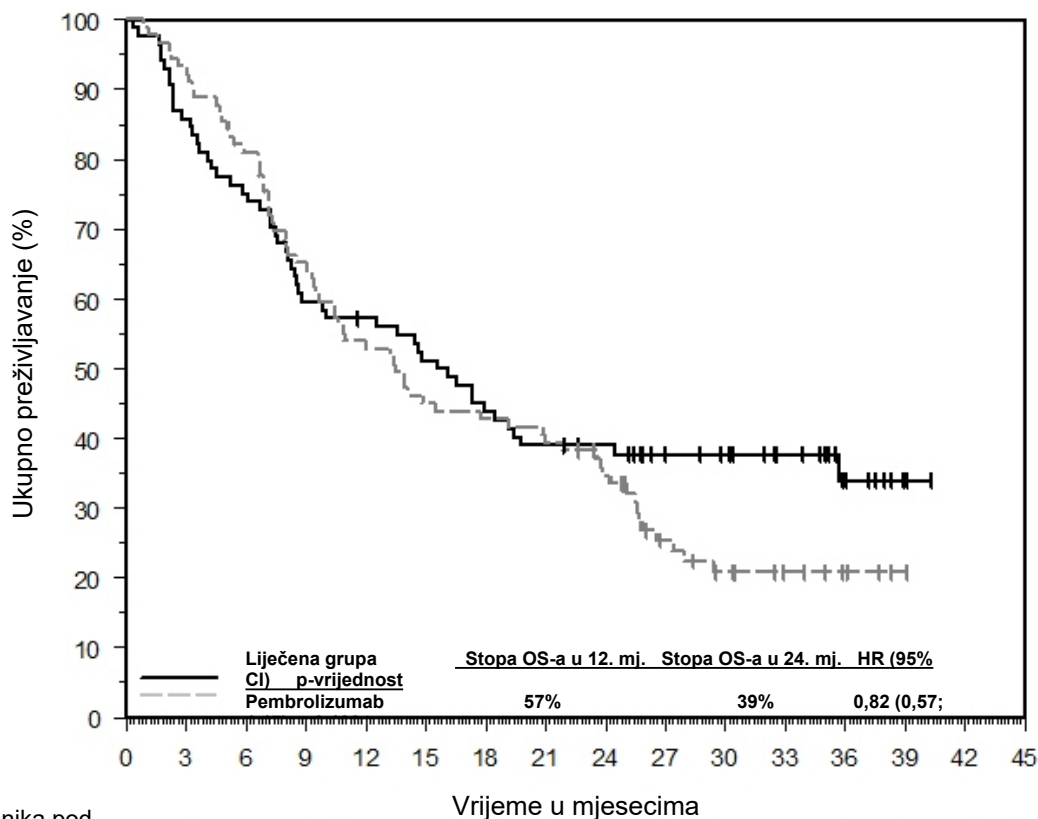
\* Prema ocjeni slijepog neovisnog centralnog povjerenstva na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

† Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru  
NP = nije postignut

Slika 19: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-361 (populacija koju se namjerava liječiti, karboplatin kao odabrana hemoterapija)



Slika 20: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-361 (bolesnici sa ekspresijom PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$ , populacija koju se namjerava liječiti, karboplatin kao odabrana hemoterapija)



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Standardna	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Pembrolizumab	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

#### Karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata

#### KEYNOTE-048: Kontrolisano ispitivanje monoterapije i kombinovane terapije kod bolesnika sa HNSCC-om koji prethodno nisu primali terapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest

Efikasnost pembrolizumaba je ispitivana u ispitivanju KEYNOTE-048, multicentričnom, randomizovanom, otvorenom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika sa histološki potvrđenim metastatskim ili rekurentnim HNSCC-om usne šupljine, ždrijela ili grkljana koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest i kod kojih se izlječenje lokalnim terapijama nije smatralo mogućim. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici s nazofaringealnim karcinomom, bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemski terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  ili  $< 50\%$ ), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). Bolesnici su bili randomizovani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedećih terapijskih grupa:

- Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice
- Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice, karboplatin AUC 5 mg/ml/min svake 3 sedmice ili cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice te 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 4 uzastopna dana svake 3 sedmice (najviše 6 ciklusa platine i 5-FU)
- Cetuksimab u udarnoj dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> i zatim u dozi od 250 mg/m<sup>2</sup> jedanput sedmično, karboplatin AUC 5 mg/ml/min svake 3 sedmice ili cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice te 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 4 uzastopna dana svake 3 sedmice (najviše 6 ciklusa platine i 5-FU)

Liječenje pembrolizumabom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Ocjena statusa

tumora je provedena u 9. sedmici, nakon čega se provodila svakih 6 sedmica tokom prvih godinu dana, a zatim svakih 9 sedmica do 24. mjeseca.

Od 882 bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-048, njih 754 (85%) je imalo tumore koji su ekspimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$ , određenim uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne karakteristike tih 754 bolesnika uključivale su sljedeće: medijan dobi je iznosio 61 godinu (raspon: 20 - 94), a 36% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 82% muškaraca; 74% bijelaca i 19% azijata; 61% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 1 te 77% bivših/aktivnih pušača. Karakteristike bolesti su bile sljedeće: 21% bolesnika je bilo pozitivno na HPV, a 95% bolesnika je imalo bolest stadija IV (21% bolest stadija IVa, 6% bolest stadija IVb, a 69% bolest stadija IVc).

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a kod svih bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na one koji su primali standardno liječenje (HR: 0,72; 95% CI: 0,60 - 0,87) te kod bolesnika kojima su tumori ekspimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  randomizovanih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali standardno liječenje. Tabele 27 i 28 sažeto prikazuju ključne rezultate za efikasnost za pembrolizumab kod bolesnika kojima su tumori ekspimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  u ispitivanju KEYNOTE-048 u trenutku završne analize provedene nakon medijana praćenja od 13 mjeseci za pembrolizumab u kombinaciji sa hemoterapijom odnosno nakon medijana praćenja od 11,5 mjeseci za monoterapiju pembrolizumabom. Slike 21 i 22 prikazuju Kaplan-Meierove krive za OS na osnovu završne analize.

**Tabela 27: Rezultati za efikasnost za pembrolizumab plus hemoterapija u ispitivanju KEYNOTE-048 kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + hemoterapija platinom + 5-FU n=242	Standardno liječenje* n=235
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	177 (73%)	213 (91%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-vrijednost‡	0,00002	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	212 (88%)	221 (94%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-vrijednost‡	0,03697	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelimičan odgovor	30%	33%
p-vrijednost¶	0,4586	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% bolesnika sa trajanjem $\geq 6$ mjeseci	54%	34%

\* Cetuksimab, platina i 5-FU

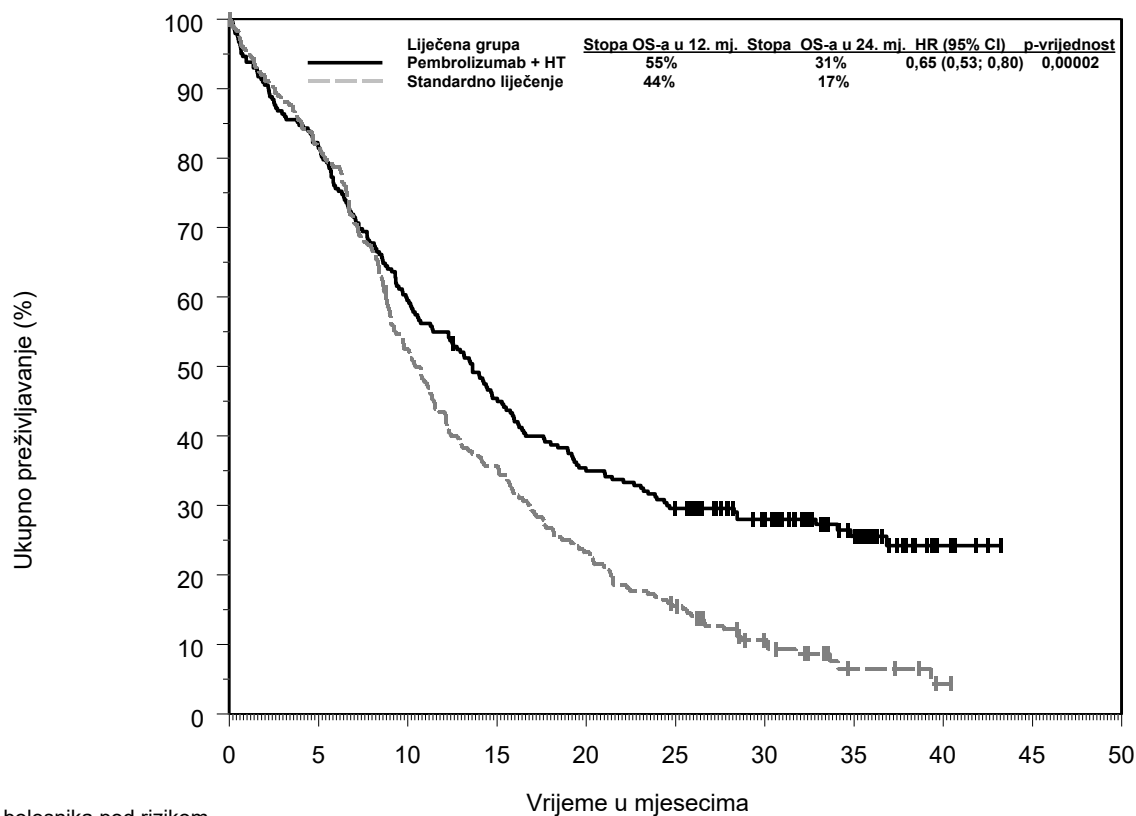
† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor

¶ Na osnovu Miettinenove i Nurminenove metode stratifikovane prema ECOG statusu (0 ili 1), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i PD-L1 statusu (izrazito pozitivan ili nije izrazito pozitivan)

Slika 21: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje za pembrolizumab plus hemoterapija u ispitivanju KEYNOTE-048 kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima										
Pembrolizumab + HT:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standardno liječenje:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Tabela 28: Rezultati za efikasnost za monoterapiju pembrolizumabom u ispitivanju KEYNOTE-048 kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab n=257	Standardno liječenje* n=255
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	197 (77%)	229 (90%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-vrijednost‡	0,00133	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	228 (89%)	237 (93%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-vrijednost‡	0,89580	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Potpun odgovor	5%	3%
Djelimičan odgovor	14%	32%
p-vrijednost¶	1,0000	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% bolesnika sa trajanjem ≥6 mjeseci	81%	36%

\* Cetuksimab, platina i 5-FU

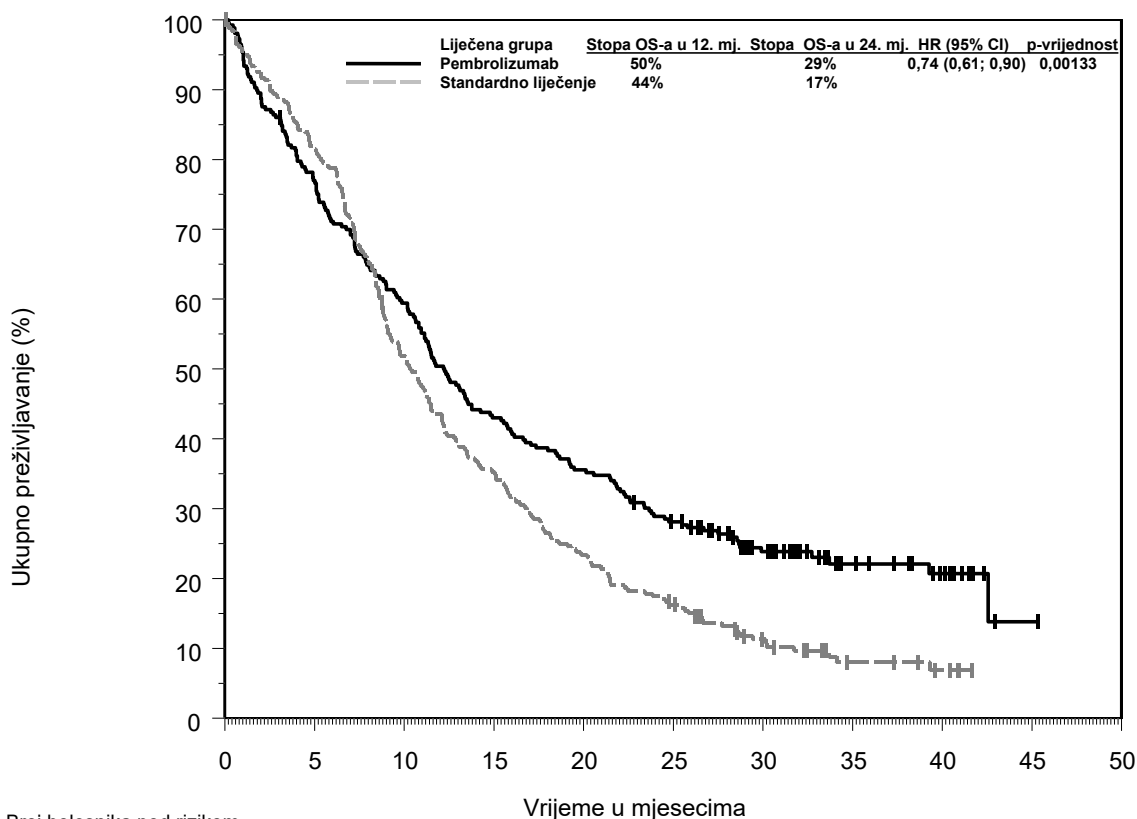
† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpuni odgovor ili djelimičan odgovor

¶ Na osnovu Miettinenove i Nurminenove metode stratifikovane prema ECOG statusu (0 ili 1), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i PD-L1 statusu (izrazito pozitivan ili nije izrazito pozitivan)

Slika 22: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje za monoterapiju pembrolizumabom u ispitivanju KEYNOTE-048 kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standardno liječenje:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

U ispitivanju KEYNOTE-048 je provedena analiza kod bolesnika čiji su tumori ekspirirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 20$  [pembrolizumab plus hemoterapija: n=126 (49%) naspram standardnog liječenja: n=110 (43%) te monoterapija pembrolizumabom: n=133 (52%) naspram standardnog liječenja: n=122 (48%)] (vidi Tabelu 29).

Tabela 29: Rezultati za efikasnost za pembrolizumab plus hemoterapija i monoterapiju pembrolizumabom prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 20$ ) u ispitivanju KEYNOTE-048

Mjera ishoda	Pembrolizumab + hemoterapija platinom + 5-FU n=126	Standardno liječenje* n=110	Monoterapija pembrolizumabom n=133	Standardno liječenje* n=122
OS				

Broj (%) bolesnika sa događajem	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
Stopa OS-a u 6. mjesecu (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Stopa OS-a u 12. mjesecu (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Stopa OS-a u 24. mjesecu (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
<b>PFS</b>				
Broj (%) bolesnika sa događajem	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
Stopa PFS-a u 6. mjesecu (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Stopa PFS-a u 12. mjesecu (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Stopa PFS-a u 24. mjesecu (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>				
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
<b>Trajanje odgovora</b>				
Broj bolesnika sa odgovorom	54	42	31	44
Medijan u mjesecima (raspon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

\* Cetuksimab, platina i 5-FU

† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor

U ispitivanju KEYNOTE-048 je provedena eksploracijska analiza podgrupa kod bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  do  $<20$  [pembrolizumab plus hemoterapija: n=116 (45%) naspram standardnog liječenja: n=125 (49%) te monoterapija pembrolizumabom: n=124 (48%) naspram standardnog liječenja: n=133 (52%)] (vidi Tabelu 30).



**Tabela 30: Rezultati za efikasnost za pembrolizumab plus hemoterapija i monoterapiju pembrolizumabom prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 1$  do  $< 20$ ) u ispitivanju KEYNOTE-048**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + hemoterapija platinom + 5-FU n=116	Standardno liječenje* n=125	Monoterapija pembrolizumabom n=124	Standardno liječenje* n=133
<b>OS</b>				
Broj (%) bolesnika sa događajem	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Stopa OS-a u 6. mjesecu (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Stopa OS-a u 12. mjesecu (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Stopa OS-a u 24. mjesecu (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
<b>PFS</b>				
Broj (%) bolesnika sa događajem	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Stopa PFS-a u 6. mjesecu (95% CI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Stopa PFS-a u 12. mjesecu (95% CI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Stopa PFS-a u 24. mjesecu (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>				
ORR‡ % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
<b>Trajanje odgovora</b>				
Broj bolesnika sa odgovorom	34	42	18	45
Medijan u mjesecima (raspon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NP (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuksimab, platina i 5-FU

† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor  
NP = nije postignut

**KEYNOTE-040: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika s HNSCC-om prethodno liječenih hemoterapijom koja sadrži platinu**

Sigurnost i efikasnost pembrolizumaba su ispitani u ispitivanju KEYNOTE-040, multicentričnom, otvorenom, randomizovanom, kontrolisanom ispitivanju za liječenje histološki potvrđenog rekurentnog ili metastatskog HNSCC-a usne šupljine, grkljana ili ždrijela kod bolesnika koji su imali progresiju bolesti tokom ili nakon primjene hemoterapije koja sadrži platinu za rekurentni ili metastatski HNSCC, ili nakon hemoterapije koja sadrži platinu koja se primjenjivala kao dio indukciono, istovremene ili adjuvantne terapije, a koji nisu bili podložni za lokalnu terapiju sa kurativnom namjerom. Bolesnici su bili stratifikovani prema PD-L1 ekspresiji (TPS  $\geq 50\%$ ), HPV statusu i ECOG statusu te onda

randomizovani (1:1) kako bi primali ili pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=247) ili jedno od 3 standardna liječenja (n=248): metotreksat u dozi od 40 mg/m<sup>2</sup> jednom sedmično (n=64), docetaksel u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> jednom svake 3 sedmice (n=99) ili cetuksimab, udarna doza od 400 mg/m<sup>2</sup> te dalje u dozi od 250 mg/m<sup>2</sup> jednom sedmično (n=71). Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ukoliko je bolesnik bio klinički stabilan te je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s nazofaringealnim karcinomom, aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju te oni bolesnici koji su već liječeni sa 3 ili više sistemskih režima za rekurentni i/ili metastatski HNSCC. Procjena stanja tumora se provodila u 9. sedmici liječenja, nakon toga svakih 6 sedmica do 52. sedmice liječenja, a potom svakih 9 sedmica do 24. mjeseca.

Od 495 bolesnika uključenih u ispitivanje KEYNOTE-040, 129 (26%) bolesnika je imalo tumore koji ekspimiraju PD-L1 uz TPS  $\geq$ 50% na osnovu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ seta. Početne karakteristike tih 129 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 62 godine (40% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 81% muškaraca; 78% bijelaca, 11% azijata te 2% bolesnika crne rase; 23% s funkcionalnim ECOG statusom 0, odnosno 77% s funkcionalnim ECOG statusom 1; te 19% s HPV pozitivnim tumorima. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a većina ispitanika imala je bolest IV. stadija (stadij IV 32%, stadij IVa 14%, stadij IVb 4% te stadij IVc 44%). Šesnaest posto (16%) bolesnika je imalo progresiju bolesti nakon neoadjuvantne ili adjuvantne hemoterapije koja sadrži platinu, a 84% bolesnika je ranije primilo 1-2 sistemska režima liječenja za metastatsku bolest.

Primarna mjera ishoda za efikasnost bio je OS u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT). Inicijalna analiza je rezultirala omjerom hazarda za OS od 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) s jednostranom p-vrijednošću od 0,0316. Medijan OS-a za pembrolizumab je iznosio 8,4 mjeseca u poređenju sa 7,1 mjeseci za standardno liječenje. Tabela 31 sažeto prikazuje ključne mjere efikasnosti za populaciju s TPS-om  $\geq$ 50%. Kaplan-Meierova kriva za OS za populaciju s TPS-om  $\geq$ 50% je prikazana na Slici 23.

Tabela 31: Efikasnost pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice kod bolesnika s HNSCC-om s TPS  $\geq 50\%$  prethodno liječenih hemoterapijom koja sadrži platinu u ispitivanju KEYNOTE-040

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=64	Standardno liječenje* n=65
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	41 (64%)	56 (86%)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-vrijednost‡	0,001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS§</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	52 (81%)	58 (89%)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-vrijednost‡	0,003	
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Stopa (%) u 6. mjesecu (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Stopa objektivnog odgovora§</b>		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-vrijednost¶	0,0009	
Potpun odgovor	5%	2%
Djelimičan odgovor	22%	8%
Stabilna bolest	23%	23%
<b>Trajanje odgovora§,¶</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije postignut (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Broj (% <sup>p</sup> ) bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci	9 (66%)	2 (50%)

\* Metotreksat, docetaksel ili cetuksimab

† Omjer hazarda (pembrolizumab u poređenju sa standardnim liječenjem) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Jednostrana p-vrijednost na osnovu log-rang testa

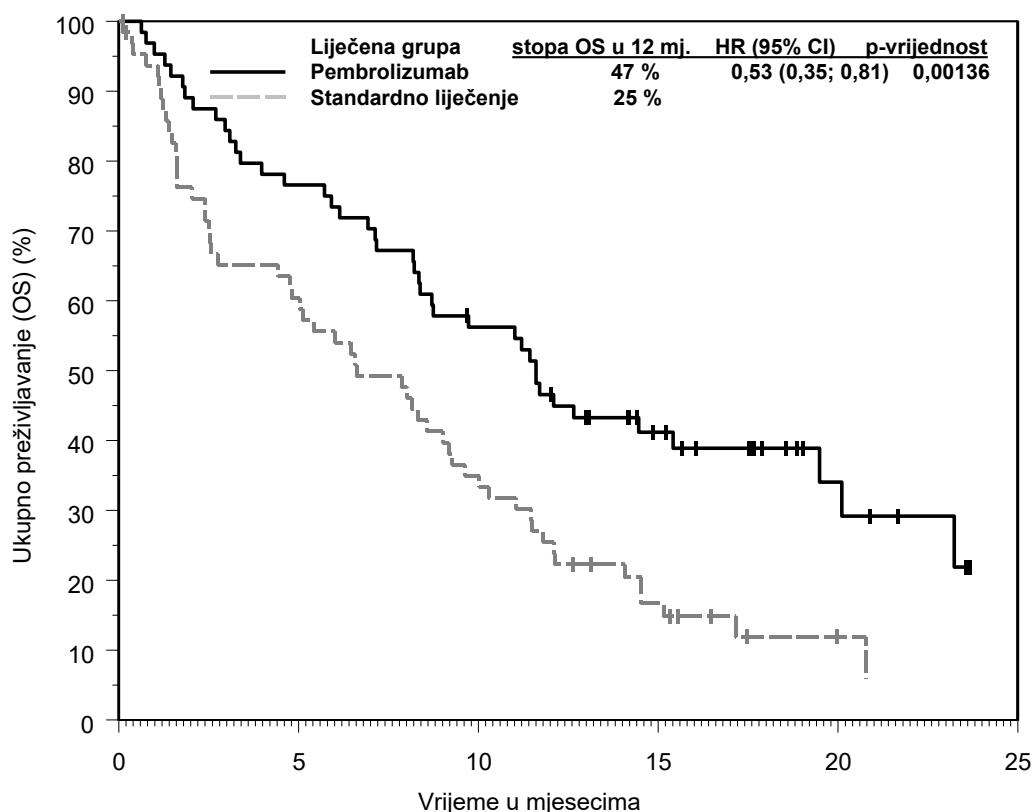
§ Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1. kriterija RECIST

¶ Na osnovu Miettinen-ove i Nurminen-ove metode

# Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

<sup>p</sup> Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 23: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-040, bolesnici s PD-L1 ekspresijom (TPS ≥50%)



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardno liječenje:	65	38	22	9	2	0

### Karcinom bubrežnih ćelija

#### KEYNOTE-426: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije sa aksitinibom kod prethodno neliječenih bolesnika sa RCC-om

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom je ispitivana u randomizovanom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-426, koje se provodilo kod bolesnika sa uznapredovalim RCC-om sa svijetloćelijskom komponentom, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1 i kategorijama rizičnih grupa prema kriterijima Međunarodnog konzorcija za bazu podataka o metastatskom RCC-u (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema kategorijama rizika (nizak naspram umjerenog naspram visokog) i prema geografskom području (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Evrope naspram "ostatka svijeta"). Bolesnici su bili randomizovani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih grupa:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice u kombinaciji sa aksitinibom u dozi od 5 mg peroralno dvaput na dan. Kod bolesnika koji su podnosili liječenje aksitinibom u dozi od 5 mg dvaput na dan tokom 2 uzastopna ciklusa liječenja (tj. 6 sedmica) bez neželjenih efekata >2. stepena povezanih sa aksitinibom i uz dobro kontrolisan krvni pritisak od ≤150/90 mmHg, bilo je dopušteno povećanje doze aksitiniba na 7 mg dvaput na dan. Povećanje doze aksitiniba na 10 mg dvaput na dan je bilo dopušteno prema istim kriterijima. Primjena aksitiniba se mogla privremeno prekinuti ili se njegova doza mogla smanjiti na 3 mg dvaput na dan, a nakon toga i na 2 mg dvaput na dan radi zbrinjavanja toksičnosti.
- sunitinib u dozi od 50 mg peroralno jedanput na dan tokom 4 sedmice, nakon čega je slijedila 2-sedmična pauza u liječenju.

Liječenje pembrolizumabom i aksitinibom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdila slijepa neovisna centralna recenzija ili je potvrdio ispitivač, do pojave neprihvatljive toksičnosti ili, u slučaju pembrolizumaba, tokom najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba i aksitiniba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Ocjena statusa tumora se provodila na početku ispitivanja, 12 sedmica nakon randomizacije, zatim svakih 6 sedmica do 54. sedmice, a nakon toga svakih 12 sedmica.

Ukupno je randomizovan 861 bolesnik. Karakteristike ispitivane populacije su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 62 godine (raspon: 26 do 90); 38% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 73% muškaraca; 79% bijelaca i 16% azijata; 80% bolesnika je imalo funkcionalni status prema Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) 90-100, a njih 20% je imalo KPS 70-80; prema IMDC kriterijima, 31% bolesnika je pripadalo kategoriji niskog rizika, 56% kategoriji umjerenog rizika, a njih 13% kategoriji visokog rizika.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-vrijednost = 0,00005) i PFS-a (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-vrijednost = 0,00012) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinovanoj terapiji u odnosu na one koji su primali sunitinib. Tabela 32 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, a na slikama 24 i 25 su prikazane Kaplan-Meierove krive za OS i PFS zasnovane na završnoj analizi uz medijan praćenja od 37,7 mjeseci.

Tabela 32: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-426

Mjera ishoda	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	193 (45%)	225 (52%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-vrijednost†	0,00062	
<b>PFS‡</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	286 (66%)	301 (70%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-vrijednost†	<0,00001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Potpun odgovor	10%	3%
Djelimičan odgovor	50%	36%
p-vrijednost¶	<0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3+; 42,8+)
Broj (%#) bolesnika sa trajanjem odgovora ≥30 mjeseci	87 (45%)	29 (32%)

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Nominalna p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa

‡ Ocjena slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1. kriterija RECIST

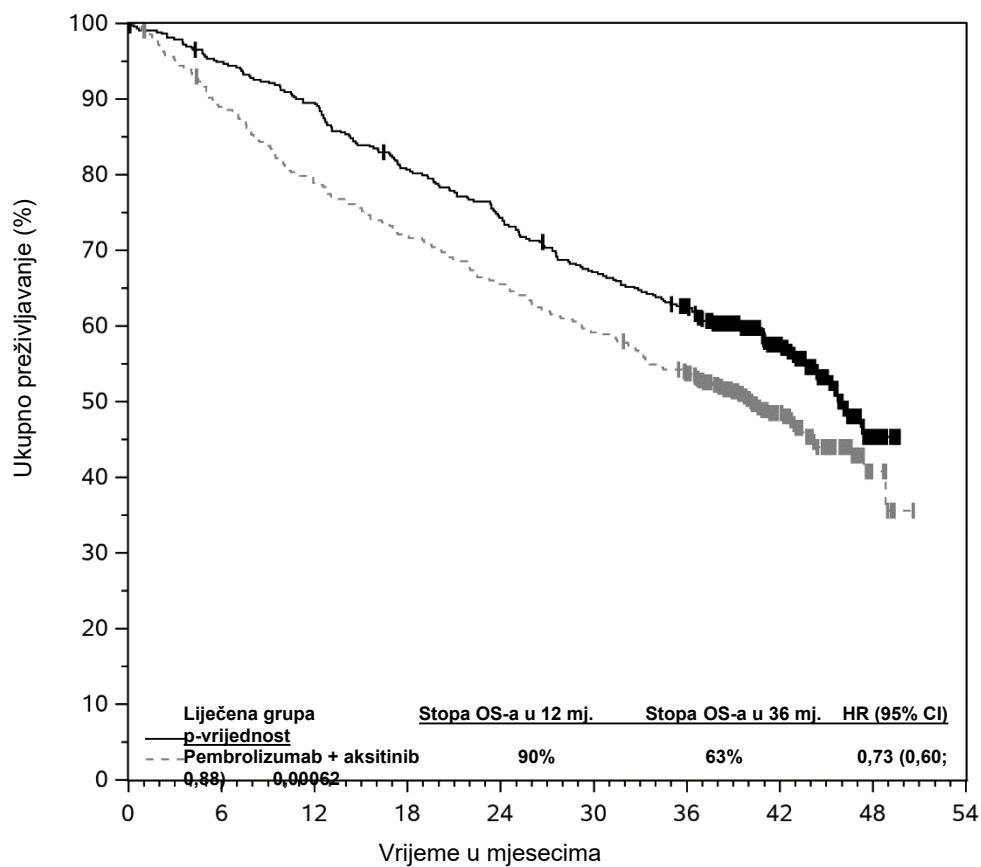
§ Na osnovu bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

¶ Nominalna p-vrijednost na osnovu Miettinenove i Nurminenove metode stratifikovane prema grupama rizika na bazi IMDC kriterija i prema geografskom području. U unaprijed određenoj interim analizi ORR-a (medijan praćenja od 12,8 mjeseci), postignuta je statistički značajna superiornost za ORR uz pembrolizumab u kombinaciji sa aksitinibom u odnosu na sunitinib, p-vrijednost <0,0001

# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

ND = nije dostupno

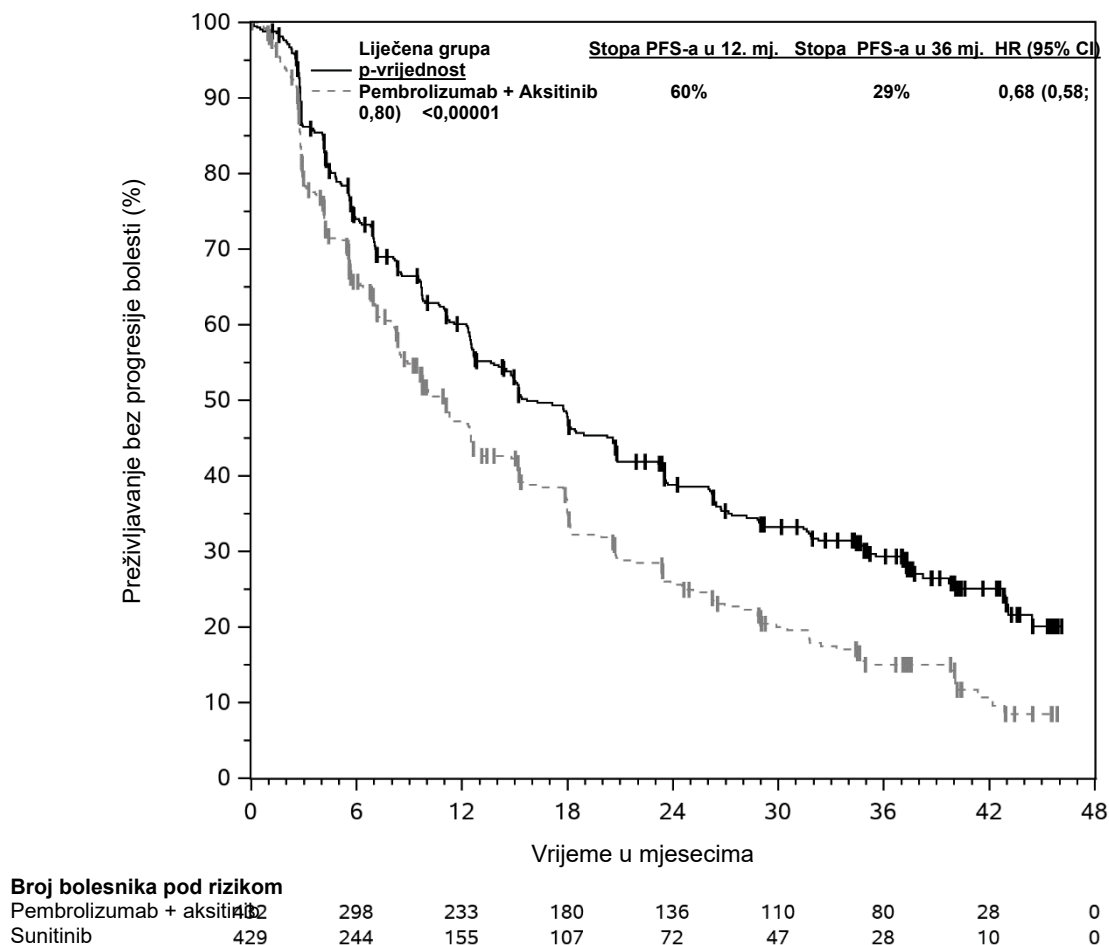
Slika 24: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-426 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

Pembrolizumab + aksitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Slika 25: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-426 (populacija koju se namjerava liječiti)



U ispitivanju KEYNOTE-426 su provedene analize podgrupa kod bolesnika koji su imali CPS za PD-L1  $\geq 1$  [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n=243 (56%) naspram sunitiniba: n=254 (59%)] i kod bolesnika koji su imali CPS za PD-L1  $< 1$  [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n=167 (39%) naspram sunitiniba: n=158 (37%)]. Povoljni efekti na OS i PFS su opaženi neovisno o nivou ekspresije PD-L1.

Ispitivanje KEYNOTE-426 nije imalo statističku snagu za ocjenu efikasnosti u pojedinačnim podgrupama.

U Tabeli 33 su sažeto prikazane mjere efikasnosti prema kategorijama rizika na osnovu IMDC kriterija prema završnoj analizi OS-a uz medijan praćenja od 37,7 mjeseci.



**Tabela 33: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-426 prema kategorijama rizika na osnovu IMDC kriterija**

Mjera ishoda*	Pembrolizumab + aksitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembrolizumab + aksitinib naspram sunitiniba
<b>OS</b>	<b>Stopa 12-mjesečnog OS-a, % (95% CI)</b>		<b>HR za OS (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Kategorija umjerenog rizika	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Kategorija visokog rizika	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Medijan (95% CI), mjeseci</b>		<b>HR za PFS (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Kategorija umjerenog rizika	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Kategorija visokog rizika	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>Potvrđen ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Razlika ORR-a, % (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Kategorija umjerenog rizika	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Kategorija visokog rizika	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) za kategorije niskog, umjerenog i visokog rizika za pembrolizumab/aksitinib u odnosu na sunitinib je iznosio: 138 (32%) u odnosu na 131 (31%); 238 (55%) u odnosu na 246 (57%); odnosno 56 (13%) u odnosu na 52 (12%)

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije sa lenvatinibom kod prethodno neliječenih bolesnika sa RCC-om**

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa lenvatinibom ispitivana je u multicentričnom, otvorenom, randomizovanom ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR), provedenom kod 1069 bolesnika sa uznapredovalim RCC-om sa svjetločelijskom komponentom, uključujući druge histološke karakteristike kao što su sarkomatoidna i papilarna komponenta, liječenih u prvoj liniji. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema geografskom području (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Europe naspram "ostatka svijeta") i prognostičkim grupama prema kriterijima Memorijalnog centra za rak Sloan Kettering (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC) (nizak naspram umjerenog naspram visokog rizika).

Bolesnici su bili randomizovani (1:1:1) u jednu od sljedećih liječenih grupa:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice tokom do 24 mjeseca u kombinaciji sa lenvatinibom u dozi od 20 mg peroralno jedanput na dan
- lenvatinib u dozi od 18 mg peroralno jedanput na dan u kombinaciji sa everolimusom u dozi od 5 mg peroralno jedanput na dan
- sunitinib u dozi od 50 mg peroralno jedanput na dan tokom 4 sedmice, nakon čega je slijedila 2-sedmična pauza u liječenju.

Liječenje se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti koju je utvrdio ispitivač i koju je potvrdila slijepa neovisna centralna recenzija na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Primjena pembrolizumaba i lenvatiniba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Liječenje pembrolizumabom je trajalo najviše 24 mjeseca; međutim, liječenje lenvatinibom se moglo

nastaviti i nakon 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora se provodila na početku ispitivanja, a zatim svakih 8 sedmica.

U ispitivanoj populaciji (355 bolesnika u grupi liječenoj pembrolizumabom i lenvatinibom i 357 u grupi liječenoj sunitinibom) početne karakteristike su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 62 godine (raspon: 29 do 88 godina); 41% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 74% muškaraca; 75% bijelaca, 21% azijata, 1% crnaca i 2% pripadnika drugih rasa; 17% bolesnika je imalo početni KPS 70-80, a njih 83% je imalo KPS 90-100; prema IMDC kriterijima, 33% bolesnika je pripadalo kategoriji niskog rizika, 56% kategoriji umjerenog rizika, a njih 10% kategoriji visokog rizika, dok je prema MSKCC prognostičkim kriterijima 27% bolesnika bilo u grupi niskog rizika, 64% u grupi umjerenog rizika, a njih 9% u grupi visokog rizika. Metastatsku bolest je imalo 99% bolesnika, a lokalno uznapredovalu bolest njih 1%. Česta metastatska mjesta kod bolesnika bila su pluća (69%), limfni čvorovi (46%) i kosti (26%).

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Ključne sekundarne mjere ishoda za efikasnost su uključivale OS i ORR. Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja PFS-a (HR: 0,39; 95% CI: 0,32; 0,49; p-vrijednost <0,0001), OS-a (HR: 0,66; 95% CI: 0,49; 0,88; p-vrijednost 0,0049) i ORR-a (71%; [95% CI: 66; 76] u odnosu na 36% [95% CI: 31; 41]; p-vrijednost <0,0001) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji sa lenvatinibom u odnosu na one koji su primali sunitinib u trenutku provođenja unaprijed specificirane interim analize, uz medijan praćenja preživljavanja od 26,5 mjeseci i medijan trajanja liječenja pembrolizumabom i lenvatinibom od 17,0 mjeseci. Primarna analiza OS-a nije bila prilagođena da uzme u obzir naknadne terapije.

Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR) u trenutku planom ispitivanja specificirane završne analize nakon medijana praćenja od 49,4 mjeseca sažeto su prikazani u Tabeli 34 i na Slikama 26 i 27. Rezultati za PFS su bili dosljedni u svim unaprijed određenim podgrupama, prognostičkim grupama prema MSKCC kriterijima i grupama prema statusu tumorske ekspresije PD-L1. Rezultati za efikasnost prema prognostičkim grupama na osnovu MSKCC kriterija sažeto su prikazani u Tabeli 35.

Tabela 34: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice i lenvatinib n=355	Sunitinib  n=357
<b>PFS*</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	207 (58%)	214 (60%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-vrijednost‡	<0,0001	
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	149 (42%)	159 (45%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	53,7 (48,7; NP)	54,3 (40,9; NP)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-vrijednost‡	0,0424	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Potpun odgovor	18%	5%
Djelimičan odgovor	53%	32%
p-vrijednost¶	<0,0001	
<b>Trajanje odgovora#</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

\* Primarna analiza PFS-a je uključivala cenzurisanje za novu antitumorsku terapiju. Rezultati za PFS sa cenzurisanjem i bez cenzurisanja za novu antitumorsku terapiju su bili dosljedni.

† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Nominalna p-vrijednost, dvostrana, na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Odgovor: najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpuni ili djelimični odgovor

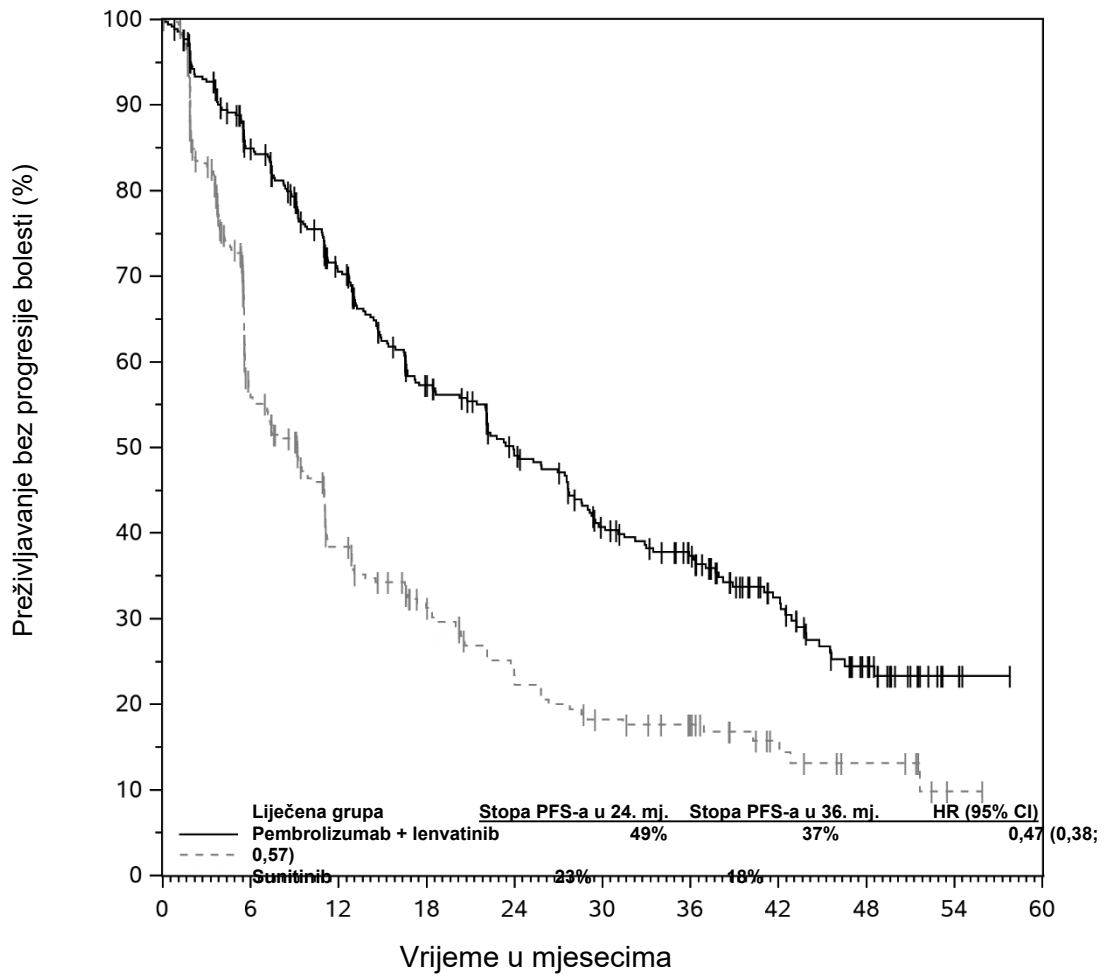
¶ Nominalna dvostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovanog Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa. U ranijoj unaprijed određenoj završnoj analizi ORR-a (uz medijan praćenja od 17,3 mjeseca) postignuta je statistički značajna superiornost za ORR uz pembrolizumab plus lenvatinib u odnosu na sunitinib (omjer izgleda: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-vrijednosti <0,0001).

# Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru

NP = nije postignut

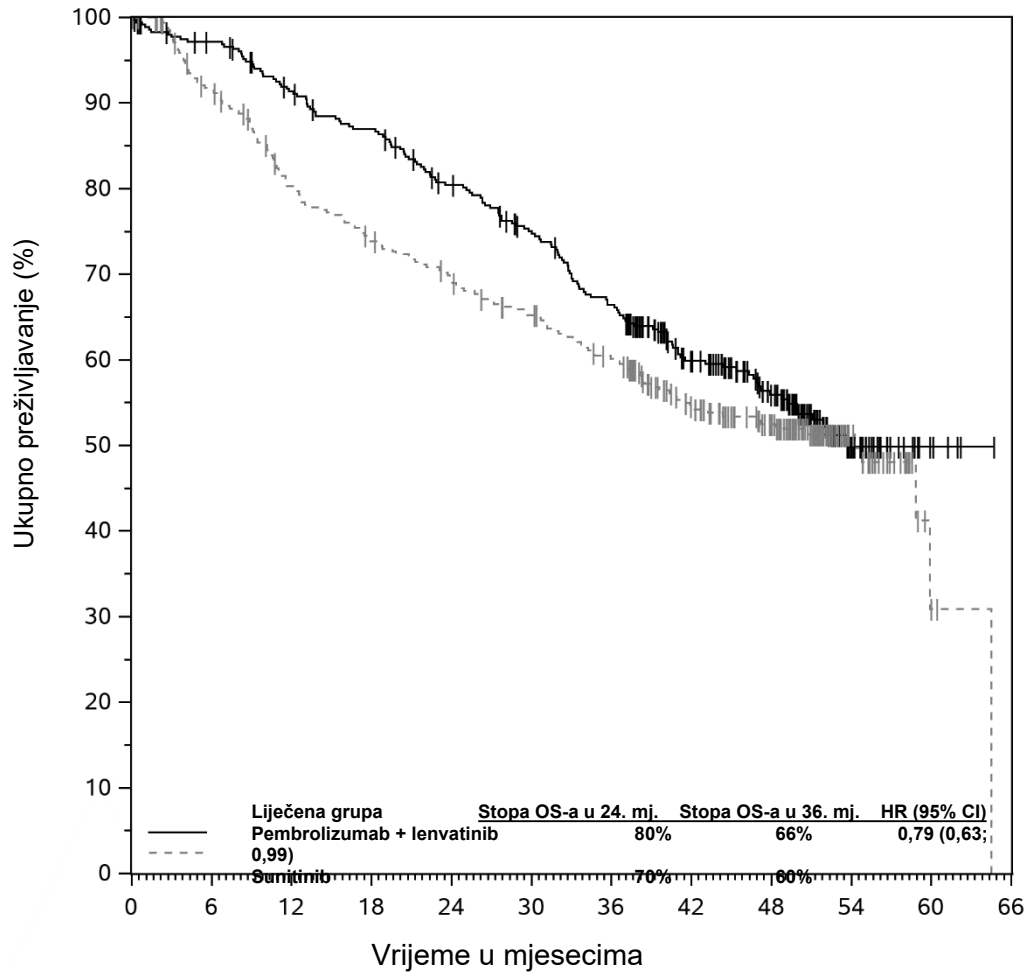
Završna analiza OS-a nije bila prilagođena da uzme u obzir naknadne terapije, a 195/357 (54,6%) bolesnika u grupi koja je primala sunitinib te 56/355 (15,8%) bolesnika u grupi koja je primala pembrolizumab i lenvatinib naknadno je liječeno inhibitorom PD-1/PD-L1.

Slika 26: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)



Broj bolesnika pod rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Pembrolizumab + lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Slika 27: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)



Broj bolesnika pod rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab + lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Ispitivanje KEYNOTE-581 (CLEAR) nije imalo statističku snagu za ocjenu efikasnosti u pojedinačnim podgrupama.

Analize podgrupa su provedene u prognostičkim grupama na osnovu MSKCC kriterija.

Tabela 35 sažeto prikazuje mjere ishoda za efikasnost u prognostičkim grupama na osnovu MSKCC kriterija prema završnoj analizi OS-a nakon medijana praćenja od 49,4 mjeseca.

**Tabela 35: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR) prema prognostičkim grupama na osnovu MSKCC kriterija**

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib naspram sunitiniba
	Broj bolesnika	Broj događaja	Broj bolesnika	Broj događaja	
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije*</b>					<b>HR za PFS (95% CI)</b>
Grupa niskog rizika	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Grupa umjerenog rizika	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Grupa visokog rizika	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Ukupno preživljavanje (OS)*</b>					<b>HR za OS (95% CI)</b>
Grupa niskog rizika†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Grupa umjerenog rizika	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Grupa visokog rizika	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\* Medijan praćenja: 49,4 mjeseca (završni datum prikupljanja podataka 31. juli 2022.)

***KEYNOTE-564: Placebom kontrolisano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih resekciji RCC-a***

Efikasnost pembrolizumaba kao adjuvantne terapije za RCC je ispitivana u ispitivanju KEYNOTE-564, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju provedenom kod 994 bolesnika sa povećanim rizikom od recidiva, koji se definisao kao umjereno visok ili visok rizik ili stadij M1 bez znakova bolesti (engl. *no evidence of disease*, NED). Kategorija umjereno visokog rizika je uključivala: stadij pT2 i gradus 4 ili sarkomatoidne karakteristike; stadij pT3 i bilo koji gradus bez zahvaćenosti limfnih čvorova (N0) ili udaljenih metastaza (M0). Kategorija visokog rizika je uključivala: stadij pT4, bilo koji gradus, N0 i M0; bilo koji stadij pT, bilo koji gradus uz zahvaćenost limfnih čvorova i M0. Kategorija M1 NED je uključivala bolesnike sa metastatskom bolešću koji su bili podvrgnuti potpunoj resekciji primarnih i metastatskih lezija. Kod bolesnika je morala biti napravljena djelimična nefroprotektivna ili radikalna potpuna nefrektomija (te potpuna resekcija solidnih, izolovanih metastatskih lezija mekog tkiva kod učesnika sa stadijem M1 NED) uz negativne reseksijske rubove  $\geq 4$  sedmice prije skrininga. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Bolesnici sa RCC-om sa svijetloćelijskom komponentom su bili randomizovani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice (n=496) ili placeba (n=498) tokom najviše godinu dana, do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana prema metastatskom statusu (M0, M1 NED), a grupa sa statusom M0 je dodatno stratifikovana prema funkcionalnom ECOG statusu (0, 1) i geografskom području (SAD, ostalo). Počevši od randomizacije, snimanja su se provodila svakih 12 sedmica tokom prve 2 godine, zatim svakih 16 sedmica od 3. do 5. godine, a nakon toga svake 24 sedmice godišnje.

Početne karakteristike među 994 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi od 60 godina (raspon: 25 - 84), 33% je bilo u dobi od 65 ili više godina, 71% muškaraca te 85% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 15% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Njih 94% je imalo N0; 83% nije imalo sarkomatoidne karakteristike; 86% je imalo stadij pT2 i gradus 4 ili sarkomatoidne karakteristike ili stadij pT3; 8% je imalo stadij pT4 ili zahvaćenost limfnih čvorova; a 6% je imalo stadij M1 NED. Početne i demografske karakteristike u načelu su bile usporedive između grupe koja je primala pembrolizumab i one koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bila preživljavanje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) prema ocjeni ispitaivača. Ključna sekundarna mjera ishoda je bio OS. U unaprijed specificiranoj interim analizi nakon medijana praćenja od 23,9 mjeseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a (HR: 0,68; 95% CI: 0,53; 0,87; p-vrijednost = 0,0010) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo.

Ažurirani rezultati za efikasnost nakon medijana praćenja od 29,7 mjeseci sažeto su prikazani u Tabeli 36 i na Slici 28.

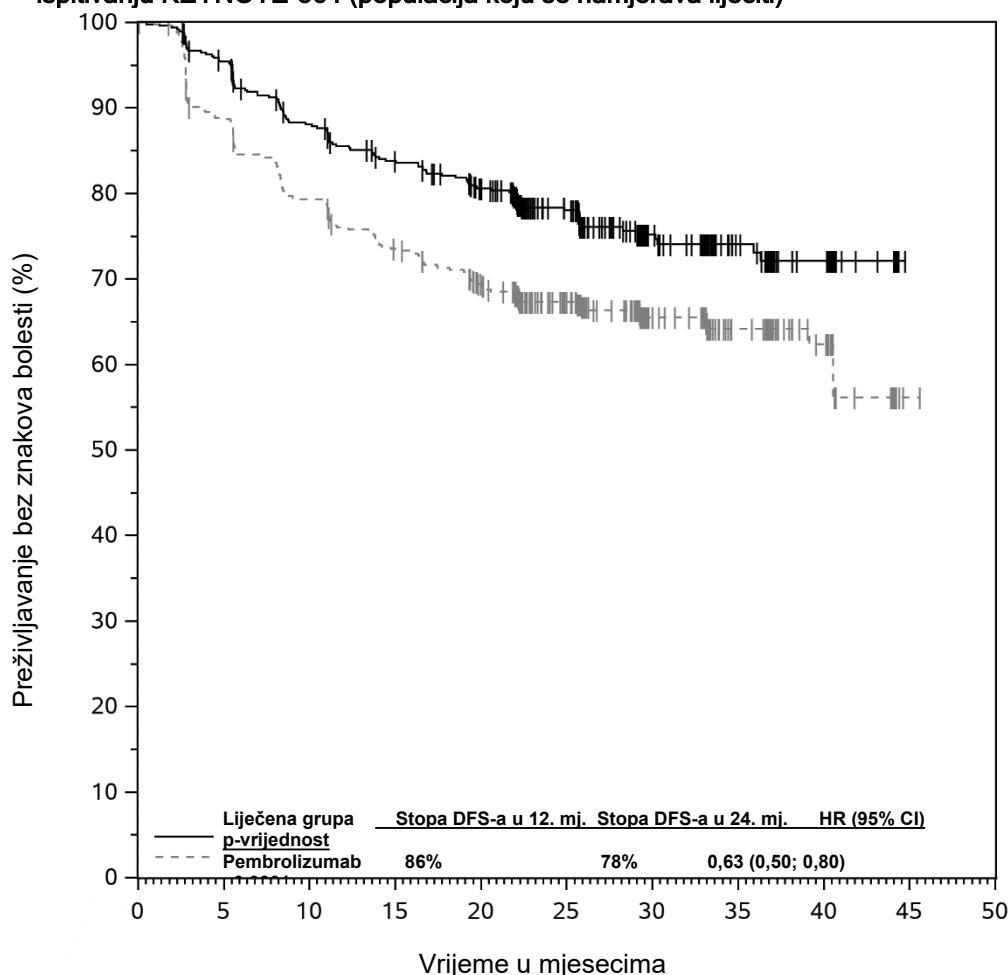
**Tabela 36: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-564**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=496	Placebo n=498
<b>DFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	114 (23%)	169 (34%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije postignut	Nije postignut
Omjer hazarda* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrijednost†	<0,0001	

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

† Nominalna p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa

**Slika 28: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez znakova bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-564 (populacija koju se namjerava liječiti)**



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme u mjesecima										
Pembrolizumab:	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Placebo:	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

U vrijeme provođenja ažurirane analize omjer hazarda za DFS (95% CI) je iznosio 0,68 (0,52; 0,89) u podgrupi bolesnika sa stadijem M0 i umjereno visokim rizikom od recidiva, 0,60 (0,33; 1,10) u podgrupi bolesnika sa stadijem M0 i visokim rizikom od recidiva te 0,28 (0,12; 0,66) u podgrupi bolesnika sa stadijem M1 NED. Rezultati za OS još nisu bili konačni sa 23 smrtna slučaja među 469 bolesnika u

grupi liječenoj pembrolizumabom i 43 smrtna slučaja među 498 bolesnika u grupi koja je primala placebo.

### MSI-H ili dMMR karcinomi

#### Kolorektalni karcinom

#### KEYNOTE-177: Kontrolisano ispitivanje kod bolesnika sa MSI-H ili dMMR CRC-om koji prethodno nisu primali terapiju za metastatsku bolest

Efikasnost pembrolizumaba je ispitivana u KEYNOTE-177, multicentričnom, randomizovanom, otvorenom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika sa prethodno neliječenim metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om. Status tumora je određen lokalno upotrebom testa lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za MSI ili IHC analize za MMR (popravak pogrešno spojenih baza). Bolesnici sa autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju nisu bili pogodni za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnici su bili randomizovani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice ili bilo kojeg od sljedećih hemoterapijskih protokola prema izboru ispitivača, koji su primjenjivani intravenski svake 2 sedmice:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin i FU) ili mFOLFOX6 u kombinaciji sa ili bevacizumabom ili cetuksimabom: oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (ili levoleukovorin 200 mg/m<sup>2</sup>), i FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 1. dana, onda FU 2400 mg/m<sup>2</sup> kroz 46-48 sati. Bevacizumab 5 mg/kg TT 1. dana ili cetuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> prvom infuzijom, onda 250 mg/m<sup>2</sup> sedmično.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin i FU) ili FOLFIRI u kombinaciji sa ili bevacizumabom ili cetuksimabom: irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (ili levoleukovorin 200 mg/m<sup>2</sup>), i FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 1. dana, onda FU 2400 mg/m<sup>2</sup> kroz 46-48 sati. Bevacizumab 5 mg/kg TT 1. dana ili cetuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> prvom infuzijom, onda 250 mg/m<sup>2</sup> sedmično.

Liječenje pembrolizumabom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnike liječene pembrolizumabom bez progresije bolesti se moglo liječiti do najviše 24 mjeseca. Procjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica. Bolesnicima randomizovanim za hemoterapiju koji su doživjeli progresiju bolesti je ponuđeno liječenje pembrolizumabom.

Ukupno je 307 bolesnika bilo uključeno i randomizovano za primanje pembrolizumaba (n=153) ili hemoterapije (n=154). Početne karakteristike tih bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 63 godine (raspon: 24-93), a 47% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 50% muškaraca; 75% bijelaca i 16% azijata; 52% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 48% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Status mutacije: 25% sa mutacijom BRAF V600E, 24% sa mutacijom KRAS/NRAS. Od 143 bolesnika koji su primali hemoterapiju, 56% je primalo mFOLFOX6 u kombinaciji sa ili bez bevacizumaba ili cetuksimaba, a 44% je primalo FOLFIRI u kombinaciji sa ili bez bevacizumaba ili cetuksimaba.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST i OS. Sekundarne mjere ishoda su bile ORR i trajanje odgovora. U unaprijed specificiranoj završnoj analizi PFS-a ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a (HR: 0,60; 95% CI: 0,45; 0,80; p-vrijednost: 0,0002) kod bolesnika randomizovanih za primanje pembrolizumaba u odnosu na one koji su primali hemoterapiju. Nije zapažena statistički značajna razlika između pembrolizumaba i hemoterapije u završnoj analizi OS-a, u kojoj je 60% bolesnika koji su bili randomizovani za primanje hemoterapije naknadno prešlo na liječenje inhibitorima PD-1/PD-L1, uključujući pembrolizumab. Tabela 37 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, a Slike 29 i 30 ažurirane Kaplan-Meierove krive za PFS i OS na osnovu završne analize sa medijanom praćenja od 38,1 mjesec (raspon: 0,2 do 58,7 mjeseci).



Tabela 37: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-177

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice n=153	Hemoterapija n=154
<b>PFS*</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	86 (56%)	117 (76%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	0,0001	
<b>OS<sup>§</sup></b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	62 (41%)	78 (51%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije postignut (49,2; nije postignut)	36,7 (27,6; nije postignut)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-vrijednost <sup>§</sup>	0,0359	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Potpun odgovor	13%	4%
Djelimičan odgovor	32%	29%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije postignut (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% sa trajanjem odgovora ≥24 mjeseca <sup>¶</sup>	84%	34%

\* Uz dodatnih 12 mjeseci praćenja nakon unaprijed specificirane završne analize PFS-a.

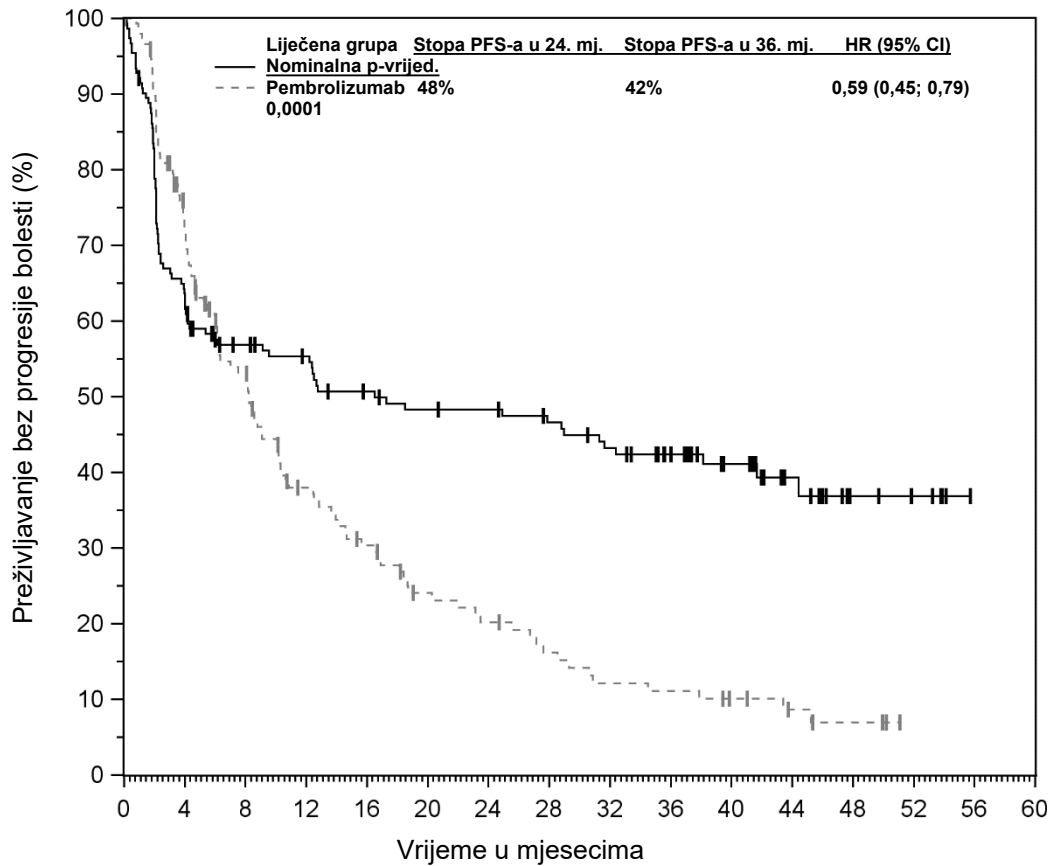
† Na osnovu Coxovog regresijskog modela

‡ p-vrijednost je nominalna

§ Nije statistički značajno nakon prilagođavanja za multiplicitet

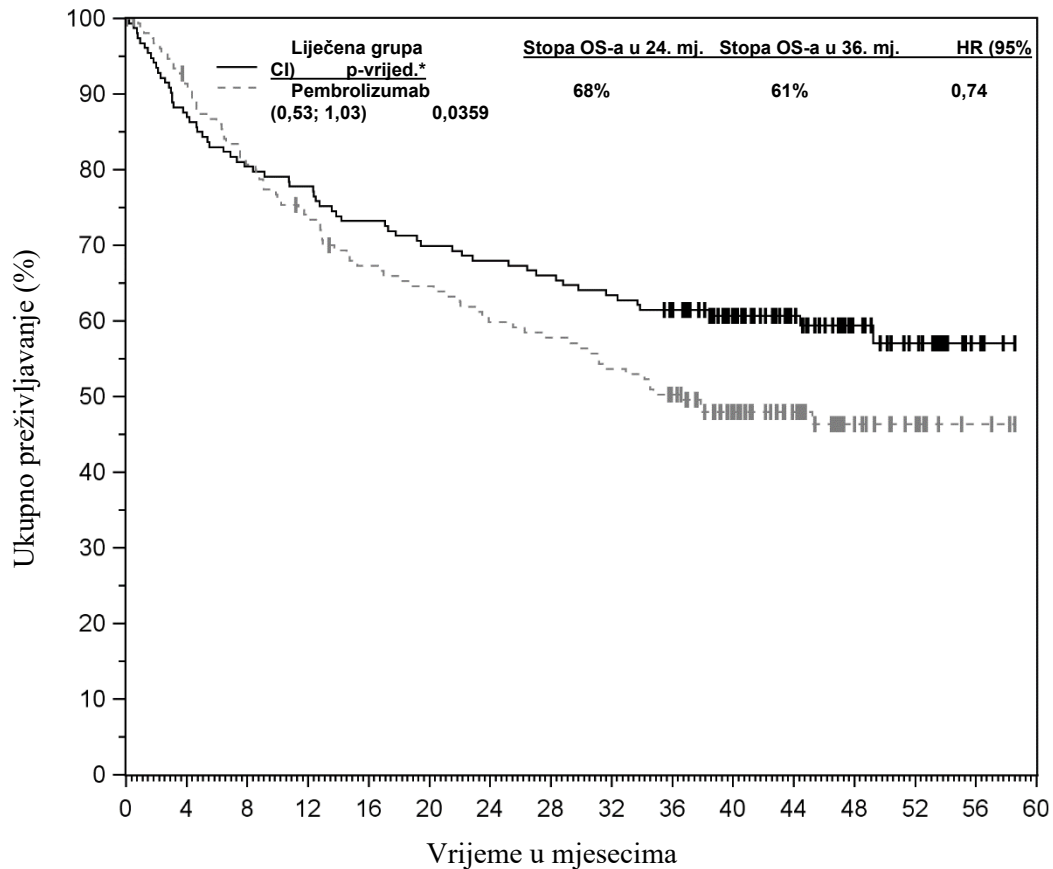
¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 29: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-177 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Hemoterapija	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

Slika 30: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-177 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

Pembrolizumab	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Hemoterapija	154	137	121	110	99	95	88	85	79	71	53	36	18	11	3	0

\* Nije statistički značajno nakon prilagođavanja za multiplicitet

**KEYNOTE-164: Otvoreno ispitivanje kod bolesnika sa neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om koji su primili prethodnu terapiju**

Efikasnost pembrolizumaba se ispitivala u ispitivanju KEYNOTE-164, multicentričnom, nerandomizovanom, otvorenom ispitivanju faze II sa više kohorti, provedenom kod bolesnika sa neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om koji je uznapredovao nakon prethodne terapije zasnovane na fluoropirimidinu u kombinaciji sa irinotekanom i/ili oksaliplatinom.

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Bolesnici bez progresije bolesti primali su liječenje do 24 mjeseca (do 35 ciklusa). Procjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica.

Početne karakteristike među 124 bolesnika uključenih u ispitivanje KEYNOTE-164 su bile sljedeće: medijan dobi 56 godina (35% u dobi od 65 ili više godina); 56% muškaraca; 68% bijelaca i 27% Azijaca; 41% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 59% sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Dvanaest posto (12%) bolesnika je imalo mutacije u genu BRAF, a njih 36% mutacije u genu RAS; status mutacija gena BRAF i RAS nije bio utvrđen kod 39% odnosno 34% bolesnika. Devedeset i sedam posto (97%) bolesnika je imalo bolest stadija M1, a 3% bolest stadija M0 (lokalno uznapredovala, neresektabilna). Sedamdeset i šest posto (76%) bolesnika je primilo 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio ORR prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile trajanje odgovora,

PFS i OS. Medijan praćenja je iznosio 37,3 mjeseca (raspon: 0,1 - 65,2). Rezultati za efikasnost su sažeto prikazani u Tabeli 38.

**Tabela 38: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-164**

Mjera ishoda	n=124
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Potpun odgovor	10%
Djelimičan odgovor	24%
<b>Trajanje odgovora*</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (4,4; 58,5+)
% sa trajanjem odgovora ≥36 mjeseci #	92%

\* Na osnovu bolesnika sa najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

ND = nije dosegnuto

Objektivni odgovori su zapaženi neovisno o statusu mutacija u genu BRAF ili RAS.

#### Drugi karcinomi osim kolorektalnog karcinoma

#### KEYNOTE-158: Otvoreno ispitivanje kod bolesnika sa neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija, želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova koji su primili prethodnu terapiju

Efikasnost pembrolizumaba se ispitivala kod 355 bolesnika sa neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR solidnim tumorima osim CRC-a uključenih u multicentrično, nerandomizovano, otvoreno ispitivanje faze II (KEYNOTE-158), uključujući bolesnike sa karcinomom endometrija, želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova. Status tumora je određen prospektivno upotrebom PCR testa za MSI odnosno IHC pretrage za MMR.

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 sedmice do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti je bilo dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Bolesnici bez progresije bolesti primali su liječenje do 24 mjeseca (do 35 ciklusa). Procjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica tokom prve godine, a zatim svakih 12 sedmica.

Početne karakteristike među 83 bolesnice sa karcinomom endometrija su bile sljedeće: medijan dobi 64 godine (raspon: 42 - 86), uz 46% u dobi od 65 ili više godina; 84% bijelkinja, 6% Azijki i 4% crnkinja; te funkcionalni ECOG status 0 (46%) ili 1 (54%). Devedeset i osam posto (98%) bolesnica je imalo bolest stadija M1, a 2% bolest stadija M0. Četrdeset i sedam posto (47%) bolesnica je primilo 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Početne karakteristike kod 51 bolesnika sa karcinomom želuca su bile sljedeće: medijan dobi 67 godina (raspon: 41 - 89), uz 57% u dobi od 65 ili više godina; 65% muškaraca; 63% bijelaca, 28% Azijaca; te funkcionalni ECOG status 0 (45%) i 1 (55%). Svi su bolesnici imali bolest stadija M1. Četrdeset i pet posto (45%) bolesnika je primilo 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Početne karakteristike među 27 bolesnika sa karcinomom tankog crijeva su bile sljedeće: medijan dobi 58 godina (raspon: 21 - 77), uz 33% u dobi od 65 ili više godina; 63% muškaraca; 81% bijelaca, 11% Azijaca; te funkcionalni ECOG status 0 (56%) i 1 (44%). Devedeset i šest posto (96%) bolesnika je imalo bolest stadija M1, a 4% bolest stadija M0. Trideset i sedam posto (37%) bolesnika je primilo 2 ili više prethodnih linija liječenja. Histološki tip tumora kod svih bolesnika je bio adenokarcinom.

Početne karakteristike među 22 bolesnika sa karcinomom žučnog mjehura i vodova su bile sljedeće: medijan dobi 61 godina (raspon: 40 - 77), uz 41% u dobi od 65 ili više godina; 73% muškaraca; 91% bijelaca, 9% Azijaca; funkcionalni ECOG status 0 (45%) i 1 (55%). Osamdeset i dva posto (82%) bolesnika je imalo bolest stadija M1, a 18% bolest stadija M0. Četrdeset i jedan posto (41%) bolesnika je primilo 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio ORR prema ocjeni ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile trajanje odgovora, PFS i OS. Medijan praćenja je iznosio 21,9 mjeseci (raspon: 1,5 - 64,0) za karcinom endometrija, 13,9 mjeseci (raspon: 1,1 - 66,9) za karcinom želuca, 29,1 mjesec (4,2 - 67,7) za karcinom tankog crijeva te 19,4 mjeseca (raspon: 1,1 - 60,8) za karcinom žučnog mjehura i vodova. Rezultati za efikasnost su sažeto prikazani u Tabeli 39.

**Tabela 39: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-158**

Mjera ishoda	Karcinom endometrija n=83	Karcinom želuca n=51	Karcinom tankog crijeva n=27	Karcinom žučnog mjehura i vodova n=22
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>				
ORR % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Potpun odgovor	16%	14%	15%	14%
Djelimičan odgovor	35%	24%	41%	27%
<b>Trajanje odgovora*</b>				
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (2,9; 60,4+)	ND (6,2; 63,0+)	ND (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci #	85%	90%	93%	89%
% sa trajanjem odgovora ≥36 mjeseci #	60%	81%	73%	42%

\* Na osnovu bolesnika sa najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelimičnim odgovorom

# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

ND = nije dosegnut

### Karcinom jednjaka

#### KEYNOTE-590: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod prethodno neliječenih bolesnika sa karcinomom jednjaka

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom se ispitivala u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-590, provedenom kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim karcinomom jednjaka ili karcinomom gastroezofagealnog spoja (tipa I prema Siewertovoj klasifikaciji). U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ili potvrđenim HER-2 pozitivnim adenokarcinomom gastroezofagealnog spoja. Randomizacija je bila stratifikovana prema histološkom tipu tumora (karcinom skvamoznih ćelija u odnosu na adenokarcinom), geografskoj regiji (Azija u odnosu na ostatak svijeta) i funkcionalnom ECOG statusu (0 u odnosu na 1).

Bolesnici su bili randomizovani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih grupa:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg 1. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa u kombinaciji sa cisplatinom u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa tokom najviše šest ciklusa i 5-FU u dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. na dan od 1. do 5. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa ili u skladu sa lokalnim standardom za primjenu 5-FU.
- placebo 1. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa u kombinaciji sa cisplatinom u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa tokom najviše šest ciklusa i 5-FU u dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. na dan od 1. do 5. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa ili u skladu sa lokalnim standardom za primjenu 5-FU.

Liječenje pembrolizumabom ili hemoterapijom se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti, progresije bolesti ili tokom najviše 24 mjeseca. Ako su bili klinički stabilni, bolesnici randomizovani za primanje pembrolizumaba su mogli nastaviti liječenje i nakon prve progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST sve dok prvi radiološki dokazi progresije bolesti nisu potvrđeni ponovljenim snimanjem nakon najmanje 4 sedmice. Procjena statusa tumora se provodila svakih 9 sedmica.

Od 749 bolesnika uključenih u ispitivanje KEYNOTE-590, 383 (51%) bolesnika su imala tumore koji su ekspresirali PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne karakteristike tih 383 bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 63 godine (raspon: 28 do 89), 41% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 82% muškaraca; 34% bijelaca i 56% Azijaca; 43% bolesnika sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 57% sa funkcionalnim ECOG statusom 1. Devedeset i tri posto (93%) bolesnika je imalo bolest stadija M1. Prema histološkom tipu tumora, 75% bolesnika je imalo karcinom skvamoznih ćelija, a njih 25% adenokarcinom.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS prema ocjeni ispitivača na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST kod bolesnika sa karcinomom skvamoznih ćelija, bolesnika sa CPS-om  $\geq 10$  i svih bolesnika. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u svim unaprijed određenim ispitivanim populacijama. Kod svih je bolesnika randomizovanih za primanje pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na one liječene samo hemoterapijom HR za OS iznosio 0,73 (95% CI: 0,62-0,86), dok je HR za PFS iznosio 0,65 (95% CI: 0,55-0,76). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora, prema ocjeni ispitivača na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Tabela 40 sažeto prikazuje ključne mjere ishoda za efikasnost prema unaprijed određenoj analizi kod bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-590 čiji su tumori ekspresirali PD-L1 sa CPS-om  $\geq 10$ , koja je provedena nakon medijana praćenja od 13,5 mjeseci (raspon: 0,5 do 32,7 mjeseci). Kaplan-Meierove krive za OS i PFS su prikazane na Slikama 31 i 32.

**Tabela 40: Rezultati za efikasnost pembrolizumaba plus hemoterapija kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) iz ispitivanja KEYNOTE-590**

Mjera ishoda	Pembrolizumab Hemoterapija cisplatinom 5-FU n=186	Standardno liječenje* n=197
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Medijan u mjesecima <sup>†</sup> (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Omjer hazarda <sup>‡</sup> (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-vrijednost <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>¶</sup></b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Medijan u mjesecima <sup>†</sup> (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Omjer hazarda <sup>‡</sup> (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-vrijednost <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>¶</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Potpun odgovor	5,9%	2,5%
Djelimičan odgovor	45,2%	24,4%
p-vrijednost <sup>#</sup>	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora<sup>¶, p</sup></b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 18$ mjeseci <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Cisplatin i 5-FU

<sup>†</sup> Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

<sup>‡</sup> Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

<sup>§</sup> Jednostrana p-vrijednost na osnovu log-rang testa stratifikovanog prema geografskoj regiji (Azija u odnosu na ostatak svijeta), histološkom podtipu tumora (adenokarcinom u odnosu na karcinom skvamoznih ćelija) i funkcionalnom ECOG statusu (0 u odnosu na 1)

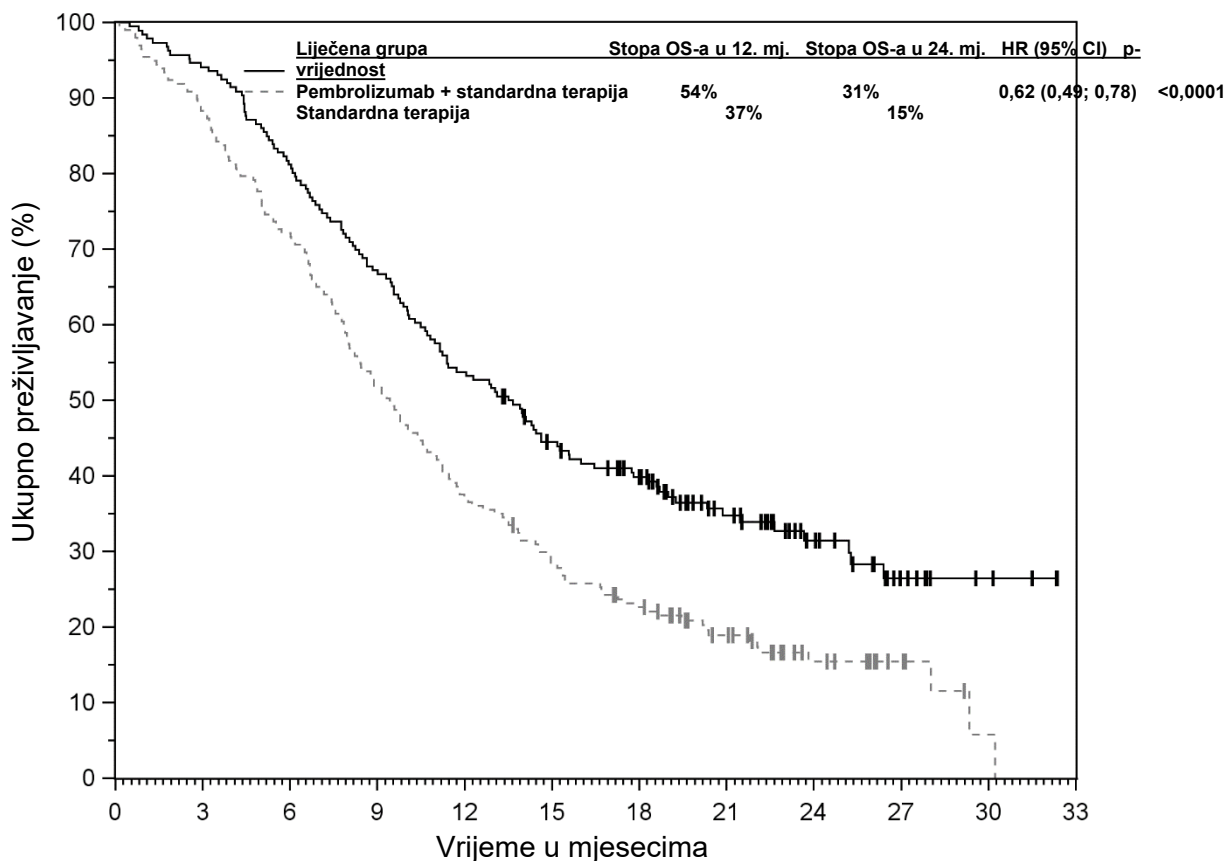
<sup>¶</sup> Prema ocjeni ispitivača na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST 1.1

<sup>#</sup> Jednostrana p-vrijednost za testiranje. H0: razlika u % = 0 u odnosu na H1: razlika u % >0

<sup>p</sup> Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpuni ili djelimični odgovor

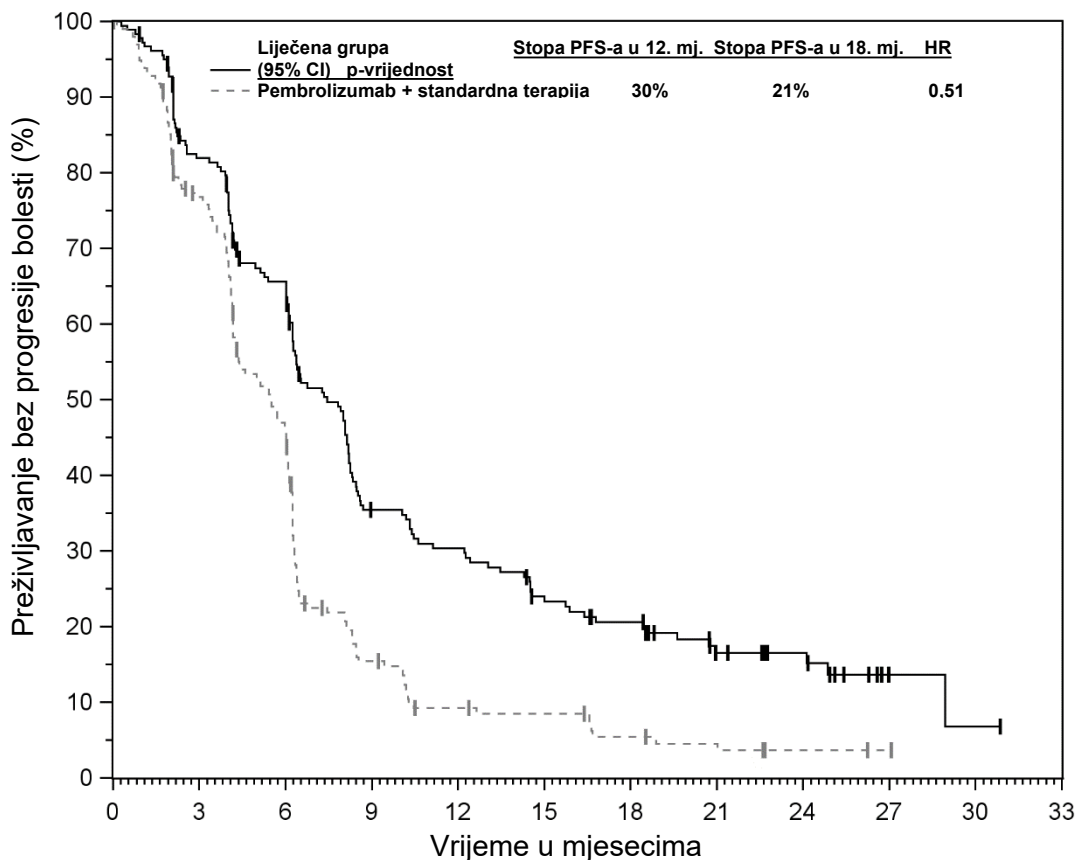
U ispitivanje KEYNOTE-590 su bila uključena ukupno 32 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina sa ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  (18 u grupi liječenoj pembrolizumabom u kombinovanoj terapiji i 14 u kontrolnoj grupi). Podaci o efikasnosti pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u toj populaciji bolesnika su previše ograničeni.

**Slika 31: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) iz ispitivanja KEYNOTE-590**



Broj bolesnika pod												
Pembrolizumab + standardna terapija	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0	0
Standardna terapija	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Slika 32: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenoj grupi kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥10) iz ispitivanja KEYNOTE-590



Broj bolesnika pod	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab + standardna terapija	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0	0
Standardna terapija	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

### Trostruko negativan karcinom dojke

#### KEYNOTE-522: Kontrolisano ispitivanje neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim trostruko negativnim rakom dojke sa visokim rizikom od recidiva

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje nakon hirurškog zahvata se ispitivala u randomizovanom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-522. Ako je to bilo indicirano, bolesnici su primali adjuvantnu radioterapiju prije ili istovremno sa adjuvantnom terapijom pembrolizumabom ili placebo. Glavni kriteriji za uključivanje u ovo ispitivanje su bili lokalno uznapredovali, upalni ili rani TNBC sa visokim rizikom od recidiva (tumor promjera >1 cm, ali ≤2 cm i zahvaćenost limfnih čvorova ili tumor promjera >2 cm neovisno o zahvaćenosti limfnih čvorova), neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova (pozitivan naspram negativnog), veličini tumora (T1/T2 naspram T3/T4) i odabranom režimu primjene karboplatina (svake 3 sedmice naspram svake sedmice). Bolesnici su bili randomizovani (2:1) za primanje pembrolizumaba ili placeba intravenskom infuzijom:

- Četiri ciklusa neoadjuvantne primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice ili placebo, koji su se primjenjivali 1. dana 1. - 4. ciklusa liječenja u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:



- karboplatinom
  - AUC 5 mg/ml/min svake 3 sedmice, i to 1. dana 1. - 4. ciklusa liječenja ili AUC 1,5 mg/ml/min svake sedmice, i to 1., 8. i 15. dana 1. - 4. ciklusa liječenja i
- paklitakselom 80 mg/m<sup>2</sup> jedanput sedmično, i to 1., 8. i 15. dana 1. - 4. ciklusa liječenja
- Nakon toga su slijedila dodatna 4 ciklusa neoadjuvantne primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice ili placebo, koji su se primjenjivali 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:
  - doksorubicinom 60 mg/m<sup>2</sup> ili epirubicinom 90 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice, i to 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja i
  - ciklofosamidom 600 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice, i to 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja
- Nakon hirurškog zahvata, adjuvantno je primijenjeno 9 ciklusa pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice ili placebo.

Primjena pembrolizumaba ili placebo se nastavila do završetka liječenja (17 ciklusa), progresije bolesti koja isključuje definitivni hirurški zahvat, recidiva bolesti tokom adjuvantnog liječenja ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizovano je ukupno 1174 bolesnika. Karakteristike ispitivane populacije su bile sljedeće: medijan dobi 49 godina (raspon: 22 - 80); 11% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 99,9% žene; 64% bijelci; 20% Azijci, 5% crnci i 2% sjevernoamerički Indijanci ili domoroci Aljaske; funkcionalni ECOG status 0 (87%) i 1 (13%); 56% bolesnika je bilo u predmenopauzi, a 44% njih u postmenopauzi; 7% bolesnika je imalo primarni tumor stadija T1, 68% T2, 19% T3, a 7% T4; 49% njih je imalo status zahvaćenosti limfnih čvorova N0, 40% N1, 11% N2, a 0,2% N3; 1,4% bolesnika je imalo upalni rak dojke; 75% bolesnika sveukupno je imalo bolest stadija II, a njih 25% bolest stadija III.

Dvojne primarne mjere ishoda za efikasnost su bile stopa patološkog potpunog odgovora (engl. *pathological complete response*, pCR) i preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS). pCR se definisao kao izostanak invazivnog raka u dojci i limfnim čvorovima (ypT0/Tis ypN0), a procjenjivao ga je lokalni patolog koji nije bio poznat u vrijeme definitivnog hirurškog zahvata. EFS se definisao kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg od sljedećih događaja: progresije bolesti koja isključuje definitivni hirurški zahvat, lokalnog ili udaljenog recidiva bolesti, druge primarne zloćudne bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. U ispitivanju je utvrđeno statistički značajno povećanje razlike u stopi pCR-a u trenutku provođenja unaprijed specificirane primarne analize (n=602); stopa pCR-a je iznosila 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) u grupi liječenoj pembrolizumabom i 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) u onoj koja je primala placebo te je razlika između liječenja iznosila 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-vrijednost: 0,00055). U ispitivanju je utvrđeno i statistički značajno poboljšanje stope EFS-a u trenutku unaprijed specificirane analize. Sekundarna mjera ishoda za efikasnost je bio OS. U trenutku provođenja analize EFS-a rezultati za OS još nisu bili konačni (45% potrebnog broja događaja za završnu analizu). U trenutku provođenja unaprijed specificirane interim analize medijan trajanja praćenja svih bolesnika je iznosio 37,8 mjeseci (raspon: 2,7 - 48 mjeseci). U Tabeli 41 sažeto su prikazane ključne mjere za efikasnost iz unaprijed specificiranih analiza. Na Slikama 33 i 34 su prikazane Kaplan-Meierove krive EFS-a i OS-a.

Tabela 41: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-522

Mjera ishoda	Pembrolizumab plus hemoterapija/pembrolizumab	Placebo plus hemoterapija/placebo
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Broj bolesnika sa pCR-om	428	182
Stopa pCR-a (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Procijenjena razlika između liječenja (%) (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-vrijednost‡	0,00221	
<b>EFS§</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Broj (%) bolesnika sa događajem	123 (15,7%)	93 (23,8%)
24-mjesečna stopa EFS-a (95% CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Omjer hazarda (95% CI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
p-vrijednost#	0,00031	
<b>OSP</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	80 (10,2%)	55 (14,1%)
24-mjesečna stopa OS-a (95% CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Omjer hazarda (95% CI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

\* Na osnovu unaprijed specificirane završne analize pCR-a (u odnosu na nivo značajnosti od 0,0028)

† Na osnovu Miettinenove i Nurminenove metode stratifikovane prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplatina

‡ Jednostrana p-vrijednost za testiranje. H0: razlika u % = 0 naspram H1: razlika u % > 0

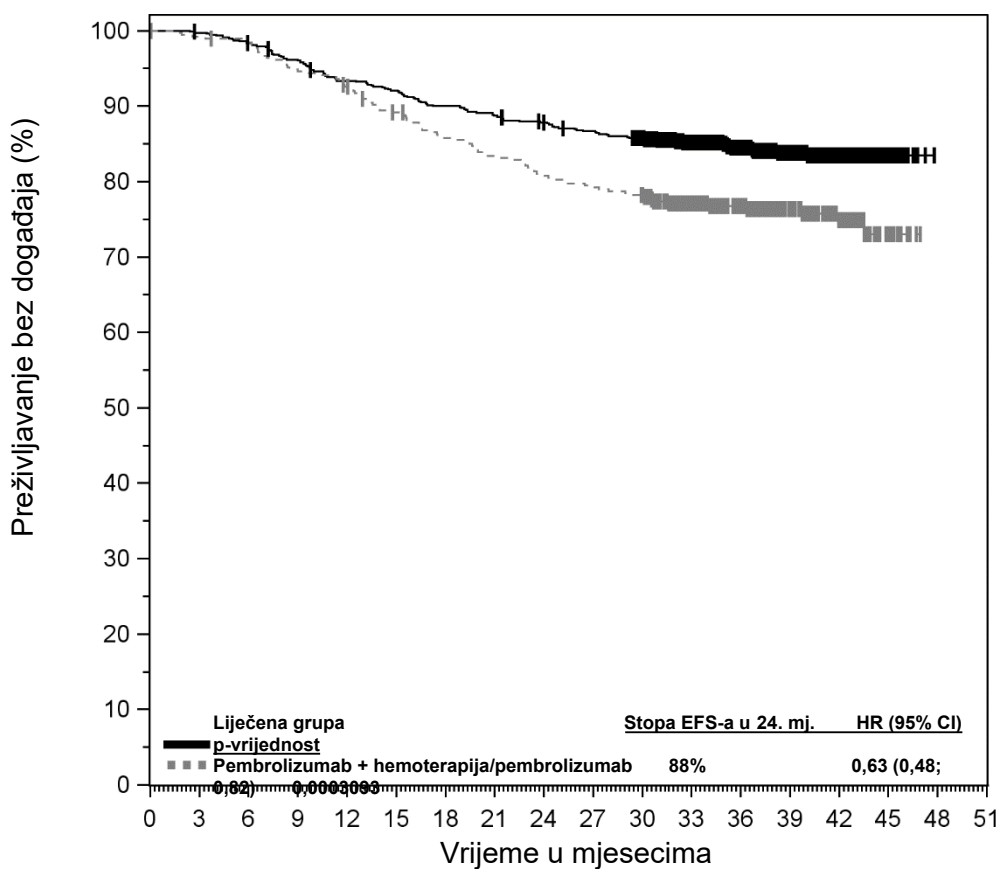
§ Na osnovu unaprijed specificirane interim analize EFS-a (u odnosu na nivo značajnosti od 0,0052)

¶ Na osnovu Coxovog regresijskog modela uz Efronovu metodu rješavanja višestrukih vrijednosti, sa liječenjem kao kovarijatom stratifikovanom prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplatina

# Jednostrana p-vrijednost na osnovu log-rang testa stratifikovanog prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplatina

▷ Rezultati za OS u interim analizi nisu dostigli unaprijed specificiranu granicu statističke značajnosti za efikasnost od 0,00085861.

Slika 33: Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez događaja prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-522 (populacija koju se namjerava liječiti)



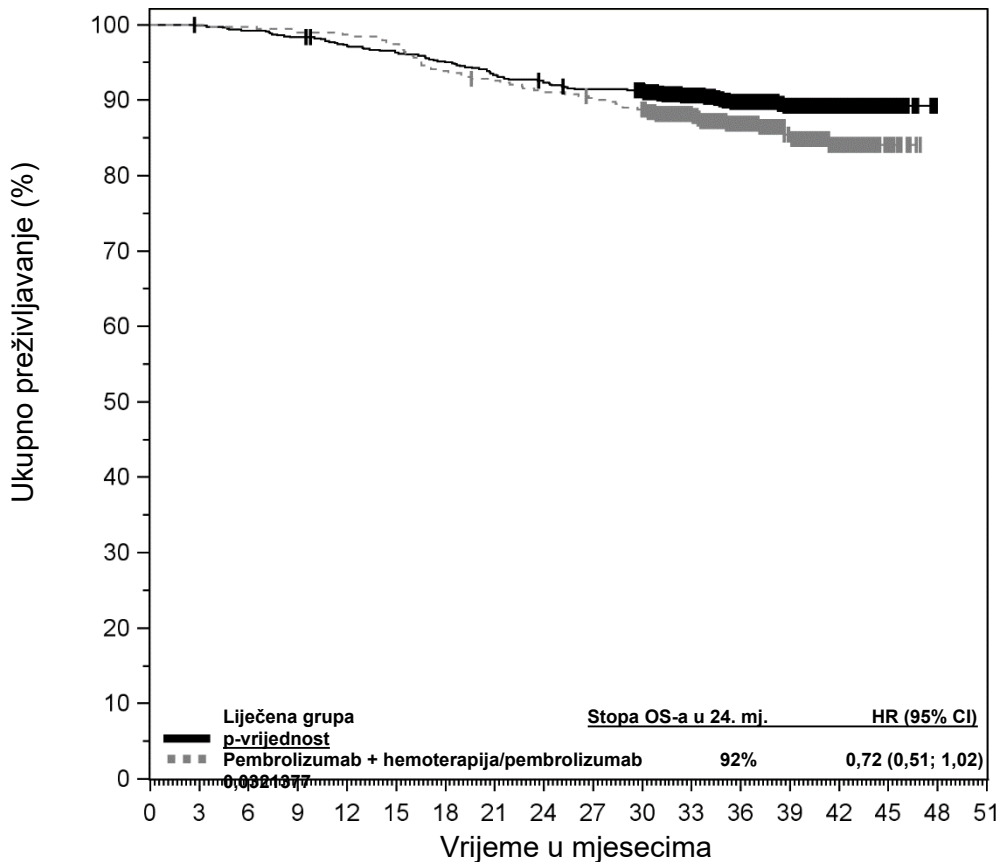
Broj bolesnika pod rizikom

Pembrolizumab +  
hemoterapija/pembrolizumab:

Placebo + hemoterapija/placebo:

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

Slika 34: Kaplan-Meierova kriva ukupnog preživljavanja prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-522 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

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

**KEYNOTE-355: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod bolesnika sa TNBC-om koji prethodno nisu primili liječenje za metastatsku bolest**

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa paklitakselom, nab-paklitakselom ili gemcitabinom i karboplatinom je ispitivana u randomizovanom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-355. Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje su bili lokalno recidivirajući neresektabilni ili metastatski TNBC, neovisno o tumorskoj ekspresiji PD-L1 i izostanak prethodne primjene hemoterapije za uznapredovalu bolest. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema primijenjenoj hemoterapiji (paklitaksel ili nab-paklitaksel naspram gemcitabina i karboplatina), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 1$  naspram CPS  $< 1$ ) i prethodnoj primjeni hemoterapeutika iz iste grupe u okviru neoadjuvantnog liječenja (da naspram ne). Bolesnici su bili randomizovani (u omjeru 2:1) za primanje jednog od sljedećih protokola putem intravenske infuzije:

- pembrolizumab 200 mg 1. dana svake 3 sedmice u kombinaciji sa nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili paklitakselom 90 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili gemcitabinom 1000 mg/m<sup>2</sup> i karboplatinom AUC 2 mg/ml/min primijenjenim 1. i 8. dana svakih 21 dan.
- placebo 1. dana svake 3 sedmice u kombinaciji sa nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili paklitakselom 90 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana

svakih 28 dana ili gemcitabinom 1000 mg/m<sup>2</sup> i karboplatinom AUC 2 mg/ml/min primijenjenim 1. i 8. dana svakih 21 dan.

Primjena pembrolizumaba ili placeba, oba u kombinaciji sa hemoterapijom, nastavila se do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Hemoterapija se mogla nastaviti u skladu sa standardnim liječenjem. Primjena pembrolizumaba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti prema RECIST kriterijima ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Procjena statusa tumora se provodila u 8., 16. i 24. sedmici, a zatim svakih 9 sedmica tokom prve godine te svakih 12 sedmica nakon toga.

Među 847 bolesnika randomizovanih u ispitivanje KEYNOTE-355, njih 636 (75%) je imalo tumore koji su ekspresirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , a njih 323 (38%) tumore koji su ekspresirali PD-L1 uz CPS  $\geq 10$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne karakteristike 323 bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  su bile sljedeće: medijan dobi 53 godine (raspon: 22-83), a 20% bolesnika je bilo u dobi od 65 ili više godina; 100% žene; 69% bjelkinje, 20% azijatkinje i 5% crnkinje; funkcionalni ECOG status 0 (61%) ili 1 (39%); 67% bolesnica je bilo u menopauzi; 3% njih je imalo moždane metastaze u anamnezi, a kod 20% njih je period bez znakova bolesti trajao <12 mjeseci.

Dvojne primarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST i OS. Sekundarne mjere ishoda su bile ORR i trajanje odgovora prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u unaprijed specificiranoj interim analizi (HR: 0,65; 95% CI: 0,49; 0,86; p = 0,0012) te OS-a u završnoj analizi kod bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  randomizovanih u grupu liječenu pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na grupu koja je primala placebo u kombinaciji sa hemoterapijom. Tabela 42 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, a Slike 35 i 36 prikazuju Kaplan-Meierove krive PFS-a i OS-a za bolesnike sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  na osnovu završne analize uz medijan praćenja od 20,2 mjeseca (raspon: 0,3 do 53,1 mjesec).

**Tabela 42: Rezultati za efikasnost kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  u ispitivanju KEYNOTE-355**

Mjera ishoda	Pembrolizumab i hemoterapija* n=220	Placebo i hemoterapija* n=103
<b>PFS†</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	144 (65%)	81 (79%)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-vrijednost§	0,0018	
Medijan u mjesecima (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	155 (70%)	84 (82%)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-vrijednost¶	0,0093	
Medijan u mjesecima (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Stopa objektivnog odgovora†</b>		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Potpun odgovor	17%	14%
Djelimičan odgovor	35%	27%
<b>Trajanje odgovora†</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci#	82%	60%
% bolesnika sa trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci #	56%	38%

\* Hemoterapija: paklitaksel, nab-paklitaksel, ili gemcitabin i karboplatin

† Prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST

‡ Na osnovu Coxovog regresijskog modela uz Efronovu metodu rješavanja višestrukih vrijednosti, s liječenjem kao kovarijatom stratifikovanom prema hemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksan naspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju hemoterapeutikom iz iste grupe u okviru neoadjuvantnog liječenja (da ili ne)

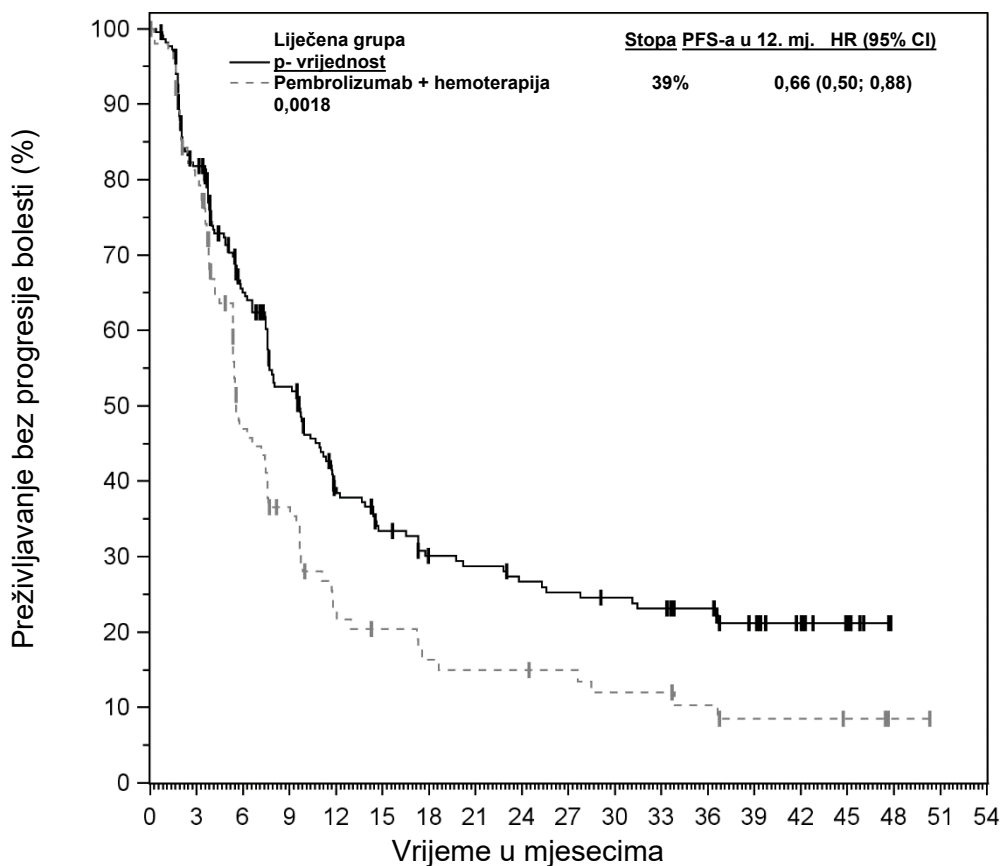
§ Nominalna p-vrijednost na osnovu log-rang testa stratifikovanog prema hemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksan naspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju hemoterapeutikom iz iste grupe u okviru neoadjuvantnog liječenja (da ili ne). U unaprijed specificiranoj interim analizi PFS-a (nakon medijana praćenja od 19,2 mjeseca), postignuta je statistički značajna superiornost za PFS uz pembrolizumab/hemoterapiju u odnosu na placebo/hemoterapiju, p-vrijednost = 0,0012.

¶ Jednostrana p-vrijednost na osnovu log-rang testa stratifikovanog prema hemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksan naspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju hemoterapeutikom iz iste grupe u okviru neoadjuvantnog liječenja (da ili ne). Rezultati za OS dostigli su unaprijed specificiranu granicu statističke značajnosti za efikasnost od 0,0113.

# Na osnovu produkt-limit (Kaplan-Meierove) metode za cenzurirane podatke

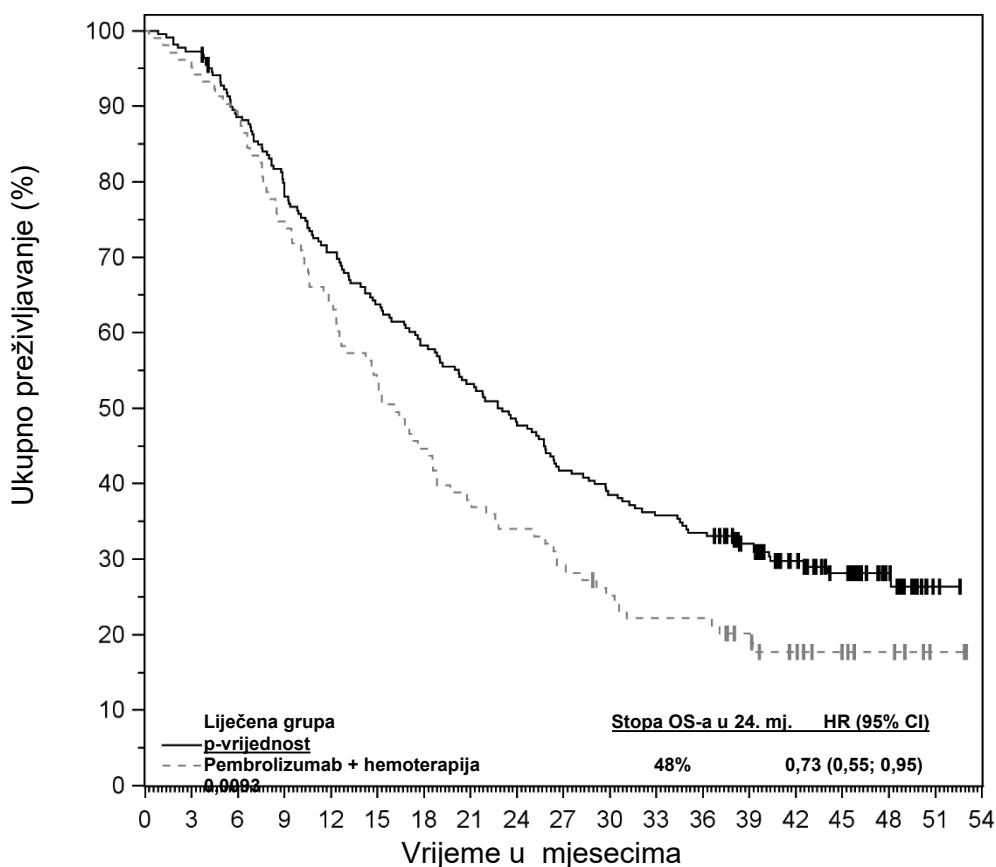
+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

Slika 35: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenoj grupi kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥10) iz ispitivanja KEYNOTE-355



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + hemoterapija	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + hemoterapija	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Slika 36: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥10) iz ispitivanja KEYNOTE-355



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + hemoterapija	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + hemoterapija	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

### Karcinom endometrija

#### KEYNOTE-775: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod bolesnica sa uznapredovalim EC-om prethodno liječenih sistemskom hemoterapijom

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa lenvatinibom ispitivana je u randomizovanom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-775, provedenom kod bolesnica sa uznapredovalim EC-om koje su prethodno bile liječene najmanje jednim hemoterapijskim protokolom zasnovanim na platini u bilo kojoj fazi liječenja, uključujući neoadjuvantnu i adjuvantnu terapiju. Učesnice su mogle ukupno primiti do 2 terapije koje sadrže platinu ukoliko je jedna primijenjena u sklopu neoadjuvantnog ili adjuvantnog liječenja. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice sa sarkomom endometrija, karcinosarkomom, postojećom fistulom  $\geq 3$ . stepena, nekontrolisanim krvnim pritiskom ( $>150/90$  mmHg), značajnim kardiovaskularnim poremećajem ili događajem unutar proteklih 12 mjeseci te bolesnice sa aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu mehanizma popravka pogrešno spojenih baza (dMMR ili pMMR [adekvatna sposobnost popravka pogrešno spojenih baza, engl. *mismatch repair proficient*]) utvrđenom validiranim IHC testom. Grupa sa pMMR statusom dodatno je stratifikovana prema funkcionalnom ECOG statusu, geografskom području i prethodnoj radioterapiji karlice. Bolesnice su bile randomizovane (1:1) u jednu od sljedećih liječenih grupa:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svake 3 sedmice u kombinaciji sa lenvatinibom u dozi od 20 mg peroralno jedanput na dan



- terapija po izboru ispitivača koja je mogla biti ili doksorubicin u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice ili paklitaksel u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> svake sedmice tokom 3 sedmice, nakon čega je slijedila 1-sedmična pauza u liječenju.

Liječenje pembrolizumabom i lenvatinibom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je potvrdila slijepa neovisna centralna recenzija, pojave neprihvatljive toksičnosti ili, u slučaju pembrolizumaba, najduže 24 mjeseca. Primjena ispitivanog liječenja je bila dopuštena i nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST ako je nadležni ispitivač smatrao da bolesnica ostvaruje kliničku korist i ako je podnosila liječenje. Ukupno je 121/411 (29%) bolesnica liječenih pembrolizumabom i lenvatinibom nastavila primati ispitivanu terapiju nakon progresije bolesti definisane kriterijima RECIST. Medijan trajanja terapije nakon progresije bolesti je iznosio 2,8 mjeseci. Ocjena statusa tumora se provodila svakih 8 sedmica.

U ispitivanje je uključeno ukupno 827 bolesnica te randomizovano u grupu koja je primala pembrolizumab u kombinaciji sa lenvatinibom (n=411) ili u grupu koja je prema izboru ispitivača primala doksorubicin (n=306) ili paklitaksel (n=110). Početne karakteristike tih bolesnica su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 65 godina (raspon: 30 do 86); 50% bolesnica je bilo u dobi od 65 ili više godina; 61% bjelkinje, 21% azijatkinje i 4% crnkinje; funkcionalni ECOG status 0 (59%) ili 1 (41%) te pMMR status tumora kod 84% bolesnica, a dMMR status tumora kod 16% bolesnica. Histološki podtipovi su bili sljedeći: endometrioidni karcinom (60%), serozni karcinom (26%), svjetločelijski karcinom (6%), miješani tip (5%) i drugo (3%). Svih 827 bolesnica je prethodno primalo sistemsku terapiju za EC: 69% njih je primilo jednu, 28% dvije, a 3% tri ili više prethodnih sistemskih terapija. 37% bolesnica je prethodno primilo samo neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su uključivale ORR prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. U unaprijed specificiranoj interim analizi, uz medijan praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,3 do 26,9 mjeseci), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a. Unaprijed specificirana završna analiza OS-a uz približno 16 mjeseci dodatnog praćenja od interim analize (sveukupni medijan trajanja praćenja od 14,7 mjeseci [raspon: 0,3 do 43,0 mjeseci]) provedena je bez prilagodbe za multiplicitet. Rezultati za efikasnost u podgrupama prema MMR statusu su odgovarali cjelokupnim rezultatima ispitivanja. Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora u interim analizi i rezultati za OS u završnoj analizi sažeto su prikazani u Tabeli 43. Kaplan-Meierove krive za OS na osnovu završne analize i PFS na osnovu interim analize su prikazane na Slikama 37 i 38.

Tabela 43: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-775

Mjera ishoda	Pembroliumab 200 mg svake 3 sedmice i lenvatinib n=411	Hemoterapija*  n=416
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnica sa događajem	276 (67%)	329 (79%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p vrijednost <sup>p</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Broj (%) bolesnica sa događajem	281 (68%)	286 (69%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>§</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> (%) (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelimičan odgovor	25%	12%
p-vrijednost <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora<sup>§</sup></b>		
Medijan u mjesecima <sup>#</sup> (raspon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

\* Doksorubicin ili paklitaksel

† Na osnovu stratifikovanog Coxovog regresijskog modela

<sup>p</sup> Jednostrana, nominalna p-vrijednost za završnu analizu na osnovu stratifikovanog log-rang testa. U unaprijed specificiranoj interim analizi OS-a uz medijan praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,3 do 26,9 mjeseci) postignuta je statistički značajna superiornost za OS usporedbom kombinacije pembrolizumaba i lenvatiniba sa hemoterapijom (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], p-vrijednost <0,0001)

<sup>§</sup> U unaprijed specificiranoj interim analizi

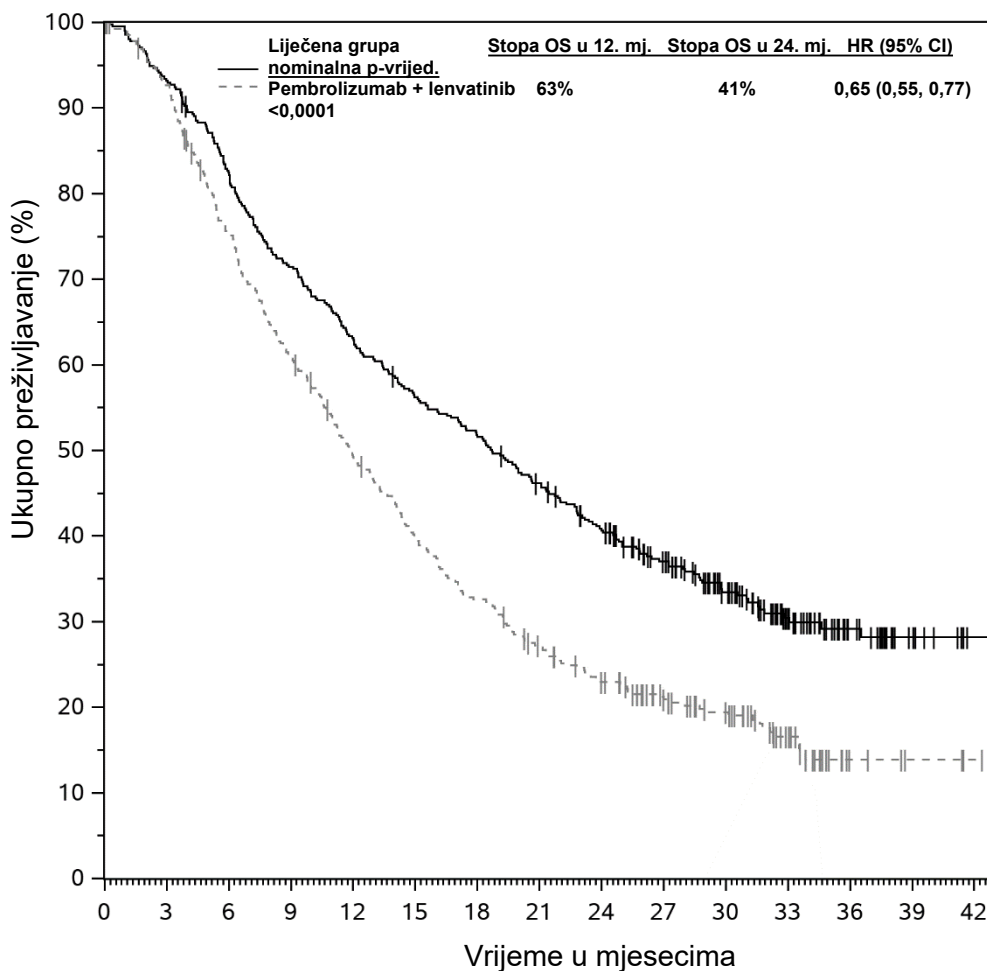
<sup>‡</sup> Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa

<sup>§</sup> Odgovor: najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpuni ili djelimični odgovor

<sup>¶</sup> Na osnovu Miettinenove i Nurminenove metode stratifikovane prema MMR statusu, funkcionalnom ECOG statusu, geografskom području i prethodnoj radioterapiji karlice

<sup>#</sup> Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru

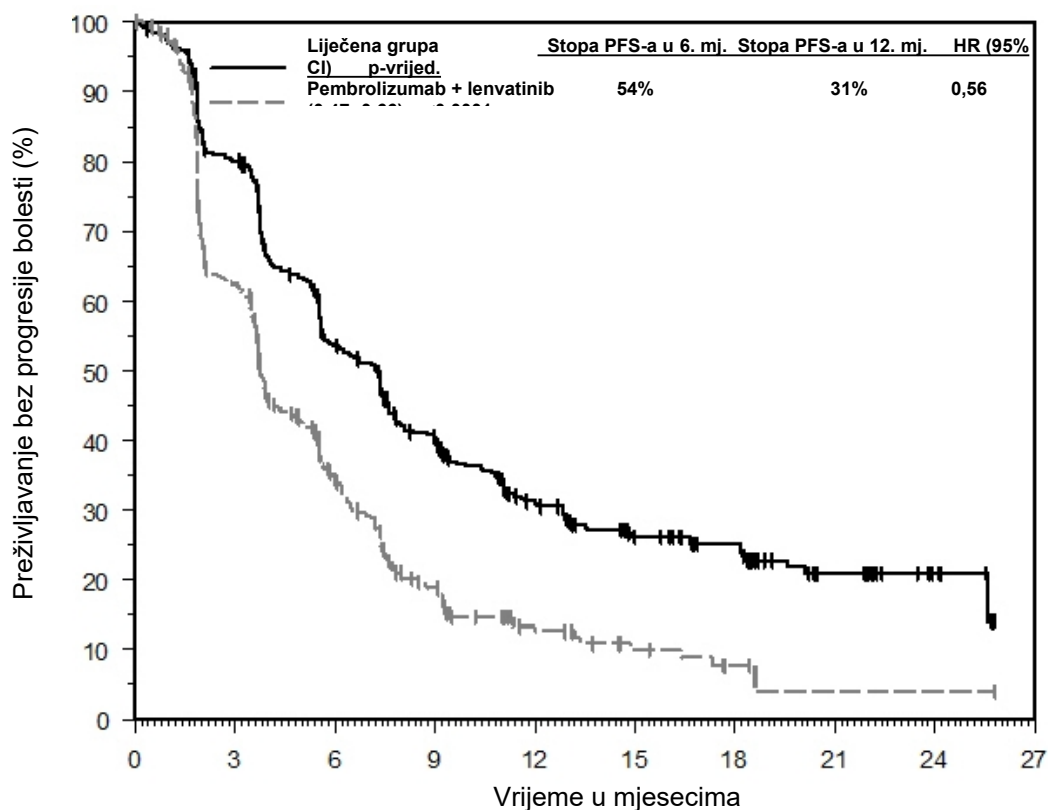
Slika 37: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-775 (populacija koju se namjerava liječiti)



**Broj bolesnika pod rizikom**

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

Slika 38: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-775 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab +	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Hemoterapija:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

### Rak grlića maternice

#### KEYNOTE-826: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod bolesnica sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim rakom grlića maternice

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega, se ispivala u ispitivanju KEYNOTE-826, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju provedenom kod 617 bolesnica sa perzistentnim, rekurentnim ili prvom linijom liječenim metastatskim rakom grlića maternice koje prethodno nisu bile liječene hemoterapijom osim ako se ona nije istovremeno primjenjivala kao radiosenzibilizator. Bolesnice su se uključivale u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanju nisu mogle učestvovati bolesnice sa autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja ili sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema metastatskom statusu pri prvoj dijagnozi, odluci ispitivača o primjeni bevacizumaba i statusu PD-L1 (CPS <1 naspram CPS 1 do <10 naspram CPS ≥10). Bolesnice su bile randomizovane (1:1) u jednu od sljedeće dvije liječene grupe:

- 1. liječena grupa: pembrolizumab u dozi od 200 mg plus hemoterapija, uz bevacizumab ili bez njega
- 2. liječena grupa: placebo plus hemoterapija, uz bevacizumab ili bez njega

Prije randomizacije ispitivač je odabrao jedan od sljedeća četiri terapijska protokola:

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

Svi ispitivani lijekovi su se primjenjivali intravenskom infuzijom. Svaka ispitivana terapija se primjenjivala 1. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa liječenja. Cisplatin se mogao primijeniti 2. dana svakog 3-sedmičnog ciklusa liječenja. O primjeni bevacizumaba odlučivao je ispitivač prije randomizacije. Liječenje pembrolizumabom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najduže 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba je bila dopuštena i nakon progresije bolesti prema RECIST kriterijima ako je bolesnica bila klinički stabilna i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivala kliničku korist. Procjena statusa tumora se provodila u 9. sedmici, a zatim svakih 9 sedmica tokom prve godine te svakih 12 sedmica nakon toga.

Među 617 uključenih bolesnica, njih 548 (89%) je imalo tumore koji su ekspimirali PD-L1 uz CPS  $\geq$ 1, što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Među tih 548 uključenih bolesnica sa tumorskom ekspresijom PD-L1, njih 273 je bilo randomizovano u grupu liječenu pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega, a 275 bolesnica je bilo randomizovano u grupu koja je primala placebo u kombinaciji sa hemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega. Početne karakteristike tih 548 bolesnica su bile sljedeće: medijan dobi 51 godina (raspon: 22 - 82), uz 16% u dobi od 65 ili više godina; 59% bjelkinja, 18% Azijki, 1% crnkinja; 37% bolesnica hispanskog ili latinoameričkog porijekla; 56% bolesnica sa funkcionalnim ECOG statusom 0 i 43% njih sa funkcionalnim ECOG statusom 1; 63% bolesnica je primalo bevacizumab kao ispitivani lijek; 21% njih je prema histološkom tipu imalo adenokarcinom, a 5% adenoskvamozni karcinom; među bolesnicama sa perzistentnom ili rekurentnom bolešću, sa udaljenim metastazama ili bez njih, njih 39% prethodno je liječeno samo hemoradioterapijom, a njih 17% hemoradioterapijom i hirurškim zahvatom.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile OS i PFS prema ocjeni ispitivača na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. U unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a (HR: 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81; p-vrijednost = 0,0001) i PFS-a (HR: 0,62; 95% CI: 0,50; 0,77; p-vrijednost <0,0001) kod bolesnica sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq$ 1 randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega u odnosu na one koje su primale placebo u kombinaciji sa hemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega. Ispitivanje je pokazalo i statistički značajna poboljšanja OS-a i PFS-a u cjelokupnoj populaciji. U Tabeli 44 su sažeto prikazane ključne mjere za efikasnost za bolesnice sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq$ 1 prema završnoj analizi nakon medijana trajanja praćenja od 21,3 mjeseca u ispitivanju KEYNOTE-826. Kaplan-Meierove krive za OS i PFS na osnovu završne analize su prikazane na Slikama 39 i 40.

Tabela 44: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-826 za bolesnice sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice plus hemoterapija* uz bevacizumab ili bez njega n=273	Placebo plus hemoterapija* uz bevacizumab ili bez njega n=275
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnica sa događajem	153 (56%)	201 (73%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-vrijednost‡	<0,0001	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnica sa događajem	171 (63%)	220 (80%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-vrijednost§	<0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR¶% (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Potpun odgovor	26%	15%
Djelimičan odgovor	43%	36%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci #	56	45
% sa trajanjem odgovora ≥24 mjeseca #	48	30

\* Hemoterapija (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i karboplatin)

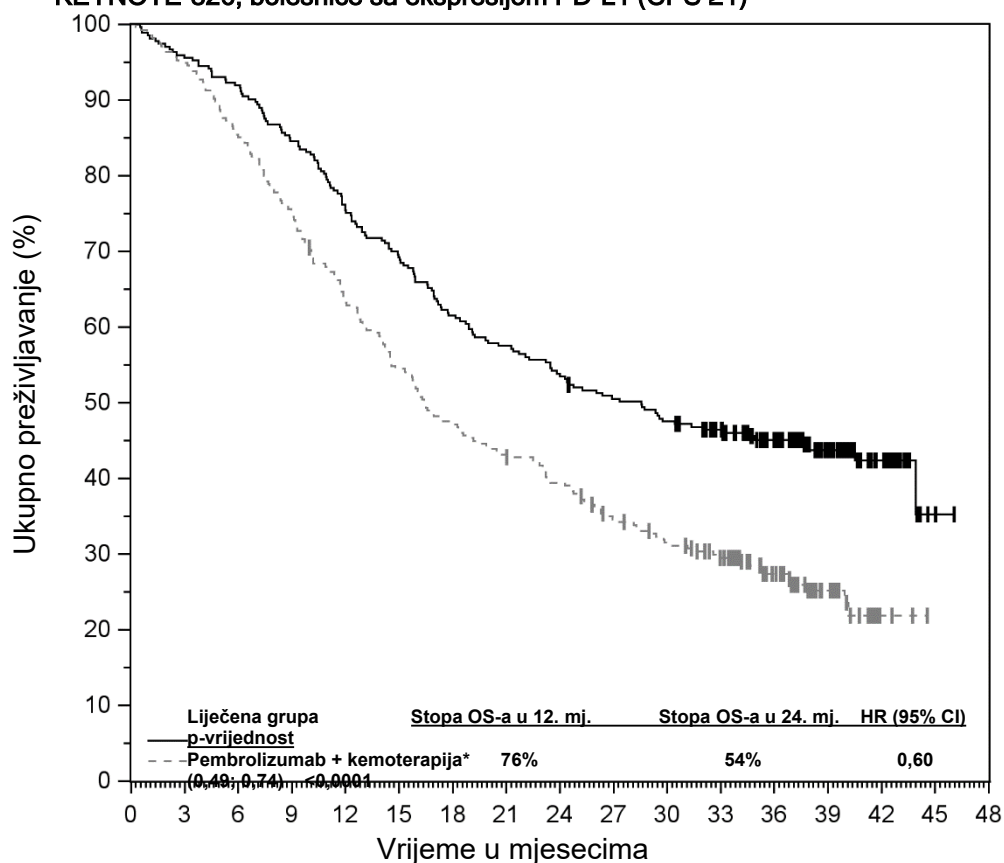
† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Nominalna p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa

¶ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor

# Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 39: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-826, bolesnice sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)

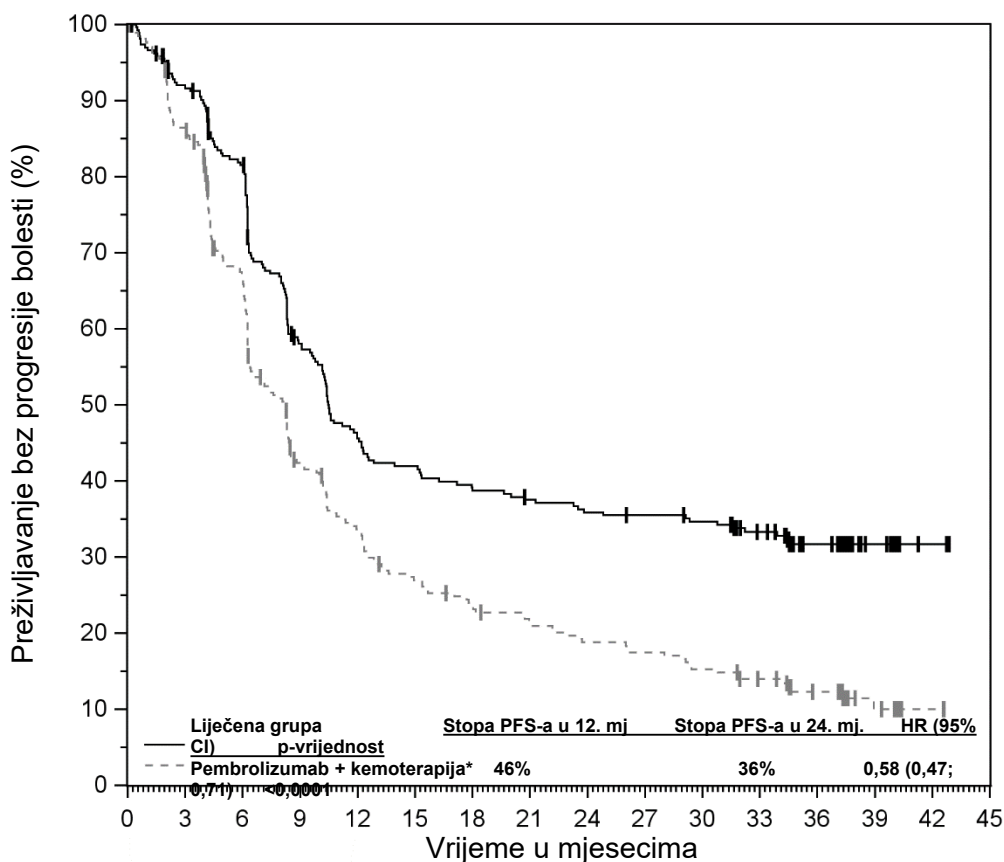


**Broj bolesnica pod rizikom**

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

\* Hemoterapija (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i karboplatin) uz bevacizumab ili bez njega

Slika 40: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-826, bolesnice sa ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )



**Broj bolesnica pod rizikom**

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

\* Hemoterapija (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i karboplatin) uz bevacizumab ili bez njega

Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja

KEYNOTE-811: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod prethodno neliječenih bolesnika sa lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa trastuzumabom plus hemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu ocjenjivala se u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-811, provedenom kod 698 bolesnika sa HER2-pozitivnim uznapredovalim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, neovisno o statusu ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja niti bolesnici sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju.

Randomizacija je bila stratifikovana prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 1$  ili  $< 1$ ), hemoterapijskom protokolu (5-FU plus cisplatin [FP] ili kapecitabin plus oksaliplatin [CAPOX]) i geografskoj regiji (Evropa/Izrael/Sjeverna Amerika/Australija, Azija ili ostatak svijeta). Bolesnici su bili randomizovani (1:1) u jednu od liječenih grupa navedenih u nastavku; svi lijekovi u sklopu ispitivanja, osim oralnog kapecitabina, su se primjenjivali intravenskom infuzijom u svakom 3-sedmičnom ciklusu liječenja:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg (prva infuzija) odnosno 6 mg/kg (daljnji ciklusi), nakon čega se primjenjivala kombinovana hemoterapija po izboru ispitaivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> tokom najviše 6 ciklusa i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana (FP) ili oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> tokom najviše 6 - 8 ciklusa i



kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tokom 14 dana (CAPOX). Pembrolizumab se primjenjivao prije trastuzumaba i hemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg (prva infuzija) odnosno 6 mg/kg (daljnji ciklusi), nakon čega se primjenjivala kombinovana hemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> tokom najviše 6 ciklusa i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana (FP) ili oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> tokom najviše 6 - 8 ciklusa i kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tokom 14 dana (CAPOX). Placebo se primjenjivao prije trastuzumaba i hemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

Liječenje pembrolizumabom, trastuzumabom i hemoterapijom ili placebo, trastuzumabom i hemoterapijom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST prema ocjeni slijepe centralne recenzije, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora se provodila svakih 6 sedmica.

Od 698 bolesnika randomizovanih u ispitivanje KEYNOTE-811, njih 594 (85%) je imalo tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne karakteristike ta 594 bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 63 godine (raspon: 19 - 85), a 43% bolesnika je imalo 65 ili više godina; 80% bolesnika su bili muškarci; 63% bijelci, 33% Azijci i 0,7% crnci; 42% bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status 0, a njih 58% funkcionalni ECOG status 1; 98% bolesnika je imalo metastatsku bolest (stadija IV), a 2% lokalno uznapredovalu neresektabilnu bolest; 95% bolesnika (n=562) je imalo tumore koji nisu bili MSI-H, 1% (n=8) tumore koji su bili MSI-H, a kod njih 4% (n=24) status nije bio poznat; 85% bolesnika je primalo protokol CAPOX.

Primarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS (prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST) i OS. Sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile ORR i trajanje odgovora, prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. U drugoj interim analizi koja je obuhvatila cjelokupnu populaciju ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a (HR: 0,72; 95% CI: 0,60; 0,87; p-vrijednost: 0,0002) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji sa trastuzumabom i hemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji sa trastuzumabom i hemoterapijom. U toj interim analizi nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na OS. Medijan trajanja praćenja je iznosio 15,4 mjeseci (raspon: 0,3 - 41,6 mjeseci). U prvoj interim analizi koja je obuhvatila prva 264 randomizovana bolesnika iz cjelokupne populacije (133 bolesnika iz grupe liječene pembrolizumabom i 131 iz one koja je primala placebo) zabilježeno je statistički značajno poboljšanje ORR-a (74,4% naspram 51,9%, što čini razliku u ORR-u od 22,7% [95% CI: 11,2; 33,7]; p-vrijednost: 0,00006).

U Tabeli 45 sažeto su prikazani ključni rezultati za efikasnost iz druge interim analize provedene u unaprijed specificiranoj podgrupi bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , dok Slike 41 i 42 prikazuju Kaplan-Meierove krive za PFS i OS.

Tabela 45: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-811 za bolesnike sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)

Mjera ishoda	Pembroizumab, trastuzumab i hemoterapija n=298	Placebo, trastuzumab i hemoterapija n=296
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	199 (67%)	215 (73%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-vrijednost†	0,0001	
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	167 (56%)	183 (62%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vrijednost†	0,0143	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR‡ % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Potpun odgovor	14%	10%
Djelimičan odgovor	59%	49%
p-vrijednost#	0,00008	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% sa trajanjem odgovora ≥6 mjeseci¶	75%	67%
% sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci¶	49%	41%

\* Na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

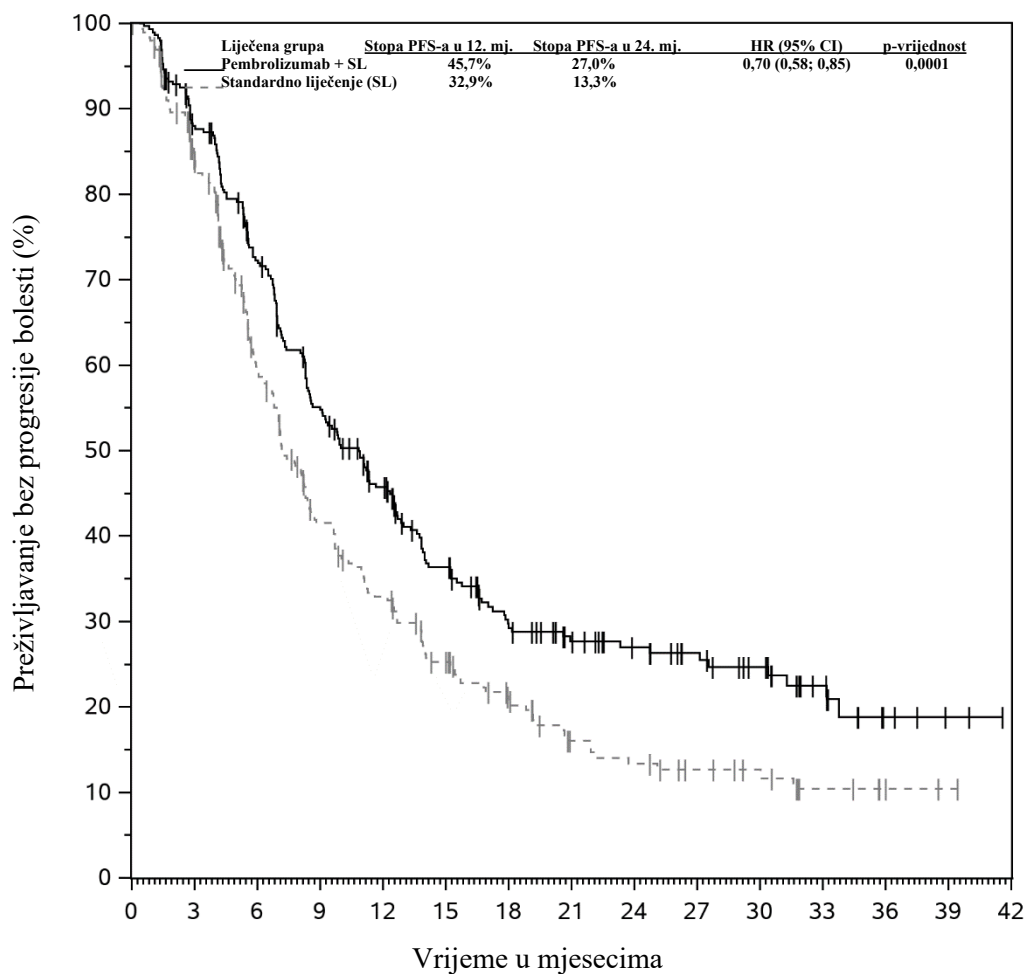
† Nominalna p-vrijednost na osnovu nestratifikovanog log-rang testa; nije provedeno formalno testiranje kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1).

‡ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor

# Nominalna p-vrijednost na osnovu nestratifikovane Miettinenove i Nurminenove metode; nije provedeno formalno testiranje kod bolesnika sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1).

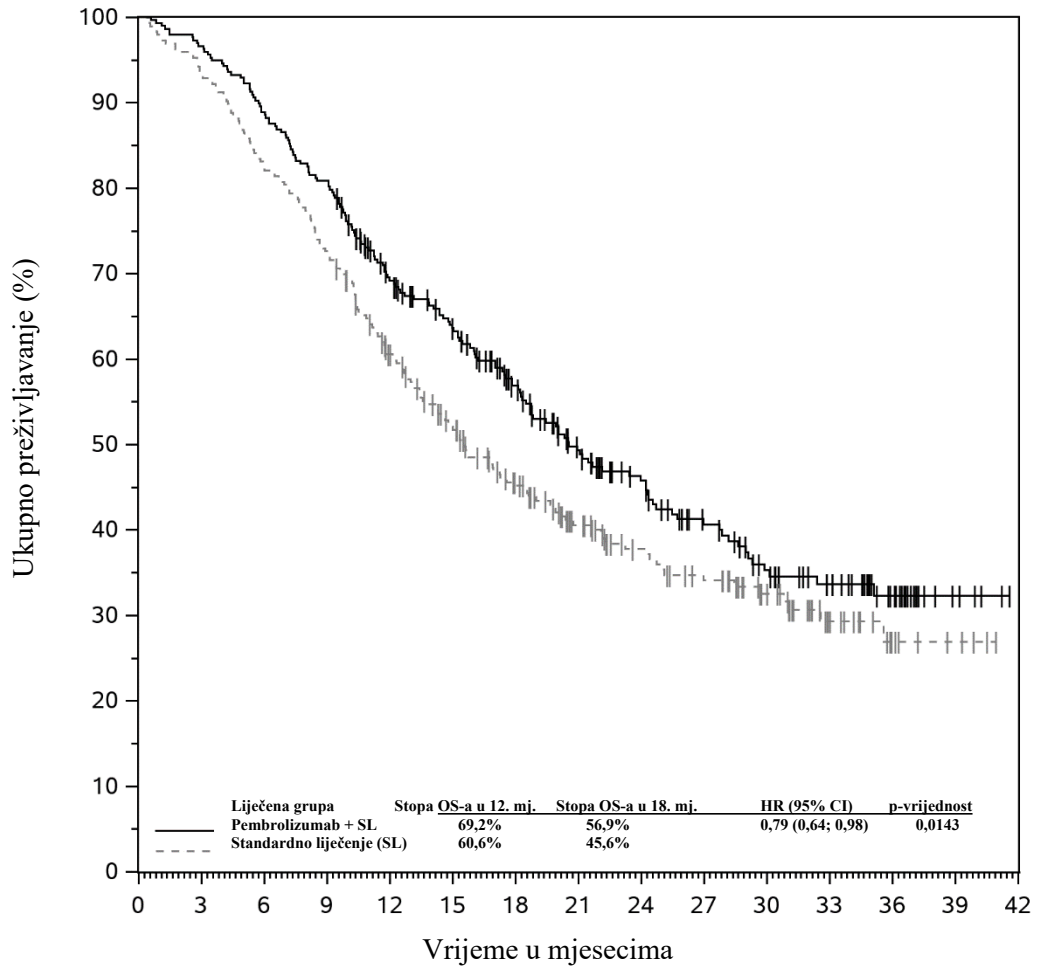
¶ Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

Slika 41: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-811, bolesnici sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + SL	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
Standardno liječenje (SL)	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Slika 42: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-811, bolesnici sa ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + SL	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Standardno liječenje (SL)	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

**KEYNOTE-859: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod prethodno neliječenih bolesnika sa lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja**

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu ocjenjivala se u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-859, provedenom kod 1579 bolesnika sa HER2-negativnim uznapredovalim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, neovisno o statusu ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Prethodna neoadjuvantna i/ili adjuvantna terapija je bila dopuštena ako je dovršena najmanje 6 mjeseci prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici prethodno liječeni inhibitorima kontrolnih tačaka imunološkog sistema.

Randomizacija je bila stratifikovana prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 1$  ili  $< 1$ ), hemoterapijskom protokolu (5-FU plus cisplatin [FP] ili kapecitabin plus oksaliplatin [CAPOX]) i geografskoj regiji (Evropa/Izrael/Sjeverna Amerika/Australija, Azija ili ostatak svijeta).

Bolesnici su bili randomizovani (1:1) u jednu od liječenih grupa navedenih u nastavku; svi lijekovi u sklopu ispitivanja, osim oralnog kapecitabina, su se primjenjivali intravenskom infuzijom u svakom 3-sedmičnom ciklusu liječenja:

- Pembrolizumab 200 mg, kombinovana hemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana (FP) ili

oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tokom 14 dana (CAPOX) tokom najviše 35 ciklusa. Trajanje liječenja cisplatinom ili oksaliplatinom se moglo ograničiti na najviše 6 ciklusa u skladu sa lokalnim smjernicama. Pembrolizumab se primjenjivao prije hemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

- Placebo, kombinovana hemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana (FP) ili oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tokom 14 dana (CAPOX) tokom najviše 35 ciklusa. Trajanje liječenja cisplatinom ili oksaliplatinom se moglo ograničiti na najviše 6 ciklusa u skladu sa lokalnim smjernicama. Placebo se primjenjivao prije hemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

Liječenje pembrolizumabom i hemoterapijom ili placeboom i hemoterapijom se nastavilo do progresije bolesti definisane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je potvrdila slijepa neovisna centralna recenzija, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora se provodila svakih 6 sedmica.

Od 1579 bolesnika randomizovanih u ispitivanje KEYNOTE-859, njih 1235 (78%) je imalo tumore koji su ekspimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne karakteristike tih 1235 bolesnika sa tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  su bile sljedeće: medijan dobi je iznosio 62 godine (raspon: 24 - 86), a 40% bolesnika je imalo 65 ili više godina; 70,4% bolesnika su bili muškarci; 55,5% bijelci, 33,1% Azijci; 36,5% bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status 0, a njih 63,5% funkcionalni ECOG status 1; 96% bolesnika je imalo metastatsku bolest (stadija IV), a 4% lokalno uznapredovalu neresektabilnu bolest; 5% bolesnika (n=66) je imalo tumore koji su bili MSI-H; 86% bolesnika je primalo protokol CAPOX.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio OS. Dodatne sekundarne mjere ishoda za efikasnost su uključivale PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni slijepe neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST.

U cjelokupnoj populaciji ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a (HR: 0,78; 95% CI: 0,70; 0,87; p-vrijednost <0,0001), PFS-a (HR: 0,76; 95% CI: 0,67; 0,85; p-vrijednost <0,0001) i ORR-a (51% [95% CI: 47,7; 54,8] naspram 42% [95% CI: 38,5; 45,5]; p-vrijednost = 0,00009) kod bolesnika randomizovanih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji sa hemoterapijom. Medijan trajanja praćenja je iznosio 12 mjeseci (raspon: 0,1 - 45,9 mjeseci). U Tabeli 46 sažeto su prikazani ključni rezultati za efikasnost u unaprijed specificiranoj podgrupi bolesnika čiji su tumori ekspimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , dok Slike 43 i 44 prikazuju Kaplan-Meierove krive za OS i PFS.

Tabela 46: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-859 za bolesnike sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)

Mjera ishoda	Pembrolizumab i hemoterapija fluoropirimidinom i platinom n=618	Placebo i hemoterapija fluoropirimidinom i platinom n=617
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	464 (75%)	526 (85%)
Medijan u mjesecima* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	443 (72%)	483 (78%)
Medijan u mjesecima* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Potpun odgovor	10%	6%
Djelimičan odgovor	42%	37%
p-vrijednost¶	0,00041	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima* (raspon)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci*	41%	26%

\* Na osnovu procjene prema Kaplan-Meieru

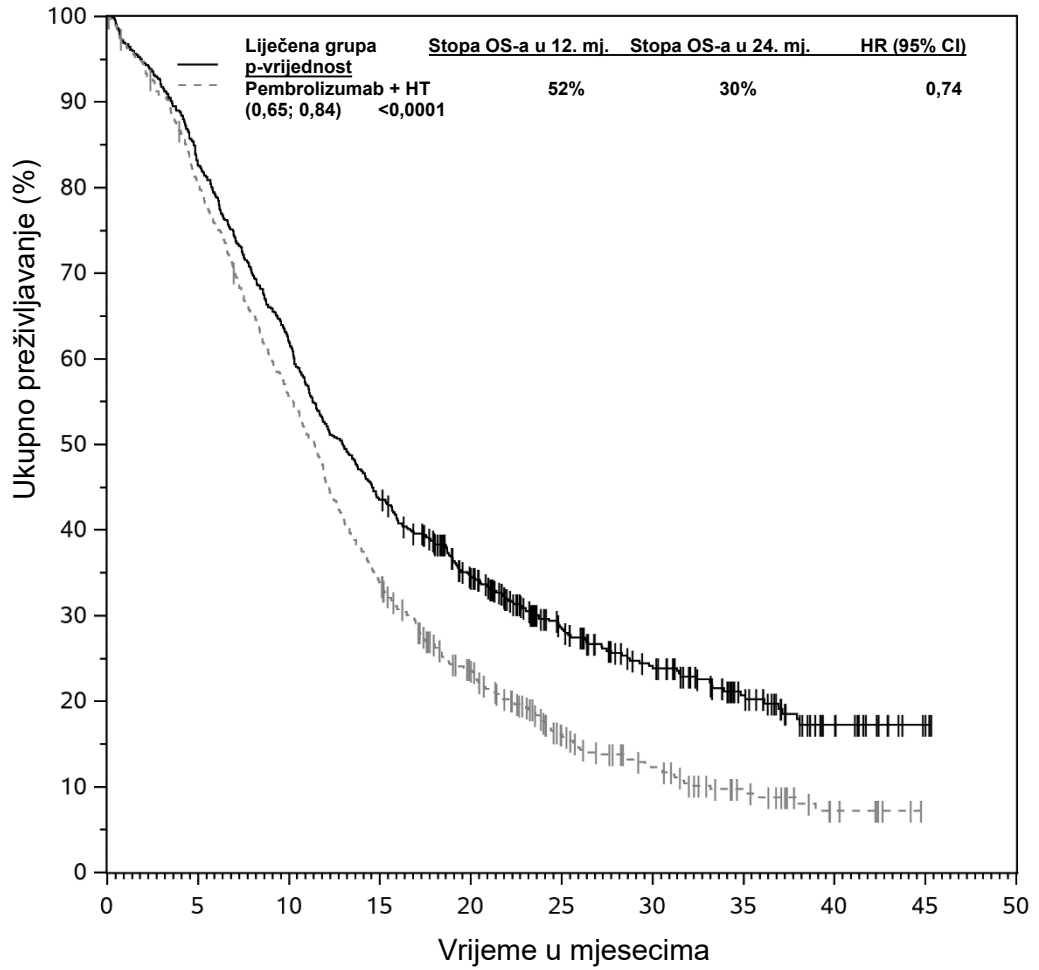
† Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpuni odgovor ili djelimičan odgovor

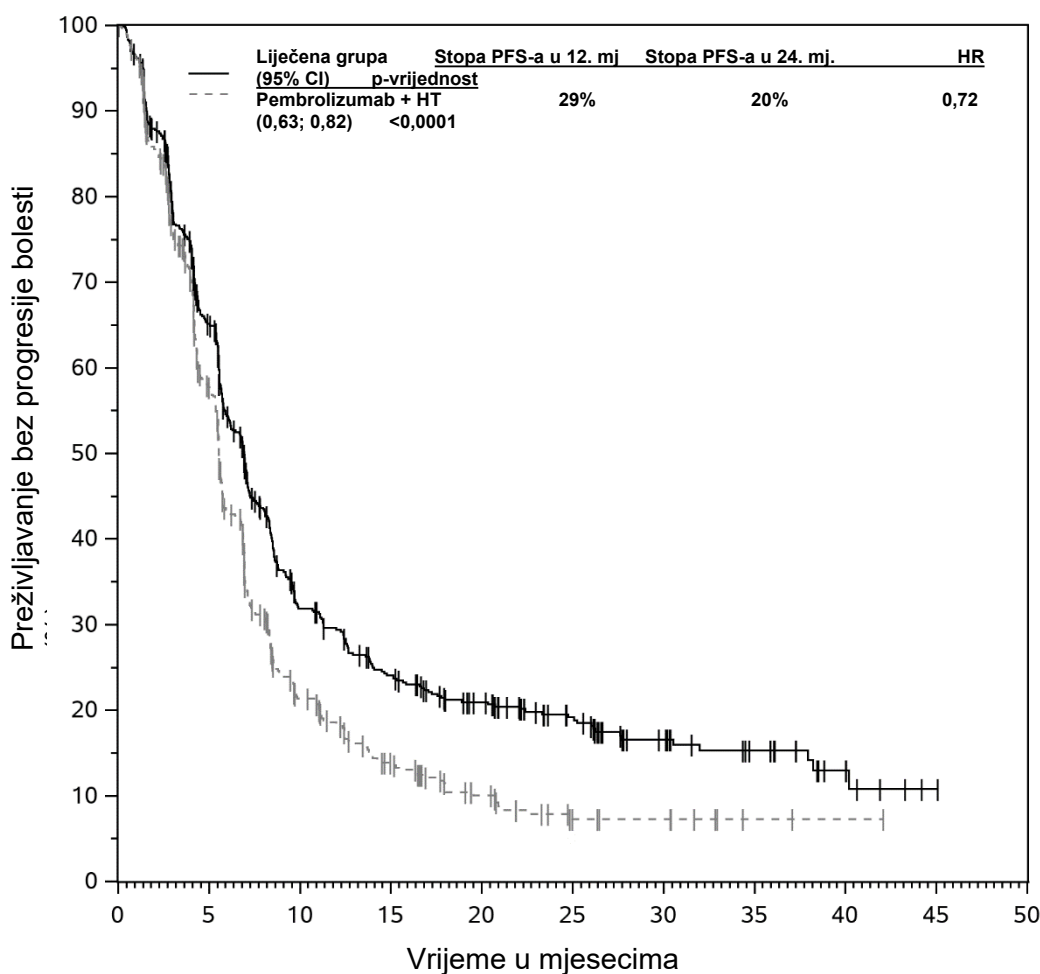
¶ Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovane Miettinenove i Nurminenove metode

Slika 43: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-859, bolesnici sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)



Broj bolesnika pod rizikom	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab + HT	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
HT	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Slika 44: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječenim grupama u ispitivanju KEYNOTE-859, bolesnici sa ekspresijom PD-L1 (CPS ≥1)



**Broj bolesnika pod rizikom**

Pembrolizumab + HT	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
HT	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

U ispitivanju KEYNOTE-859 je provedena analiza bolesnika iz obje liječene grupe čiji su tumori ekspimirali PD-L1 uz CPS ≥1 i <10 ili CPS ≥10 (vidi Tabelu 47).

Tabela 47: Rezultati za efikasnost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-859

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji n=337	Hemoterapija n=345	Pembrolizumab u kombinovanoj terapiji n=279	Hemoterapija n=272
	<b>CPS ≥1 i &lt;10</b>		<b>CPS ≥10</b>	
HR za OS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR za PFS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u kombinovanoj terapiji u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombinovanoj terapiji u poređenju sa hemoterapijom) na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

§ Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelimičan odgovor



Karcinom žučnog mjehura i vodova

KEYNOTE-966: Kontrolisano ispitivanje kombinovane terapije kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim BTC-om

Efikasnost pembrolizumaba u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom se ispitivala u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju KEYNOTE-966 koje je uključivalo 1069 bolesnika sa lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim BTC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. Bolesnici su morali imati prihvatljive vrijednosti bilirubina u serumu ( $\leq 1,5 \times$  GGN ili direktni bilirubin  $\leq$  GGN za učesnike čije su ukupne vrijednosti bilirubina iznosile  $>1,5 \times$  GGN), a sve klinički značajne bilijarne opstrukcije su se morale zbrinuti prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli učestvovati bolesnici sa autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja ili sa medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema geografskom području (Azija naspram ostatka svijeta), lokalno uznapredovaloj ili metastatskoj bolesti te primarnom mjestu nastanka tumora (žučni mjehur, intrahepatalni ili ekstrahepatalni holangiokarcinom).

Bolesnici su bili randomizovani (1:1) u jednu od sljedeće dvije liječene grupe:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg 1. dana plus gemcitabin u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatin u dozi od 25 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dana svake 3 sedmice
- placebo 1. dana plus gemcitabin u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatin u dozi od 25 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dana svake 3 sedmice

Svi ispitivani lijekovi su se primjenjivali intravenskom infuzijom. Liječenje se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje pembrolizumabom se nastavilo tokom najviše 35 ciklusa ili približno 24 mjeseca. Liječenje cisplatinom se moglo primjenjivati najviše 8 ciklusa, dok se liječenje gemcitabinom moglo nastaviti i nakon 8. ciklusa. Procjena statusa tumora je provedena na početku ispitivanja, zatim svakih 6 sedmica do 54. sedmice, a nakon toga svakih 12 sedmica.

Karakteristike ispitivane populacije su bile sljedeće: medijan dobi od 64 godine (raspon: 23 - 85), uz 47% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 52% muškaraca; 49% bijelaca, 46% Azijaca; 46% bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status 0, a njih 54% funkcionalni ECOG status 1; 31% bolesnika u anamnezi je imalo infekciju virusom hepatitisa B, a 3% infekciju virusom hepatitisa C.

Primarna mjera ishoda za efikasnost je bio OS, a sekundarne mjere ishoda za efikasnost su bile PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni slijepo neovisne centralne recenzije na osnovu verzije 1.1 kriterija RECIST. U trenutku provedbe završne analize ispitivanje je pokazalo statistički značajno produženje OS-a kod bolesnika randomizovanih za primanje pembrolizumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji sa hemoterapijom. Tabela 48 sažeto prikazuje ključne mjere za efikasnost, dok su na Slikama 45 i 46 prikazane Kaplan-Meierove krive za PFS i OS zasnovane na rezultatima završne analize nakon medijana praćenja od 11,6 mjeseci (raspon: 0,2 - 37,5 mjeseci).

Tabela 48: Rezultati za efikasnost u ispitivanju KEYNOTE-966

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svake 3 sedmice uz gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo uz gemcitabin/cisplatin n=536
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	414 (78%)	443 (83%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-vrijednost†	0,0034	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika sa događajem	428 (80%)	448 (84%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-vrijednost‡	0,0171	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Potpun odgovor	2,6%	1,7%
Djelimičan odgovor	26,6%	26,7%
p-vrijednost <sup>α</sup>	0,3610	
<b>Trajanje odgovora<sup>§, ¶</sup></b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% bolesnika sa trajanjem odgovora ≥6 mjeseci <sup>¶</sup>	65%	55%
% bolesnika sa trajanjem odgovora ≥12 mjeseci <sup>¶</sup>	38%	27%

\* Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa. Rezultat za OS je dosegno unaprijed određenu jednostranu vrijednost značajnosti od 0,0200

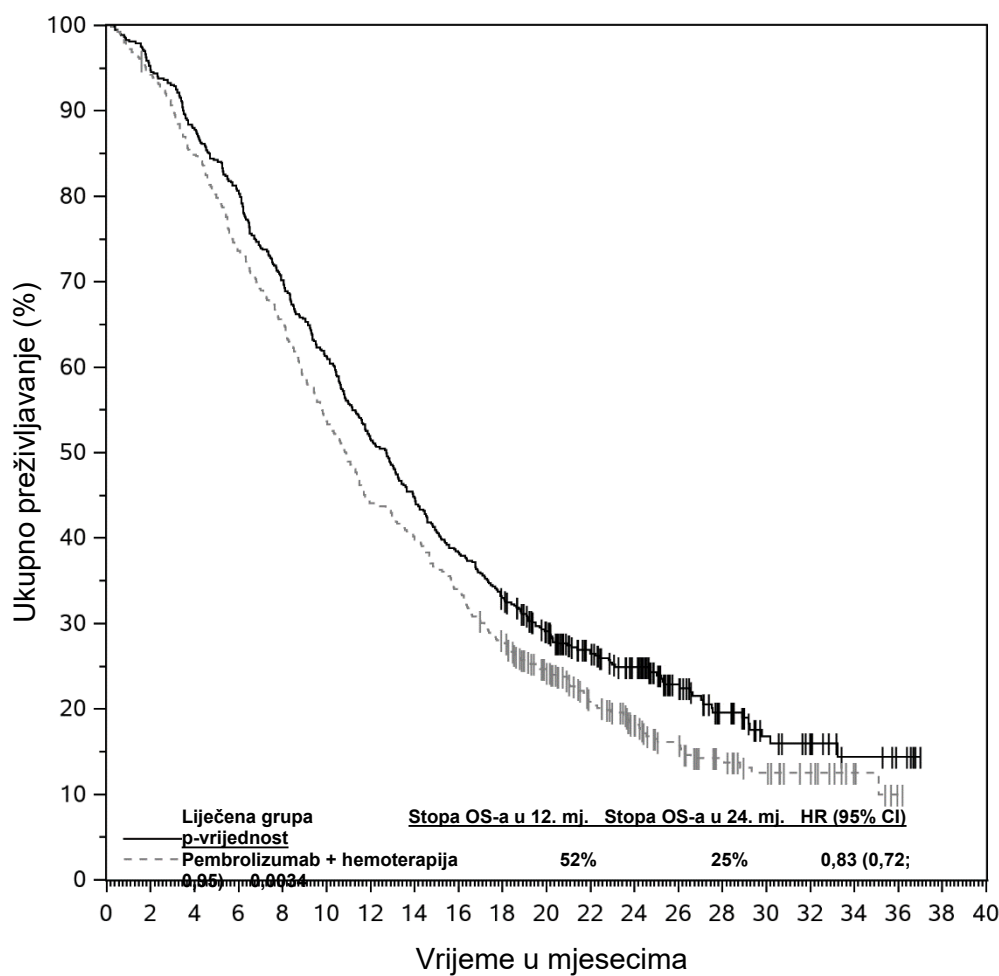
‡ Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovanog log-rang testa. Rezultat za PFS nije dosegno unaprijed određenu jednostranu vrijednost značajnosti od 0,0125

<sup>α</sup> Jednostrana p-vrijednost na osnovu stratifikovane Miettinenove i Nurminenove analize. Rezultat za ORR nije dosegno unaprijed određenu jednostranu vrijednost značajnosti od 0,0125

<sup>§</sup> Na osnovu bolesnika sa objektivnim odgovorom koji je potvrđen potpuni odgovor ili djelimičan odgovor

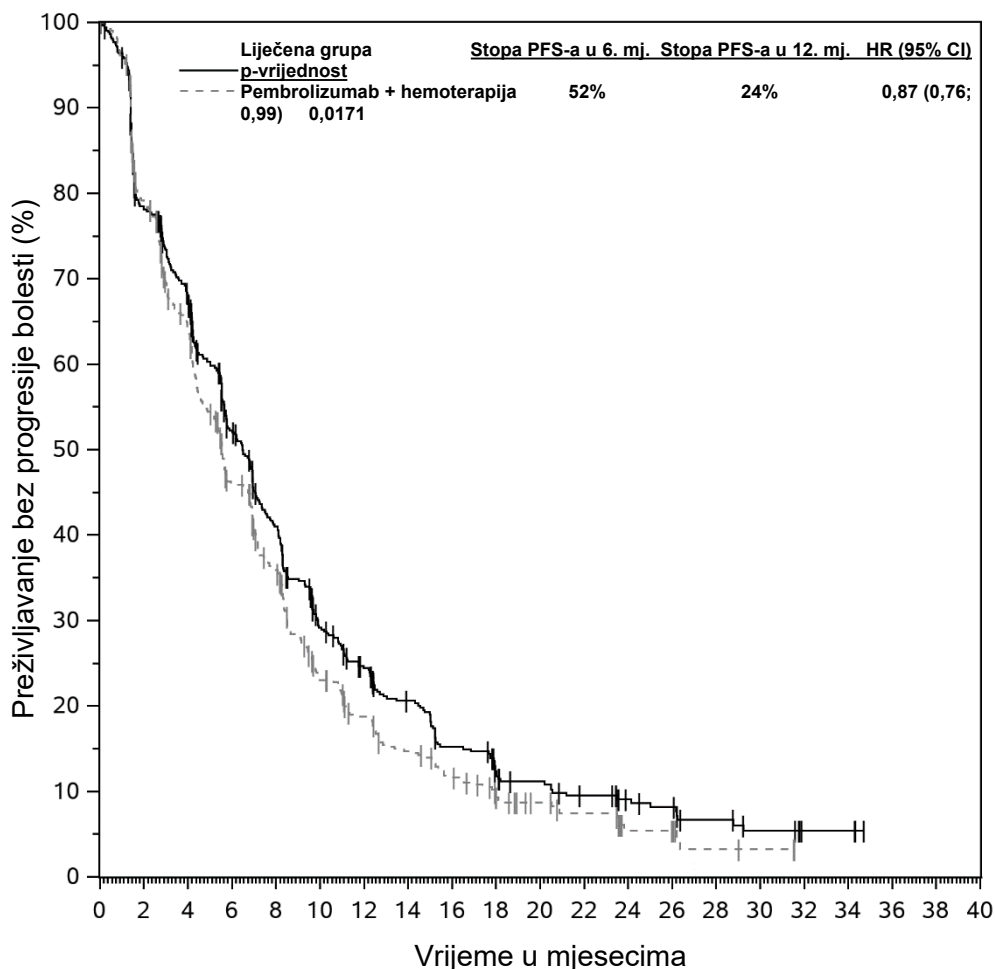
<sup>¶</sup> Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru

Slika 45: Kaplan-Meierova kriva za ukupno preživljavanje prema liječenoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-966 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab + hemoterapija	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + hemoterapija	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Slika 46: Kaplan-Meierova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti prema liječnoj grupi u ispitivanju KEYNOTE-966 (populacija koju se namjerava liječiti)



Broj bolesnika pod rizikom	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab + hemoterapija	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + hemoterapija	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

### Starije osobe

Sveukupno nisu zapažene razlike u sigurnosti kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina u odnosu na mlađe bolesnike liječene pembrolizumabom u monoterapiji. Ograničeni podaci o sigurnosti prikupljeni kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina su pokazali da bolesnici u dobi od  $\geq 75$  godina teže podnose primjenu pembrolizumaba u kombinaciji s hemoterapijom u odnosu na mlađe bolesnike. Za podatke o efikasnosti kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina pogledajte relevantne dijelove za svaku indikaciju.

### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju KEYNOTE-051 je učestvovao 161 pedijatrijski bolesnik (62 djece u dobi od 9 mjeseci do ispod 12 godina i 99 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina) sa uznapredovalim melanomom ili PD-L1 pozitivnim uznapredovalim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim tumorima ili limfomom koja su primala pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice. Svi bolesnici su primili medijan od 4 doze pembrolizumaba (raspon: 1 do 35 doza), a 138 bolesnika (85,7%) je primilo najmanje 2 doze pembrolizumaba. Uključeni su učesnici sa 28 različitih tipova tumora prema primarnoj dijagnozi. Najčešći histološki tipovi tumora bili su Hodgkinov limfom (13,7%), multiformni glioblastom (9,3%), neuroblastom (6,2%), osteosarkom (6,2%) i melanom (5,6%). Od 161 bolesnika, njih 137 je pri uključivanju u ispitivanje imalo solidne tumore, 22 bolesnika je imalo Hodgkinov limfom, a 2 su imala druge limfome. Među bolesnicima sa solidnim tumorima i drugim limfomima ORR je iznosio 5,8%, nijedan bolesnik nije ostvario potpuni odgovor, a 8 bolesnika (5,8%) je imalo djelimičan odgovor. U populaciji bolesnika s Hodgkinovim limfomom (n=22) u dobi od 11 do 17 godina početne karakteristike bolesnika su bile sljedeće: medijan dobi 15 godina; 64% dječaka; 68% bijelaca; 77% bolesnika sa rezultatom od 90 do 100 prema Lanskom/Karnofskom te 23% bolesnika sa rezultatom od 70 do 80 na

toj skali. Osamdeset i šest posto bolesnika prethodno je primilo dvije ili više linija liječenja, a njih 64% je imalo bolest stadija III ili višeg. Kod tih pedijatrijskih bolesnika sa kHL-om, ORR je prema ocjeni slijepog neovisnog centralnog povjerenstva na osnovu IWG kriterija iz 2007. iznosio 54,5%, 1 bolesnik (4,5%) je ostvario potpuni odgovor, a 11 bolesnika (50,0%) je imalo djelimičan odgovor, dok je ORR ocijenjen na osnovu Lugano kriterija iz 2014. iznosio 63,6%, 4 bolesnika (18,2%) su ostvarila potpuni odgovor, a 10 bolesnika (45,5%) je imalo djelimičan odgovor. Podaci iz kliničkih ispitivanja kod adolescentnih bolesnika sa melanomom su vrlo ograničeni pa su za utvrđivanje efikasnosti ekstrapolirani podaci dobiveni kod odraslih. Među 5 adolescentnih učesnika sa uznapredovalim melanomom liječenih u ispitivanju KEYNOTE-051 nijedan bolesnik nije ostvario potpun ni djelimičan odgovor, a 1 bolesnik je imao stabilnu bolest.

Evropska agencija za lijekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja pembrolizumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju Hodgkinovog limfoma (vidi dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika pembrolizumaba se ispitala kod 2993 bolesnika sa metastatskim melanomom ili melanomom koji se ne može hirurški odstraniti, NSCLC-om ili karcinomom, koji su primali doze u rasponu od 1 do 10 mg/kg TT svake 2 sedmice, 2 do 10 mg/kg TT svake 3 sedmice ili 200 mg svake 3 sedmice.

### Apsorpcija

Pembrolizumab se primjenjuje intravenskim putem i zbog toga je njegova bioraspoloživost trenutna i potpuna.

### Distribucija

Shodno ograničenoj ekstravaskularnoj distribuciji, volumen distribucije pembrolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže je mali ( $\sim 6,0$  l; koeficijent varijacije: 20%). Kao što se i očekuje za antitijela, pembrolizumab se ne veže za proteine u plazmi na specifičan način.

### Metabolizam

Pembrolizumab se katabolizira nespecifičnim putevima; metabolizam ne doprinosi njegovom klirensu.

### Eliminacija

Klirens pembrolizumaba je približno 23% niži (geometrijska srednja vrijednost, 195 ml/dan [koeficijent varijacije: 40%]) nakon postizanja maksimalne promjene u stanju dinamičke ravnoteže u poređenju s prvom dozom (252 ml/dan [koeficijent varijacije: 37%]); ovo se smanjenje klirensa s vremenom ne smatra klinički značajnim. Geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije %) za terminalni poluvijek iznosi 22 dana (32%) u stanju dinamičke ravnoteže.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost pembrolizumabu izražena maksimalnom koncentracijom ( $C_{max}$ ) ili površinom ispod krive plazmatske koncentracije u vremenu (AUC) se povećavala proporcionalno dozi unutar doznog raspona za efikasnost. Koncentracije pembrolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 16. sedmice liječenja s ponovljenim doziranjem svake 3 sedmice, a sistemska akumulacija je iznosila 2,1 puta. Medijan najnižih koncentracija ( $C_{min}$ ) u stanju dinamičke ravnoteže je iznosio približno 22  $\mu\text{g/ml}$  kod primjene doze od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice te 29  $\mu\text{g/ml}$  kod primjene doze od 200 mg svake 3 sedmice. Medijan područja ispod krive koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tokom 3 sedmice ( $AUC_{0-3\text{sedmice}}$ ) je iznosio 794  $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$  kod primjene doze od 2 mg/kg TT svake 3 sedmice te 1053  $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$  kod primjene doze od 200 mg svake 3 sedmice.

Nakon primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svake 3 sedmice kod bolesnika sa kHL-om, opaženi medijan  $C_{min}$  u stanju dinamičke ravnoteže je bio do 40% veći nego kod drugih vrsta tumora liječenih istom dozom; međutim, raspon najnižih koncentracija je sličan. Nema primjetnih razlika u medijanu  $C_{max}$  između kHL-a i drugih vrsta tumora. Na osnovu dostupnih podataka o sigurnosti primjene kod kHL-a i drugih vrsta tumora, te razlike nisu klinički značajne.

### Posebne populacije

Efektii različitih kovarijabli na farmakokinetiku pembrolizumaba su se ocjenjivali u populacijskim farmakokinetičkim analizama. Sljedeći faktori nisu imali klinički važan efekat na klirens

pembrolizumaba: starosna dob (raspon: 15-94 godine), spol, rasa, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega, blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre i tumorsko opterećenje. Odnos između tjelesne težine i klirensa podupire primjenu kako fiksne doze tako i doziranja prema tjelesnoj težini za postizanje odgovarajuće i podjednake kontrole izloženosti. Izloženost pembrolizumabu kod doziranja prema tjelesnoj težini (2 mg/kg TT svake 3 sedmice) kod pedijatrijskih bolesnika ( $\geq 3$  do 17 godina) usporedive su s onima koje se postižu kod odraslih kod primjene iste doze.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Efekat oštećenja funkcije bubrega na klirens pembrolizumaba se ocjenjivao u populacijskim farmakokinetičkim analizama kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu pembrolizumaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Pembrolizumab se nije ispitivao kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidi dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Efekat oštećenja funkcije jetre na klirens pembrolizumaba se ocjenjivao u populacijskim farmakokinetičkim analizama kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (definisanim prema kriterijima za ocjenjivanje poremećaja jetrene funkcije Američkog nacionalnog instituta za rak) u poređenju s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu pembrolizumaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Pembrolizumab se nije ispitivao kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidi dio 4.2).

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

Sigurnost pembrolizumaba se ocjenjivala u 1-mjesečnom i 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod makaki majmuna kojima su primjenjivane intravenske doze od 6, 40 ili 200 mg/kg TT jedanput sedmično u 1-mjesečnom ispitivanju odnosno jedanput svake dvije sedmice u 6-mjesečnom ispitivanju, nakon čega je uslijedio 4-mjesečni period bez liječenja. Nisu primijećeni nikakvi toksikološki značajni nalazi, a nivo izloženosti pri kojem nisu opaženi štetni efekti (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u oba ispitivanja je iznosio  $\geq 200$  mg/kg TT, a njime je postignuta izloženost 19 odnosno 94 puta viša od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene doza od 10 odnosno 2 mg/kg TT. NOAEL je bio 74 puta viši od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene doze od 200 mg.

Nisu provedena ispitivanja efekta pembrolizumaba na reprodukciju kod životinja. Smatra se da je PD-1/PD-L1 put uključen u održavanje tolerancije na plod za vrijeme trudnoće. U modelima skotnosti miševa i štakora pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije smanjuje toleranciju na plod i dovodi do povećane stope gubitka ploda.

Nisu provedena ispitivanja efekta pembrolizumaba na plodnost kod životinja. U 1-mjesečnom i 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod majmuna nisu zabilježeni primjetni efekti na reproduktivne organe mužjaka i ženki; međutim, mnoge životinje u tim ispitivanjima nisu bile spolno zrele.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

L-histidin  
L-histidinhidrohlorid, monohidrat  
saharoza  
polisorbitat 80 (E433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok trajanja

#### Neotvorena bočica

2 godine.

#### Nakon pripreme infuzije

Sa mikrobiološkog stanovišta, razrijeđeni rastvor je potrebno primijeniti odmah. Razrijeđeni rastvor se ne smije zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tokom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. Taj period čuvanja od ukupno 96 sati može uključivati čuvanje do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se bočice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u frižideru, prije primjene se mora pričekati da postignu sobnu temperaturu.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Vidi dio 6.3 za uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

4 ml koncentrata u prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) od 10 ml sa obloženim sivim hlorobutilnim ili bromobutilnim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem sa tamnoplavom *flip-off* kapičicom, koji sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedno pakovanje sadrži jednu bočicu.

### 6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potiču od lijeka

#### Priprema i primjena infuzije

- Nemojte tresti bočicu.
- Pričekajte da se bočica ugrije na sobnu temperaturu (25°C ili manje).
- Bočica sa tečnošću se prije razrjeđivanja može čuvati izvan frižidera (na temperaturi od 25°C ili manje) najviše 24 sata.
- Lijekove za parenteralnu primjenu prije primjene treba vizuelno pregledati kako bi se uočilo moguće prisustvo čestica i promjena boje. Koncentrat je bistar do blago opalescentan, bezbojan do blijedo žuti rastvor. Bacite bočicu ako u njoj primijetite vidljive čestice.
- Potrebnu količinu do 4 ml (100 mg) koncentrata izvucite iz bočice i prenesite ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži rastvor natrijevog hlorida od 9 mg/ml (0,9%) ili rastvor glukoze od 50 mg/ml (5%) kako biste pripremili razrijeđeni rastvor konačne koncentracije od 1 do 10 mg/ml. Svaka bočica sadrži višak punjenja od 0,25 ml (jedna bočica sadrži ukupno 4,25 ml) kako bi se osiguralo izvlačenje 4 ml koncentrata. Promiješajte razrijeđeni rastvor nježno ga okrećući.
- Sa mikrobiološkog stanovišta, razrijeđeni rastvor je potrebno primijeniti odmah. Razrijeđeni rastvor se ne smije zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tokom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. Taj period čuvanja od ukupno 96 sati može uključivati čuvanje do 6 sati na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se bočice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u frižideru, prije primjene se mora pričekati da postignu sobnu temperaturu. U razrijeđenom rastvoru se mogu vidjeti prozirne do bijele proteinske čestice. Primijenite rastvor za infuziju intravenski tokom 30 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršćeni (*add-on*) filter veličine 0,2-5 µm male sposobnosti vezivanja proteina.
- Nemojte istovremeno primjenjivati druge lijekove istom infuzionom linijom.
- Lijek KEYTRUDA je namijenjen isključivo za jednokratnu primjenu. Bacite sav lijek koji je preostao u bočici.

Svi neiskorišteni lijekovi i otpadni materijal se moraju odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

### 6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA**

**Nosilac dozvole**

MERCK SHARP & DOHME BH d.o.o.  
Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo  
BOSNA I HERCEGOVINA

**Proizvođač**

MERCK SHARP & DOHME B.V.  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
NIZOZEMSKA

**Proizvođač gotovog lijeka**

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

MERCK SHARP & DOHME B.V.  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
NIZOZEMSKA

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:  
04-07.3-2-9583/21 od 26. aprila 2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

18.07.2024.