

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wieħed ta' 4 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.

Pembrolizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat kontra mewt iprogrammat taċ-ċellula-1 (PD-1-*programmed cell death-1*) (isotip IgG4/kappa b' modifikazzjoni fis-sekwenza biex tistabilizza fiż-żona Fc) magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-hamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara sa ftit tkangji, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2 – 5.8.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Melanoma

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma avanzata (li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew li hija metastatika).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC jew III u li saritilhom operazzjoni bi tneħħija sħiħa tat-tumur (ara sezzjoni 5.1).

#### Karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar (NSCLC - non-small cell lung carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu bhala trattament addizzjonali mogħti qabel, u li mbagħad jtkompla bhala monoterapija bhala trattament addizzjonali, huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li tista' titneħħa b'operazzjoni f'adulti li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza wara tneħħija kompluta b'operazzjoni u kimoterapija abbażi tal-platinum (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'puntegġ ta' proporzjon tat-tumur (TPS - *tumour proportion score*) ta'  $\geq 50\%$  mingħajr tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum, huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar mhux skwamuża metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom ma jkunux pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK.

KEYTRUDA, flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew nab-paclitaxel, huwa indikat bhala t-trattament preferut ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar skwamuża metastatika fl-adulti.

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar avvanzata lokali jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta'  $\geq 1\%$  u li jkunu rċiew mill-inqas skeda waħda ta' kimoterapija qabel. Pazjenti b'tumuri pożittivi għall-mutazzjonijiet EGFR jew ALK għandhom ukoll ikunu rċiew terapija mmirata qabel ma jirċievu KEYTRUDA.

#### Linfoma klassika ta' Hodgkin (cHL - classical Hodgkin lymphoma)

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età ta' 3 snin u aktar b'limfoma klassika ta' Hodgkin li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament, li ma ħadimx fuqhom trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT - autologous stem cell transplant) jew wara mill-anqas żewġ terapiji preċedenti meta ASCT ma tkunx għażla ta' trattament.

#### Karċinoma uroteljali

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li jkunu rċiew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'adulti li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'punteġġ pożittiv ikkombinat (CPS - combined positive score)  $\geq 10$  (ara sezzjoni 5.1).

#### Karċinoma taċ-ċelluli skwamuži fir-ras u fl-għonq (HNSCC - head and neck squamous cell carcinoma)

KEYTRUDA bhala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija bi platinum u 5-fluorouracil (5-FU), huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamuži fir-ras u fl-għonq metastatika jew rikurrenti li ma tistax titneħħa b'operazzjoni f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 1$  (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamuži fir-ras u fl-għonq rikurrenti jew metastatika f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'TPS ta'  $\geq 50\%$  u li tiprogressa waqt jew wara kimoterapija li jkun fiha l-platinum (ara sezzjoni 5.1).

#### Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi (RCC - Renal Cell Carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien ma' axitinib, huwa indikat bhala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat bhala t-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali b'żieda fir-riskju ta' rikorrenza wara tneħħija ta' kilwa jew parti minn kilwa b'operazzjoni, jew wara tneħħija b'operazzjoni ta' kilwa jew parti minn kilwa u tneħħija ta' leżjonijiet metastatiċi (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

#### Kanċers b'instabilità mikrosatellita metastatika (MSI-H metastatic microsatellite instability) jew b'nuqqas ta' tiswiġa tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient)

*Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum (CRC, colorectal cancer)*

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat ghal adulti b'kanċer MSI-H jew dMMR tal-musrana l-kbira jew tar-rektum fl-ambjenti li ghejjin:

- bhala trattament tal-ewwel ghażla ta' kanċer metastatiku tal-musrana l-kbira u r-rektum;
- ghat-trattament ta' kanċer tal-musrana l-kbira u tar-rektum li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku wara terapija ta' kombinazzjoni abbażi ta' fluoropyrimidine;

#### *Kanċers li mhumiex tal-musrana l-kbira u r-rektum*

KEYTRUDA bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament tat-tumuri MSI-H jew dMMR li ghejjin f'adulti li jkollhom:

- karċinoma avvanzata jew rikorrenti tal-endometriju, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent li mhumiex kandidati ghal operazzjoni jew radjazzjoni li tikkura;
- kanċer tal-istonku, tal-musrana ż-żgħira jew tal-marrara li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija waħda preċedenti.

#### Karċinoma tal-esofagu

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija abbażi ta' platinum u fluoropyrimidine, huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel ghażla ta' karċinoma avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-esofagu fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 10$  (ara sezzjoni 5.1).

#### Kanċer tas-sider negattiv tripplu (TNBC, Triple-negative breast cancer)

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija bhala trattament addizzjonali mogħti qabel, li mbagħad jitkompla bhala monoterapija bhala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni, huwa indikat ghat-trattament ta' adulti b'kanċer tas-sider avvanzat lokali, jew negattiv tripplu fi stat bikri b'risku kbir ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1).

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija, huwa indikat ghat-trattament ta' kanċer tas-sider negattiv tripplu rikorrenti lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 10$  u li ma jkunux irċivew kimoterapija preċedenti ghal mard metastatiku (ara sezzjoni 5.1).

#### Karċinoma tal-endometriju (EC, Endometrial carcinoma)

KEYTRUDA, flimkien ma' lenvatinib, huwa indikat ghat-trattament ta' karċinoma tal-endometriju avvanzata jew rikorrenti f'adulti li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent u li ma jkunux kandidati ghal operazzjoni li tikkura jew radjazzjoni.

#### Kanċer tal-għonq tal-utru

KEYTRUDA, flimkien ma' kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru, huwa indikat ghat-trattament ta' kanċer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru f'adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 1$ .

#### Adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ, gastro-oesophageal junction)

KEYTRUDA, flimkien ma' trastuzumab, fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel ghażla ta' adenokarċinoma avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pożittiva ghal HER2 fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 1$ .

KEYTRUDA, flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li jkun fiha l-platinum, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' adenokarċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika negattiva għal HER2 tal-istonku jew tal-*gastro-oesophageal junction* fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 1$  (ara sezzjoni 5.1).

#### Karċinoma tal-passaġġ tal-bila (BTC - *biliary tract carcinoma*)

KEYTRUDA, flimkien ma' gemcitabine u cisplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-passaġġ tal-bila fl-adulti.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-terapija għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobbja speċjalisti b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

#### Ittestjar għal PD-L1

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, 4.8 u 5.1).

#### Ittestjar għal MSI-H/dMMR

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'KEYTRUDA abbażi tal-istat MSI-H/dMMR tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' KEYTRUDA fl-adulti hija 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat mogħtija bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Id-doża rakkomandata ta' KEYTRUDA bhala monoterapija f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin u aktar b'cHL jew pazjenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma hija 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem (bw, bodyweight) (sa massimu ta' 200 mg), kull 3 ġimgħat mogħtija bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Għal użu flimkien ma' mediċini oħra, ara s-Sommarju tal-Karatterisċi tal-Prodott (SmPC - Summary of Product Characteristics) tat-terapija konkomitanti.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli (u sat-tul ta' żmien massimu tat-terapija jekk dan ikun speċifikat għal indikazzjoni). Ġew osservati risponsi atipici (i.e. żieda temporanja fil-bidu fid-daqs tat-tumur jew leżjonijiet żgħar godda fl-ewwel ftit xhur segwiti minn tumur li jċċkien). Huwa rakkomandat li għall-pazjenti li huma stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda, tkompli t-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda tiġi kkonfermata.

Għat-trattament addizzjonali ta' melanoma, NSCLC, jew RCC, KEYTRUDA għandu jingħata sakemm il-marda terġa' titfaċċa mill-ġdid, ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli, jew għal tul ta' żmien sa sena.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'KEYTRUDA bhala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 4 doži ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 2 doži ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bhala monoterapija għal 13-il doża ta'

200 mg kull 3 ġimgħat jew 7 dozi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jesperjenzaw progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

Għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' TNBC, il-pazjenti għandhom jiġu trattati b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija għal 8 dozi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 4 dozi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit mit-trattament addizzjonali b'KEYTRUDA bħala monoterapija għal 9 dozi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 5 dozi ta' 400 mg kull 6 ġimgħat jew sakemm ikun hemm rikorrenza jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li jkollhom progressjoni li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli b'rabta ma' KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali mogħti qabel flimkien mal-kimoterapija m'għandhomx jingħataw monoterapija b'KEYTRUDA bħala trattament addizzjonali.

*Dewmien fl-ghoti jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)*

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA. KEYTRUDA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew għalkollox biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet avversi kif deskritt fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Modifikazzjonijiet fit-trattament rakkomandati għall-KEYTRUDA**

<b>Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifika fit-trattament</b>
Pulmonite	Grad 2	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Gradi 3 jew 4, jew Grad 2 rikurrenti	Waqqu għalkollox
Kolite	Gradi 2 jew 3	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqu għalkollox
Nefrite	Grad 2 bi kreatinina > 1.5 sa ≤ 3 darbiet iktar mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - <i>upper limit of normal</i> )	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad ≥ 3 bi kreatinina > 3 darbiet iktar mill-ULN	Waqqu għalkollox
Endokrinopatiji	Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite ta' Grad 2	Tagħtix it-trattament sakemm jiġu kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni

<b>Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifika fit-trattament</b>
	<p>Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Gradi 3 jew 4</p> <p>Dijabete tat-tip 1 assoċjata ma' iperglicemija ta' Grad <math>\geq 3</math> (glukosju &gt; 250 mg/dL jew &gt; 13.9 mmol/L) jew assoċjata ma' ketoacidozi</p> <p>Ipertirojdzmu ta' Grad <math>\geq 3</math></p>	<p>Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*</p> <p>Għall-pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li jitjiebu għal Grad 2 jew inqas u huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab wara t-tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn tal-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf.</p>
	Ipotirojdzmu	L-ipotirojdzmu jista' jiġi mmaniġġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament.
Epatite	Grad 2 b'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3 sa 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 1.5 sa 3 darbiet oġhla mill-ULN	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
<b>NOTA:</b> għall-pazjenti b'RCC ittrattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib li jkollhom zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, ara l-linji gwida dwar l-għoti tad-doża wara din it-tabella.	Grad $\geq 3$ b'AST jew ALT > 5 darbiet oġhla mill-ULN jew bilirubin totali > 3 darbiet oġhla mill-ULN	Waqqu għalkollox
	F'każ ta' metastasi fil-fwied b'livell għoli ta' AST jew ALT ta' Grad 2 mil-linja bażi, epatite b'żidiet $\geq 50\%$ fl-AST jew l-ALT u li ddum $\geq 1$ ġimgha	Waqqu għalkollox
Reazzjonijiet fil-gilda	Grad 3 jew suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - <i>Stevens-Johnson syndrome</i> ) jew nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i> )	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Grad 4 jew konferma ta' SJS jew TEN	Waqqu għalkollox
<b>Reazzjonijiet avversi ohra medjati mis-sistema immuni</b>	Abbażi tas-severità u t-tip ta' reazzjoni (Grad 2 jew Grad 3)	Tagħtihx sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1*
	Mijokardite ta' Gradi 3 jew 4 Enċefalite ta' Gradi 3 jew 4 Sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4	Waqqu għalkollox
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqu għalkollox

<b>Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifika fit-trattament</b>
<b>Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni</b>	Gradi 3 jew 4	Waqquf għalkollox

Nota: il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

\* Jekk tossiċità marbuta mat-trattament ma tirkuprawx għal Gradi 0-1 fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA, jew jekk id-doża tal-kortikosteroid ma tistax titnaqqas għal  $\leq 10$  mg prednisone jew ekwivalenti kuljum fi żmien 12-il ġimgħa, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf għalkollox.

Is-sigurtà li tinbeda terapija b' pembrolizumab mill-ġdid f' pazjenti li kellhom mijokardite preċedenti medjata mis-sistema immuni mhijiex magħrufa.

KEYTRUDA, bhala monoterapija jew bhala terapija kombinata, għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni ta' Grad 4 jew ta' Grad 3 rikurrenti, sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor f' Tabella 1.

Għal tossiċità ematoloġika ta' Grad 4, fil-pazjenti biss li għandhom cHL, KEYTRUDA għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.

#### *KEYTRUDA flimkien ma' axitinib f'RCC*

Għal pazjenti b'RCC ittrattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib, ara l-SmPC dwar l-għoti tad-doża ta' axitinib. Meta jintuża flimkien ma' pembrolizumab, tista' titqies żieda fid-doża ta' axitinib aktar mid-doża tal-bidu ta' 5 mg f' intervalli ta' sitt ġimgħat jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

#### *Għal zidiet fl-enzimi tal-fwied, f' pazjenti b'RCC li jkunu qed jiġu trattati b'KEYTRUDA flimkien ma' axitinib:*

- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu  $\geq 3$  drabi aktar mill-ULN iżda  $< 10$  drabi mill-ULN mingħajr bilirubin totali  $\geq 2$  drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1. Tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi. Tista' titqies l-introduzzjoni mill-ġdid ta' medicina waħda jew introduzzjoni sekwenzjali mill-ġdid taż-żewġ medicini wara l-irkupru. Jekk tkun qed tintroduci axitinib mill-ġdid, jista' jitqies tnaqqis fid-doża skont l-SmPC ta' axitinib.
- Jekk l-ALT jew l-AST ikunu  $\geq 10$  drabi aktar mill-ULN jew  $> 3$  drabi aktar mill-ULN b' bilirubin totali  $\geq 2$  drabi aktar mill-ULN fl-istess waqt, kemm KEYTRUDA kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu b' mod permanenti u tista' titqies terapija bil-kortikosteroidi.

#### *KEYTRUDA flimkien ma' lenvatinib*

Meta jintuża flimkien ma' lenvatinib, waħda mill-medicini jew it-tnejn li huma għandhom jitwaqqfu skont kif ikun xieraq. Lenvatinib għandu jitwaqqaf b' mod temporanju, titnaqqas id-doża, jew jitwaqqaf għalkollox skont l-istruzzjonijiet fl-SmPC ta' lenvatinib għall-kombinazzjoni ma' pembrolizumab. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' KEYTRUDA.

Pazjenti ttrattati b'KEYTRUDA għandhom jingħataw il-kard għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' KEYTRUDA (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Anzjani*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f' pazjenti ta'  $\geq 65$  sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. KEYTRUDA ma ġiex studjat f' pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).



### *Indeboliment tal-fwied*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. KEYTRUDA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA fit-tfal b'età taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati hlief f'pazjenti pedjatriki b'melanoma jew cHL. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

KEYTRUDA huwa għal-użu fil-vini. Huwa għandu jingħata permezz ta' infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta. KEYTRUDA m'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta jew injezzjoni f'daqqa.

Meta KEYTRUDA jingħata bħala parti minn kombinazzjoni ma' kimoterapija fil-vini, KEYTRUDA għandu jingħata l-ewwel.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Traccabilità

Sabiex titjeb it-traccabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandu jitniżżel b'mod ċar.

### Stima tal-istat ta' PD-L1

Meta wiehed jistma l-istat ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tingħażel metodoloġija validata tajjeb u robusta biex jitnaqqsu d-determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

### Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni, inklużi każijiet severi u fatali, seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li seħħew waqt it-trattament b'pembrolizumab kienu reversibbli u mmanigjati b'interruzzjonijiet ta' pembrolizumab, għoti ta' kortikosteroidi u/jew kura ta' sostenn. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni seħħew ukoll wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab. Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem jistgħu jseħħu fl-istess hin.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati li huma medjati mis-sistema immuni, għandu jiġi aċċertat li jkun hemm valutazzjoni suffiċjenti biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawzi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi. Malli titjeb għal  $\text{Grad} \leq 1$ , għandu jinbada t-tnaqqis bil-ftit il-ftit tal-kortikosteroidi li jkompli u jispiċċa għal xejn fuq perjodu ta' mill-inqas xahar. Abbażi ta' *data* limitata minn studji kliniċi f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mis-sistema immuni ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu tal-kortikosteroidi, jista' jitqies l-għoti ta' immunosoppressanti sistemici oħra.

Pembrolizumab jista' jinbada mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal  $\text{Grad} \leq 1$  u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal  $\leq 10$  mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 3 li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 minn reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni, hlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata pulmonite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Pulmonite ssuspettata, għandha tiġi kkonfermata bi xbihat radjografici u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad  $\geq 2$  (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħata f'pulmonite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'pulmonite ta' Grad 3, Grad 4 jew pulmonite ta' Grad 2 rikurrenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Kolite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata kolite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għall-każijiet ta' Grad  $\geq 2$  (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn); pembrolizumab m'għandux jingħata f'kolite ta' Grad 2 jew Grad 3, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'kolite ta' Grad 4 jew kolite rikurrenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.2). Għandu jitqies r-riskju possibbli ta' perforazzjoni gastrointestinali.

#### Epatite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata epatite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied (fil-bidu tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u kif ikun indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sintomi ta' epatite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (doża tal-bidu ta' 0.5-1 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad 2) u 1-2 mg/kg/jum (għall-każijiet ta' Grad  $\geq 3$ ) prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn) u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-enzimi tal-fwied, pembrolizumab m'għandux jingħata jew għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

#### Nefrite medjata mis-sistema immuni

Ġiet irrappurtata nefrite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, u kawżi oħra ta' funzjoni ħażina tal-kliewi għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għal każijiet ta' Grad  $\geq 2$  jew aktar (doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwit bi tnaqqis bil-ftit il-ftit għal xejn), u, abbażi tas-severità ta' kemm huma għoljin il-livelli tal-kreatinina, pembrolizumab m'għandux jingħata f'nefrite ta' Grad 2, u għandu jitwaqqaf għalkollox f'nefrite ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

#### Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

Endokrinopatiji severi, inkluż insuffiċjenza tal-glandoli adrenali, ipofisite, dijabete mellitus tat-tip 1, ketoacidożi tad-dijabete, ipotiroidiżmu, u ipertiroidiżmu ġew osservati bi trattament b'pembrolizumab.

Tista' tkun meħtieġa terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni.

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (primarja u sekondarja) ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Ġiet irrappurtata wkoll ipofisite f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u ipofisite (inkluż ipopitwariżmu) u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw biex tiġi ttrattata l-insuffiċjenza tal-glandoli adrenali u sostituzzjoni tal-ormoni oħra għandha tingħata kif indikat b'mod kliniku. Pembrolizumab m'għandux jingħata għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite ta' Grad 2 sakemm l-avveniment jiġi kkontrollat b'sostituzzjoni tal-ormoni. Pembrolizumab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew

għalkollox għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali jew ipofisite bis-sintomi ta' Gradi 3 jew 4. It-tkomplija ta' pembrolizumab tista' titqies wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun meħtieġ. (ara sezzjoni 4.2). Il-funzjoni tal-glandola pitwitarja u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Ġiet irrappurtata dijabete mellitus tat-Tip 1, inkluż ketoaċidożi tad-dijabete, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal iperglicemija jew sinjali u sintomi oħra tad-dijabete. L-insulina għandha tingħata għal dijabete tat-tip 1, u pembrolizumab m'għandux jingħata f'każijiet ta' dijabete tat-tip 1 assoċjati ma' iperglicemija ta' Grad > 3 jew ketoaċidożi sakemm jinkiseb kontroll metaboliku (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojde, inkluż ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab li jistgħu jseħħu fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament. Ipotirojdiżmu jiġi rrapportat aktar frekwenti f'pazjenti b'HNCC b'terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojde (fil-bidu tat-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament u kif indikat abbażi ta' valutazzjoni klinika) u sinjali u sintomi kliniċi ta' disturbi tat-tirojde. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi mmaniġġjat b'terapija ta' sostituzzjoni mingħajr twaqqif tat-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi mmaniġġjat abbażi tas-sintomi. Pembrolizumab m'għandux jingħata f'ipertirojdiżmu ta' Grad  $\geq 3$  sakemm ikun hemm irkupru għal Grad  $\leq 1$ . Il-funzjoni tat-tirojde u l-livelli tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi aċċertata s-sostituzzjoni tal-ormoni kif suppost.

Għal pazjenti b'endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4 li tjiebu għal Grad 2 jew inqas u li huma kkontrollati b'sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ikun indikat, tista' titqies it-tkomplija ta' pembrolizumab, wara li l-kortikosteroidi jkunu tnaqqasu bil-ftit il-ftit għal xejn, jekk ikun meħtieġ. Inkella t-trattament għandu jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet severi fil-ġilda ssuspettati u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Abbażi tal-qawwa tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal reazzjonijiet ta' Grad 3 fil-ġilda sakemm ikun hemm irkupru għal Grad  $\leq 1$  jew għandu jitwaqqaf għalkollox għal reazzjonijiet fil-ġilda ta' Grad 4, u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS – *Stevens-Johnson syndrome*) u nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - *toxic epidermal necrolysis*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Meta jkun hemm suspett ta' SJS jew TEN, pembrolizumab m'għandux jingħata u l-pazjent għandu jiġi riferut f'qasam speċjalizzat għal evalwazzjoni u trattament. Jekk tiġi kkonfermata SJS jew TEN, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Għandha tintuża kawtela meta jitqies l-użu ta' pembrolizumab f'pazjent li jkun diġà garrab reazzjoni avversa severa jew ta' theddida għall-ħajja fil-ġilda bi trattament qabel b'sustanzi immunostimolatorji oħra kontra l-kanċer.

#### Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi addizzjonali medjati mis-sistema immuni, sinifikanti b'mod kliniku, li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi jew mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq: uveite, artrite, mijosite, mijokardite, pankreatite, sindrome ta' Guillain-Barré, sindromu mijasteniku, anemija emolitika, sarkojdożi, enċefalite, mijelite, vaskulite, kolangite li tisklerotizza, gastrite, ċistite mhux infettiva u ipoparatiroidiżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Abbażi tas-severità u t-tip tar-reazzjoni avversa, pembrolizumab m'għandux jingħata għal avvenimenti ta' Grad 2 jew Grad 3 u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi.

Pembrolizumab jista' jinbeda mill-ġdid fi żmien 12-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' KEYTRUDA jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal Grad  $\leq 1$  u d-doża tal-kortikosteroid tkun tnaqqset għal  $\leq 10$  mg ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 3 li tfigg mill-ġdid u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mis-sistema immuni ta' Grad 4.

Għal mijokardite, encefalite jew is-sindrom ta' Guillain-Barré ta' Gradi 3 jew 4, pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Reazzjonijiet avversi mabuta ma' trapjant

#### *Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu*

F'sitwazzjonijiet wara t-tqegħid fis-suq ġie rrapportat rifjut ta' trapjant ta' organu solidu f'pazjenti li kienu ngħataw trattament b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'pembrolizumab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jkunu rċewew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab kontra r-riskju tal-possibilità ta' rifjut ta' organu.

#### *Komplikazzjonijiet ta' Trapjant Ematopoetiku ta' Ċelluli Stem (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant) alloġenejku*

HSCT alloġenejku wara t-trattament b'pembrolizumab Każijiet ta' marda tal-graft kontra l-persuna li tirċiviha (GVHD - *graft-versus-host-disease*) u marda okklussiva tal-vini (VOD - *veno-occlusive disease*) epatiċi ġew osservati f'pazjenti b'cHL li kien qed isir ilhom HSCT alloġenejku wara esponiment preċedenti għal pembrolizumab. Sakemm issir disponibbli aktar *data*, il-benefiċċji possibbli ta' HSCT u ż-żieda li jista' jkun hemm fir-riskju ta' komplikazzjonijiet marbuta mat-trapjant għandhom jitqiesu b'attenzjoni skont il-każ (ara sezzjoni 4.8).

HSCT alloġenejku qabel it-trattament b'pembrolizumab F'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku, ġew irrappurtati GVHD akuta, inkluż GVHD fatali, wara trattament b'pembrolizumab. Pazjenti li kellhom GVHD wara l-proċedura tat-trapjant tagħhom jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' GVHD wara trattament b'pembrolizumab. Qis il-benefiċċju tat-trattament b'pembrolizumab versus ir-riskju tal-possibilità ta' GVHD f'pazjenti bi storja ta' HSCT alloġenejku.

#### Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet severi marbuta mal-infużjoni, inklużi sensitività eċċessiva u anafilassi, f'pazjenti li kienu qed jirċievu pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8). Għal reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 3 jew 4, l-infużjoni għandha titwaqqaf u pembrolizumab għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti b'reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Gradi 1 jew 2 jistgħu jkomplu jirċievu pembrolizumab b'monitoraġġ mill-qrib; tista' titqies premedikazzjoni b'medicina kontra d-deni u b'antiistamina.

#### L-użu ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija

Pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti  $\geq 75$  sena wara li titqies b'attenzjoni l-possibilità tal-benefiċċju u r-riskju fuq bażi individwali (ara sezzjoni 5.1).

#### Prekawzjonijiet speċifiċi għall-marda

#### *L-użu ta' pembrolizumab f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li jkunu rċewew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum*

It-tobba għandhom iqisu l-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel ma jibdeu it-trattament f'pazjenti b'fatturi pronjostiċi inferjuri u/jew mard aggressiv. Fil-karċinoma uroteljali, ġie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien xahrejn b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Il-fatturi assoċjati ma' mwiet bikrija kienu marda progressiva mgħaġġla waqt terapija preċedenti bil-platinum u metastasi fil-fwied.

L-użu ta' pembrolizumab f'pazjenti b'karċinoma uroteljali għall-pazjenti li huma meqjusa li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin u li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10

Il-karatteristiċi fil-linja bażi u pronjoistiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju ta' KEYNOTE-052 kienu jinkludu proporzjon ta' pazjenti eliġibbli għal kombinazzjoni abbażi ta' carboplatin, li għalihom il-benefiċċju gie stmat fi studju komparattiv (KEYNOTE-361). F'KEYNOTE-361, gie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 6 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b' monoterapija b' pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). Ma seta' jigi identifikat l-ebda fattur speċifiku jew fatturi speċifiċi assoċjati ma' mwiet bikrija. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu mdewwem tal-effett ta' pembrolizumab qabel jibdew it-trattament f' pazjenti b'karċinoma uroteljali li jkunu meqjusa eliġibbli għal kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. KEYNOTE-052 inkluda wkoll pazjenti eliġibbli għal monokimoterapija, li għalihom l-ebda data dwar l-għażla arbitrarja ma kienet disponibbli. Barra minn hekk, mhux disponibbli data dwar is-sigurtà u l-effikaċċja f' pazjenti aktar dgħajfa (eż. stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 3) meqjusa li mhumiex eliġibbli għall-kimoterapija. Fin-nuqqas ta' din id-data, pembrolizumab għandu jintuża b'kawtela f' din il-popolazzjoni wara li jitqiesu b'attenzjoni r-riskji u l-benefiċċji li jista' jkun hemm fuq bażi individwali.

L-użu ta' pembrolizumab bhala t-trattament preferut għall-pazjenti b'NSCLC

B'mod ġenerali, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għal terapija kombinata ma' pembrolizumab hija osservata li hija oghla milli għal monoterapija b' pembrolizumab jew kimoterapija waħedha, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' kimoterapija ma' monoterapija b' pembrolizumab mhuwiex disponibbli.

It-tobba għandhom iqisu il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f' pazjenti li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel li jkollhom NSCLC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1.

F'KEYNOTE-042, gie osservat numru akbar ta' mwiet fi żmien 4 xhur mill-bidu tat-trattament segwit minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul b' monoterapija b' pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament tal-ewwel għażla għall-pazjenti b'HNSCC

B'mod ġenerali, il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal terapija ta' kombinazzjoni b' pembrolizumab hija osservata li tkun aktar milli għal monoterapija b' pembrolizumab jew kimoterapija waħedhom, li tirrifletti l-kontribuzzjonijiet ta' kull wieħed minn dawn il-komponenti (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba għandhom iqisu l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet ta' trattament disponibbli (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija) qabel jibdew it-trattament f' pazjenti b'HNSCC li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament ta' pazjenti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avvanzata jew rikorrenti tal-endometriju

Mhuwiex disponibbli tqabbil dirett ta' pembrolizumab meta jintuża flimkien ma' lenvatinib ma' monoterapija b' pembrolizumab. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-għażliet disponibbli ta' trattament (monoterapija b' pembrolizumab jew pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib) qabel jinbeda t-trattament f' pazjenti b'karċinoma MSI-H jew dMMR avvanzata jew rikorrenti tal-endometriju.

L-użu ta' pembrolizumab għal trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma

Ġiet osservata tendenza ġenerali ta' zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi severi u serji f' pazjenti ≥ 75 sena. Data dwar sigurtà ta' pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali ta' melanoma f' pazjenti ≥ 75 sena hija limitata.

L-użu ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC  
Meta pembrolizumab jingħata ma' axitinib, ġew irrappurtati frekwenzi oġhla aktar milli mistenni ta' zieda fil-livelli tal-ALT u l-AST ta' Gradi 3 u 4 f'pazjenti b'RCC avanzata (ara sezzjoni 4.8). L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-trattament u kull tant żmien matul it-trattament kollu. Jista' jitqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-enzimi tal-fwied meta mqabbel ma' meta l-mediċini jintużaw f' monoterapija. Għandhom jiġu segwiti linji gwida għall-immaniġġjar mediku għaż-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC ta' axitinib).

L-użu ta' pembrolizumab bhala trattament tal-ewwel għażla f'pazjenti b'CRC MSI-H/dMMR  
F'KEYNOTE-177, ir-rati ta' periklu għal avvenimenti ta' sopravivenza globali kienu akbar għal pembrolizumab meta mqabbel ma' kimoterapija għall-ewwel 4 xhur ta' trattament, segwiti minn benefiċċju ta' sopravivenza fit-tul għal pembrolizumab (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' pembrolizumab bhala trattament tal-ewwel għażla f'pazjenti b'BTC  
Il-kolanġite u l-infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila mhumiex rari f'pazjenti b'BTC. Avvenimenti tal-kolanġite ġew irrappurtati f'KEYNOTE-966 fiż-żewġ gruppi ta' trattament (11.2% [n=59] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u 10.3% [n=55] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija). F'KEYNOTE-966, pazjenti bi stents u tubi għall-ħruġ tal-likwidu tal-bila (n=74) kellhom riskju akbar ta' kolanġite u infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila (39.4% [n=13] tal-parteciċipanti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija vs. 29.3% [n=12] tal-parteciċipanti fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija). Pazjenti b'BTC (speċjalment dawk bi stents tal-bila) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp tal-kolanġite jew ta' infezzjonijiet fil-passaġġ tal-bila qabel il-bidu tat-trattament u, b'mod regolari, wara dan.

#### Pazjenti li ġew esklużi mill-istudji kliniċi

Il-pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-studji kliniċi: metastasi attiva fis-CNS; ECOG PS  $\geq 2$  (hlief għal karċinoma uroteljali u RCC); pazjenti b'infezzjoni tal-HIV, tal-epatite B jew tal-epatite C (hlief BTC); mard awtoimmuni sistemiku attiv; mard tal-interstizju tal-pulmun; pulmonite preċedenti li tkun teħtieġ terapija sistemika b'kortikosteroidi; bi storja ta' sensitività eċċessiva severa għal antikorp monoklonali ieħor; li kienu qed jirċievu terapija immunosoppressiva u bi storja ta' reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni minn trattament b'ipilimumab, ddefiniti bhala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun teħtieġ trattament bil-kortikosteroidi ( $> 10$  mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgha. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi ġew esklużi mill-istudji kliniċi u kienu jeħtieġu li l-infezzjoni tagħhom tiġi ttrattata qabel ma jirċievu pembrolizumab. Il-pazjenti li kellhom infezzjonijiet attivi li sehħew waqt it-trattament b'pembrolizumab ġew immaniġġjati b'terapija medika xierqa. Pazjenti b'anormalitajiet tal-kliwi (kreatinina  $> 1.5$  x ULN) jew tal-fwied (bilirubin  $> 1.5$  x ULN, ALT, AST  $> 2.5$  x ULN meta ma jkunx hemm metastasi fil-fwied) sinifkanti b'mod kliniku fil-linja bażi ġew esklużi mill-istudji kliniċi, għalhekk l-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi u b'indeboliment minn moderat sa sever tal-fwied.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' KEYTRUDA f'pazjenti b'melanoma fl-għajnejn (ara sezzjoni 5.1).

Wara li titqies b'attenzjoni l-possibbiltà ta' zieda fir-riskju, pembrolizumab jista' jintuża b'immaniġġjar mediku xieraq f'dawn il-pazjenti.

#### Kard għall-pazjent

It-tobba kollha li jordnaw KEYTRUDA b'riċetta għandhom ikunu jafu sewwa l-Linji Gwida ta' Informazzjoni u Ġestjoni għat-Tabib. It-tabib li jordnaw b'riċetta għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija b'KEYTRUDA mal-pazjent. Il-pazjent se jingħata l-kard għall-pazjent ma' kull riċetta.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi formali dwar interazzjonijiet tal-mediċina b'pembrolizumab. Minhabba li pembrolizumab jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu, ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet metabolici bejn il-mediċina u mediċini oħra.

Għandu jiġi evitat l-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel wiehed jibda pembrolizumab minhabba t-tfixkil li huma jistgħu jgħolqu fl-attività farmakodinamika u fl-effikaċja ta' pembrolizumab. Madankollu, wara li wiehed jibda pembrolizumab kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jiġu ttrattati reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premedikazzjoni, meta pembrolizumab jintuża flimkien mal-kimoterapija, bħala profilassi kontra r-rimettar u/jew biex itaffu reazzjonijiet avversi marbuta mal-kimoterapija.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'pembrolizumab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' pembrolizumab.

##### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' pembrolizumab f'nisa tqal. Ma sarux studji ta' riproduzzjoni fl-animali b'pembrolizumab; madankollu, f'mudelli ta' tqala fil-ġrieden jew f'animali bħalhom l-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal-żieda fit-telf tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju possibbli, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' pembrolizumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż żieda fir-rati ta' abort jew trabi li jitwiellu mejta. Immunoglobulini G4 tal-bniedem (IgG4 - *immunoglobulins G4*) huma magħrufa li jgħaddu minn ġol-plaċenta; għalhekk, minhabba li huwa IgG4, pembrolizumab għandu l-possibbiltà li jgħaddi mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Pembrolizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament b'pembrolizumab.

##### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk pembrolizumab jintrehiex fil-halib tal-bniedem. Minhabba li huwa magħruf li l-antikorpi jistgħu jintrehew fil-halib tas-sider tal-bniedem, ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċizzjoni jekk wiehed iwaqqafx it-treddigh jew iwaqqafx pembrolizumab, meta tqis il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' terapija b'pembrolizumab għall-mara.

##### Fertilità

Mhemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti li jista' jkollu pembrolizumab fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi riproduttivi tax-xadini nisa u rġiel abbażi ta' studji ta' xahar u 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Pembrolizumab għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti ġew irrappurtati sturdament u gheja kbira wara l-għoti ta' pembrolizumab (ara sezzjoni 4.8).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Pembrolizumab huwa assoċjat b'mod l-aktar komuni ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. L-bieċa l-kbira ta' dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa jew twaqqif ta' pembrolizumab (ara "Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht). Il-frekwenzi inklużi taht u f'Tabella 2 huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha rrappurtati għall-medicina, irrispettivament mill-kawża li ddetermina l-investigatur.

##### Pembrolizumab f'monoterapija (ara sezzjoni 4.2)

Is-sigurtà ta' pembrolizumab bħala monoterapija ġiet ivvalutata f'7 631 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri u f'kull waħda minn erba' doži (2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 200 mg kull 3 ġimgħat, jew 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn jew 3 ġimgħat) fi studji klinici. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 8.5 xhur (firxa: jum 1 sa 39 xahar) u l-aktar reazzjonijiet

avversi frekwenti b'pembrolizumab kienu gheja (31%), dijarea (22%), u nawsja (20%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. L-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni u reazzjonijiet avversi severi marbuta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4). L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni kienu 37% għall-Gradi kollha u 9% għall-Gradi 3-5 għall-monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali u 25% għall-Gradi kollha u 6% għall-Gradi 3-5 fl-ambjent metastatiku. Ma ġew identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi godda medjati mis-sistema immuni fl-ambjent ta' trattament addizzjonali.

#### Pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' medicina oħra, qabel il-bidu tat-trattament irreferi għall-SmPC tal-komponenti rispettivi tat-terapija ta' kombinazzjoni.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija ġiet evalwata f'5 183 pazjent fit-tipi kollha ta' tumuri li rċievew 200 mg, 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw pembrolizumab kull 3 ġimgħat, fi studji kliniċi. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu anemija (52%), nawsja (52%), gheja (35%), dijarea (33%), stitikezza (32%), rimettar (28%), tnaqqis fl-aptit (28%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (27%) u newtopenija (25%). Inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f'pazjenti b'NSCLC kienu 69% għal terapija ta' kombinazzjoni ma' pembrolizumab u 61% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'HNSCC kienu 85% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 84% għal kimoterapija flimkien ma' cetuximab, f'pazjenti b'karċinoma tal-esofagu kienu 86% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 83% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'TNBC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u 77% għal kimoterapija waħedha, f'pazjenti b'kanċer tal-għonq tal-utru kienu 82% għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u 75% għal kimoterapija, b'bevacizumab jew mingħajru, f'pazjenti b'kanċer tal-istonku kienu 74% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab (kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab) u 68% għal kimoterapija bi jew mingħajr trastuzumab, u f'pazjenti b'karċinoma tal-passaġġ tal-bila kienu 85% għal terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab u 84% għal kimoterapija waħidha.

#### Pembrolizumab flimkien ma' inibitur ta' tyrosine kinase (TKI - tyrosine kinase inhibitor) (ara sezzjoni 4.2)

Meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, irreferi għall-SmPC ta' axitinib jew lenvatinib qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' lenvatinib marbuta ma' RCC avanzata ara l-SmPC ta' Kisplyx u għal EC avanzata ara l-SmPC ta' Lenvima. Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' axitinib għal livelli għolja ta' enzimi tal-fwied ara wkoll sezzjoni 4.4.

Is-sigurtà ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib f'RCC avanzata, u flimkien ma' lenvatinib f'EC avanzata ġiet evalwata f'total ta' 1 456 pazjent b'RCC avanzata jew EC avanzata li kienu qed jirċievu 200 mg pembrolizumab kull 3 ġimgħat ma' axitinib 5 mg darbtejn kuljum jew lenvatinib 20 mg darba kuljum fi studji kliniċi, skont kif kien xieraq. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu dijarea (58%), pressjoni għolja (54%), ipotirojdiżmu (46%), gheja (41%), tnaqqis fl-aptit (40%), nawsja (40%), artralġja (30%), rimettar (28%), tnaqqis fil-piż (28%), disfonja (28%), uġiġh fl-addome (28%), proteinurja (27%), sindrom ta' eritrosistesija tal-keff tal-id u l-qieġh tas-sieq (26%), raxx (26%), stomatite (25%), stitikezza (25%), uġiġh muskoluskeletriku (23%), uġiġh ta' ras (23%) u sogħla (21%). Reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 f'pazjenti b'RCC kienu 80% għal pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib u 71% għal sunitinib waħdu. F'pazjenti b'EC, reazzjonijiet avversi ta' Gradi 3-5 kienu 89% għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib u 73% għall-kimoterapija waħedha.

#### Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi ta' pembrolizumab bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija jew medicini oħra kontra t-tumuri jew irrappurati minn użu ta' pembrolizumab wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari



ħafna (< 1/10 000); u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-iktar serji mniżżlin l-ewwel. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b'pembrolizumab jew bil-komponenti ta' terapija ta' kombinazzjoni mogħtija waħedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti mediċinali mogħtija flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi bit-terapija ta' kombinazzjoni.

Għal informazzjoni addizzjonali dwar sigurtà meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' mediċini oħra, irreferi għall-SmPC tal-komponenti tat-terapija rispettiva mogħtija flimkien miegħu.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab<sup>†</sup>**

	<b>Monoterapija</b>	<b>Flimkien ma' kimoterapija</b>	<b>Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			
Komuni ħafna			infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Komuni	pulmonite	pulmonite	pulmonite
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			
Komuni ħafna	anemija	anemija, newtropsenja, tromboċitopenija	anemija
Komuni	tromboċitopenija, newtropsenja, limfopenija	newtropsenja bid-deni, lewkopenija, limfopenija	newtropsenja, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija
Mhux komuni	lewkopenija, tromboċitopenija immuni, eosinofilja	eosinofilja	eosinofilja
Rari	limfoistjoċitozi emofagoċitika, anemija emolitika, aplażja pura taċ-ċelluli ħomor	anemija emolitika, tromboċitopenija immuni	
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			
Komuni	reazzjoni relatata mal-infużjoni*	reazzjoni relatata mal-infużjoni*	reazzjoni relatata mal-infużjoni*
Mhux komuni	sarkojdozi*		
Rari		sarkojdozi	
Mhux magħrufa	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu		
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>			
Komuni ħafna	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu*	ipotiroidiżmu
Komuni	ipertiroidiżmu	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, tirojdite*, ipertiroidiżmu*	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipertiroidiżmu, tirojdite*
Mhux komuni	insuffiċjenza tal-glandoli adrenali*, ipofisiite*, tirojdite*	ipofisiite*	ipofisiite*
Rari	ipoparatiroidiżmu	ipoparatiroidiżmu	ipoparatiroidiżmu
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>			
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit	ipokalimja, tnaqqis fl-aptit	tnaqqis fl-aptit
Komuni	iponatremija, ipokalimja, ipokalċimja	iponatrimja, ipokalċimja	iponatremija, ipokalimja, ipokalċimja
Mhux komuni	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*	dijabete mellitus tat-tip 1*

	<b>Monoterapija</b>	<b>Flimkien ma' kimoterapija</b>	<b>Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib</b>
<b>Disturbi psikjatriċi</b>			
Komuni ħafna		insomnja	
Komuni	insomnja		insomnja
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Komuni ħafna	uġiġh ta' ras	newropatija periferali, uġiġh ta' ras	uġiġh ta' ras, disgewżja
Komuni	sturdament, newropatija periferali, letarġija, disgewżja	sturdament, disgewżja, letarġija	sturdament, newropatija periferali letarġija
Mhux komuni	sindrome mijasteniku*, epilessija	enċefalite*, epilessija	sindrome mijasteniku*, enċefalite*
Rari	sindrome ta' Guillain-Barré*, enċefalite*, newrite ottika, mijelite*, meningite (asettika)*	sindrome mijasteniku, sindrome ta' Guillain-Barré*, newrite ottika	newrite ottika
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>			
Komuni	ġhajnejn xotti	ġhajnejn xotti	ġhajnejn xotti
Mhux komuni	uveite*		uveite*
Rari	sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada	uveite*	sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Komuni	arritmija tal-qalb <sup>‡</sup> (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb <sup>‡</sup> (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)	arritmija tal-qalb <sup>‡</sup> (inkluża fibrillazzjoni tal-atriju)
Mhux komuni	mijokardite, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite*, effużjoni fil-perikardju, perikardite	mijokardite, effużjoni fil-perikardju
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Komuni ħafna			pressjoni għolja
Komuni	pressjoni għolja	pressjoni għolja	
Mhux komuni		vaskulite*	vaskulite*
Rari	vaskulite*		
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			
Komuni ħafna	qtuġh ta' nifs, sogħla	qtuġh ta' nifs, sogħla	qtuġh ta' nifs, sogħla
Komuni	pulmonite*	pulmonite*	pulmonite*
<b>Disturbi gastrointestinali</b>			
Komuni ħafna	dijarea, uġiġh fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza	dijarea, rimettar, nawsja, uġiġh fl-addome*, stitikezza	dijarea, uġiġh fl-addome*, nawsja, rimettar, stitikezza
Komuni	kolite*, ħalq xott	kolite*, gastrite*, ħalq xott	kolite*, pankreatite*, gastrite*, ħalq xott
Mhux komuni	pankreatite*, gastrite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	pankreatite*, ulċerazzjoni gastrointestinali*	ulċerazzjoni gastrointestinali*
Rari	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			
Komuni	epatite*	epatite*	epatite*
Rari	kolanġite li tisklerotizza	kolanġite li tisklerotizza*	
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			
Komuni ħafna	ħakk*, raxx*	alopecija, ħakk*, raxx*	raxx*, ħakk*

	<b>Monoterapija</b>	<b>Flimkien ma' kimoterapija</b>	<b>Flimkien ma' axitinib jew lenvatinib</b>
Komuni	reazzjonijiet severi fil- gilda*, eritema, dermatite, gilda xotta, vitiligo*, ekżema, alopeċja, dermatite tixbah lill-akne	reazzjonijiet severi fil- gilda*, eritema, dermatite, gilda xotta, dermatite tixbah lill- akne, ekżema	reazzjonijiet severi fil- gilda*, dermatite, gilda xotta, eritema, dermatitis tixbah lill- akne, alopeċja
Mhux komuni	psoriasis, keratoži likenuża*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar	psorijaži, vitiligo*, ponot	ekżema, keratoži likenuża*, psorijaži, vitiligo*, ponot, bidliet fil-kulur tax-xagħar
Rari	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema nodosum, nekrolisi tossika tal-epidermide	sindrome ta' Stevens-Johnson, keratoži likenuża*, eritema nodosum, bidliet fil-kulur tax-xagħar	nekrolisi tossika tal- epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson
<b>Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Komuni ħafna	uġiġħ muskuloskeletriku*, artralġja	uġiġħ muskuloskeletriku*, artralġja	artralġja, uġiġħ muskuloskeletriku*, mijosite*, uġiġħ fl- estremittajiet
Komuni	mijosite*, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, artrite*	mijosite*, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, artrite*	artrite*
Mhux komuni	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*	sinovite tal-għerq*
Rari	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren	sindrome ta' Sjogren
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>			
Komuni		ħsara akuta fil-kliwi	nefrite*
Mhux komuni	nefrite*	nefrite*, ċistite mhux infettiva	
Rari	ċistite mhux infettiva		ċistite mhux infettiva
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>			
Komuni ħafna	għeja, astenja, edima*, deni	għeja, astenja, deni	għeja, astenja, edima*, deni
Komuni	mard jixbah lill- influenza, tkexkix ta' bard	edima*, mard jixbah lill- influenza, tkexkix ta' bard	mard jixbah lill- influenza, tkexkix ta' bard
<b>Investigazzjonijiet</b>			
Komuni ħafna		żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase	żieda fil-lipase, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-kreatinina fid-demmm
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl- aspartate aminotransferase, żieda fl- alkaline phosphatase fid- demmm, iperkalċimja, żieda fil-bilirubina fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid- demmm	żieda fil-bilirubina fid- demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-kreatinina fid- demmm, iperkalċimija	żieda fl-amylase, żieda fil-bilirubina fid-demmm żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, iperkalċimija
Mhux komuni	żieda fl-amylase	żieda fl-amylase	

\*Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati f' Tabella 2 jistgħu ma jkunux attribwiti kompletament għal pembrolizumab wahdu iżda jista' jkun filhom kontribuzzjonijiet minn mard diġà eżistenti jew minn prodotti mediċinali oħra użati flimkien miegħu.

‡Abbażi ta' mistoqsija standard li tinkludi bradijarritmiji u takijarritmiji.

\*It-termini li ġejjin jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kondizzjoni mediċina aktar milli avveniment wahdu:

- reazzjoni marbuta mal-infużjoni (sensittività eċċessiva għall-mediċina, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilaktojd, sensittività eċċessiva, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva marbuta mal-infużjoni, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokin u marda tas-serum)
- sarkojdoži (sarkojdoži kutanja u sarkojdoži pulmonari)
- ipotirojdiżmu (miksoedima, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni u ipotirojdiżmu awtoimmuni)
- insuffiċjenza tal-glandoli adrenali (marda ta' Addison, insuffiċjenza adrenokortikali akuta u insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja)
- tirojdite (tirojdite awtoimmuni, tirojdite siekta, disturb tat-tirojde, tirojdite akuta u tirojdite medjata mill-immunità)
- ipertirojdiżmu (marda ta' Basedow)
- ipofisite (ipopitwitarizmu u ipofisite limfoċitika)
- dijabete mellitus tat-tip 1 (ketoaċidoži tad-dijabete)
- sindrome mijasteniku (myasthenia gravis, inkluż taħrix)
- enċefalite (enċefalite awtoimmuni u enċefalite mhux infettiva)
- sindrome ta' Guillain-Barré (newropatija aksonali u polinewropatija li tiddemajelinizza)
- mijelite (inkluż mijelite transversa)
- meningite aseptika (meningite u meningite mhux infettiva)
- uveite (korjoretinite, irite u iridoċiklite)
- mijokardite (mijokardite awtoimmuni)
- vaskulite (vaskulite tas-sistema nervuża ċentrali, aortite u arterite b'ċellula ġiganteska)
- pulmonite (marda tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite sistematizzanti, pulmonite medjata mis-sistema immuni, mard tal-pulmun medjat mis-sistema immuni u mard tal-pulmun awtoimmuni)
- uġiġh fl-addome (skumdità fl-addome, uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome u uġiġh fin-naha t'isfel tal-addome)
- kolite (kolite mikroskopika, enterokolite, enterokolite emorraġika, kolite awtoimmuni u enterokolite medjata mis-sistema immuni)
- gastrite (gastrite erożiva u gastrite emorraġika)
- pankreatite (pankreatite awtoimmuni, pankreatite akuta u pankatite medjata mis-sistema immuni)
- ulċerazzjoni gastrointestinali (ulċera gastrika u ulċera duwodenali)
- epatite (epatite awtoimmuni, epatite medjata mis-sistema immuni, hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina u epatite akuta)
- kolanġite li tisklerotizza (kolanġite medjata mis-sistema immuni)
- ħakk (urtikarja, urtikarja papulari u ħakk ġenitali)
- raxx (raxx b'eritema, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk, raxx bl-inafet u raxx ġenitali)
- reazzjonijiet severi fil-ġilda (raxx bil-qxur, pemfigus, u dawn li ġejjin ta' Grad  $\geq 3$ : vaskulite fil-ġilda, dermatite bulluża, dermatite bil-qxur, dermatite bil-qxur mifruxa, eritema multiforme, liken planus, liken planus fil-halq, pemfigojd, ħakk, ħakk fil-ġenitali, raxx, raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulopapulari, raxx bil-ħakk, raxx bl-inafet, nekrozi fl-ġilda u raxx tossiku li jidher f'daqqa fil-ġilda)
- vitiligo (telf tal-kulur tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda u ipopigmentazzjoni ta' tebqet l-ġhajn)
- keratoži likenuża (lichen planus u lichen sclerosus)
- uġiġh muskoluskelettriku (skonfort muskoluskelettriku, uġiġh fid-dahar, ebusija muskoluskelettrika, uġiġh muskoluskelettriku fis-sider u tortikollis)
- mijosite (mijalġja, mijopatija, mijosite li tinnekrotizza, polimijalġja rewmatika u rabdomijolisi)
- artrite (nefha fil-ġogi, poliartrite, effużjoni mill-ġogi, artrite awtoimmuni u artrite medjata mill-immunità)
- sinovite tal-għerq (infjammazzjoni tal-għerq, sinovite u uġiġh fl-għerq)
- nefrite (nefrite awtoimmuni, nefrite medjata mis-sistema immuni, nefrite tubulointerstizjali u insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, jew hsara akuta fil-kliewi b'evidenza ta' nefrite, sindrome nefrotiku, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranuża u glomerulonefrite akuta)
- edima (edima periferali, edima mifruxa, ammont eċċessiv ta' fluwidu, żamma ta' fluwidu, edima f'tebqet l-ġhajn u edima fix-xoffa, edima fil-wiċċ, edima lokalizzata u edima madwar l-ġhajnejn)

### Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċievew pembrolizumab b'erba' doži (2 mg/kg bw kull 3 ġimġhat, 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew

3 ġimġhat, jew 200 mg kull 3 ġimġhat) fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-linji gwida għall-immuniġġjar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

#### Reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4)

##### *Pulmonite medjata mis-sistema immuni*

Il-pulmonite seħhet fi 324 (4.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'143 (1.9%) pazjent, 81 (1.1%) pazjent, 19 (0.2%)-il pazjent u 9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' pulmonite kien 3.9 xhur (firxa: minn jumejn sa 27.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien li damet kien ta' 2.0 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 51.0+ xhur). Il-pulmonite seħhet aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti (8.1%) milli f'pazjenti li ma rċievwx radjazzjoni toraċika preċedenti (3.9%). Il-pulmonite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'131 (1.7%) pazjent. Il-pulmonite għaddiet f'196 pazjent, 6 minnhom b'konsegwenzi.

F'pazjenti b'NSCLC, pulmonite seħhet f'230 (6.1%), inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 f'103 (2.7%), 63 (1.7%), 17 (0.4%) u 10 (0.3%), rispettivament. F'pazjenti b'NSCLC avvanzata lokali jew metastatika, pulmonite seħhet f'8.9% bi storja ta' radjazzjoni toraċika preċedenti. F'pazjenti b'cHL, l-inciċenza ta' pulmonite (il-Gradi kollha) kellha firxa minn 5.2% sa 10.8% għall-pazjenti b'cHL f'KEYNOTE-087 (n=210) u KEYNOTE-204 (n=148), rispettivament.

##### *Kolite medjata mis-sistema immuni*

Kolite seħhet f'158 (2.1%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'49 (0.6%) pazjent, fi 82 (1.1%) pazjent u f'6 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' kolite kien 4.3 xhur (firxa: minn jumejn sa 24.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 1.1 xhur (firxa: minn jum 1 sa 45.2 xhur). Il-kolite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 48 (0.6%) pazjent. Il-kolite għaddiet f'132 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'CRC trattati b'pembrolizumab bhala monoterapija (n=153), l-inciċenza ta' kolite kienet 6.5% (il-Gradi kollha) b'2.0% ta' Grad 3 u 1.3% ta' Grad 4.

##### *Epatite medjata mis-sistema immuni*

Epatite seħhet fi 80 (1.0%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 12-il (0.2%) pazjent, f'55 (0.7%) pazjent u fi 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan ta' żmien għall-bidu ta' epatite kien 3.5 xhur (firxa: minn 8 ijiem sa 26.3 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 1.3 xhur (firxa: minn jum 1 sa 29.0+ xhur). L-epatite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f'37 (0.5%) pazjent. L-epatite għaddiet f'60 pazjent.

##### *Nefrite medjata mis-sistema immuni*

Nefrite seħhet f'37 (0.5%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 fi 11-il (0.1%) pazjent, f'19-il (0.2%) pazjent u f'2 (<0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab bhala monoterapija. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' nefrite kien 4.2 xhur (firxa: minn 12-il jum sa 21.4 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien ta' 3.3 xhur (firxa: minn 6 ijiem sa 28.2+ xhur). In-nefrite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 17-il (0.2%) pazjent. In-nefrite għaddiet f'25 pazjent, 5 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum (n=488), l-inciċenza ta' nefrite kienet ta' 1.4% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 u 0.4% ta' Grad 4.

##### *Endokrinopatiji medjata mis-sistema immuni*

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali seħhet f'74 (1.0%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3 jew 4 f'34 (0.4%), 31 (0.4%) u 4 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali kien 5.4 xhur (firxa: jum 1 sa 23.7 xhur). It-tul ta' żmien medjan ma ntlahaqx (firxa: 3 ijiem sa 40.1+ xhur). Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab fi 13-il (0.2%) pazjent. Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali għaddiet fi 28 pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi.

Ipofofite seħhet fi 52 (0.7%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2, 3, jew 4 f'23 (0.3%) pazjent, f'24 (0.3%) pazjent u f'pazjent wiehed (<0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab.

Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipofisite kien 5.9 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 17.7 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm damet kien 3.6 xhur (firxa: minn 3 jiem sa 48.1+ xhur). L-ipofisite wasslet għat-twaqqif ta' pembrolizumab f' 14-il (0.2%) pazjent. L-ipofisite għaddiet fi 23 pazjent, 8 minnhom b'konsegwenzi.

Ipertirojdiżmu seħħ fi 394 (5.2%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f' 108 (1.4%) pazjenti u f' 9 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' ipertirojdiżmu kien 1.4 xhur (firxa: minn jum 1 sa 23.2 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam kien 1.6 xhur (firxa: minn 4 ijiem sa 43.1+ xhur). L-ipertirojdiżmu wassal għat-twaqqif ta' pembrolizumab f' 4 (0.1%) pazjenti. L-ipertirojdiżmu għadda fi 326 (82.7%) pazjent, 11 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipertirojdiżmu kienet 11.0%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

Ipotirojdiżmu seħħ f' 939 (12.3%) pazjent, inkluż każijiet ta' Grad 2 jew 3 f' 687 (9.0%) u 8 (0.1%) pazjenti, rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tal-ipotirojdiżmu kien 3.4 xhur (firxa: minn jum wiehed sa 25.9 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kemm dam ma ntlahaqx (firxa: minn jumejn sa 63.0+ xhur). L-ipotirojdiżmu wassal għat-twaqqif permanenti ta' pembrolizumab f' 6 (0.1%) pazjenti. L-ipotirojdiżmu għadda f' 216-il (23.0%) pazjent, 16 minnhom b'konsegwenzi. F'pazjenti b'cHL (n=389) l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 17%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'HNSCC ittrattati b'pembrolizumab bhala monoterapija (n=909), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 16.1% (il-Gradi kollha) b'0.3% ta' Grad 3. F'pazjenti b'HNSCC ittrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum u 5-FU (n=276), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 15.2%, li kollha kemm huma kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti trattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib (n=1 456), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 46.2% (il-Gradi kollha) b'0.8% ta' Grad 3 jew 4. F'pazjenti b'melanoma, NSCLC u RCC trattati b'monoterapija b'pembrolizumab fl-ambjent ta' trattament addizzjonali (n=2 060), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet 18.5%, li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' Grad 1 jew 2.

#### *Reazzjonijiet avversi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni*

Reazzjonijiet severi fil-ġilda medjati mis-sistema immuni seħħew f' 130 (1.7%) pazjent, inklużi każijiet ta' Grad 2, 3, 4 jew 5 fi 11-il (0.1%) pazjent, f' 103 (1.3%) pazjenti u f' pazjent wiehed (< 0.1%), rispettivament, li kienu qed jirċievu pembrolizumab. Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' reazzjonijiet severi fil-ġilda kien ta' 2.8 xhur (firxa: minn jumejn sa 25.5 xhur). Il-medjan tat-tul ta' żmien kien ta' 1.9 xhur (firxa: minn jum 1 sa 47.1+ xhur). Reazzjonijiet severi fil-ġilda wasslu għal twaqqif ta' pembrolizumab fi 18-il (0.2%) pazjent. Reazzjonijiet severi fil-ġilda fiequ fi 95 pazjent, 2 minnhom b'konsegwenzi.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN, xi whud minnhom b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Komplikazzjonijiet ta' HSCT alloġenejku f'cHL*

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-013 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 6 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u pazjent 1 irrapporta GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. Żewġ pazjenti kellhom VOD epatika, li waħda minnhom kienet fatali. Pazjent wiehed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mit-32 pazjent f'KEYNOTE-087 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 16-il pazjent irrappurtaw GVHD akuta u 7 pazjenti rrappurtaw GVHD kronika, li tnejn minnhom kienu fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. L-ebda pazjent ma kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

Mill-14-il pazjent f'KEYNOTE-204 li għaddew għal HSCT alloġenejku wara trattament b'pembrolizumab, 8 pazjenti rrappurtaw GVHD akuta u 3 pazjenti irrappurtaw GVHD kronika, li l-ebda waħda minnhom ma' kienet fatali. L-ebda pazjent ma kellu VOD epatika. Pazjent wiehed kellu sindrom ta' *engraftment* wara t-trapjant.

### Livell għoli ta' enzimi tal-fwied meta pembrolizumab jingħata flimkien ma' axitinib f'RCC

Fi studju kliniku ta' pazjenti b'RCC li ma kinux ġew ittrattati qabel li kienu qed jirċievu pembrolizumab flimkien ma' axitinib, ġiet osservata inċidenzi oġhla minn dik mistennija ta' żidiet fl-ALT (20%) u fl-AST (13%) ta' Gradi 3 u 4. Il-medjan taż-żmien għall-bidu taż-żieda fl-ALT kien ta' 2.3 xhur (firxa: 7 ijiem sa 19.8 xhur). F'pazjenti b'ALT  $\geq 3$  darbiet aktar mill-ULN (Gradi 2-4, n=116), l-ALT irkupra għal Gradi 0-1 f'94%. Disgħa u hamsin fil-mija tal-pazjenti b'żieda fl-ALT irċiew kortikosteroidi sistemici. Mill-pazjenti li rkupraw, 92 (84%) reġgħu ngħataw monoterapija b'pembrolizumab (3%) jew b'axitinib (31%) jew bit-tnejn li huma (50%). Minn dawn il-pazjenti, 55% ma reġax kellhom ALT > 3 darbiet aktar mill-ULN, u minn dawk il-pazjenti li reġa' kellhom ALT > 3 darbiet aktar mill-ULN, kollha kemm huma rkupraw. Ma kien hemm l-ebda avvenimenti epatici ta' Grad 5.

### Anormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' pembrolizumab, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 9.4% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 7.4% għal tnaqqis fis-sodium, 5.8% għal tnaqqis fl-emoglobina, 5.3% għal tnaqqis fil-phosphate, 5.3% għal żieda fil-glucose, 3.3% għal żieda fl-ALT, 3.1% għal żieda fl-AST, 2.6% għal żieda fil-alkaline phosphatase, 2.3% għal tnaqqis fil-potassium, 2.1% għal żieda fil-potassium, 1.9% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.8% għal tnaqqis fil-plejtlits, 1.8% għal żieda fil-calcium, 1.7% għal żieda fil-bilirubin, 1.5% għal tnaqqis fil-kalcju, 1.4% għal tnaqqis fl-albumina, 1.3% għal żieda fil-kreatinina, 1.2% għal tnaqqis fil-glucose, 0.8% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 0.7% għal żieda fil-magnesium, 0.5% għal żieda fis-sodium, 0.4% għal żieda fl-emoglobina, u 0.2% għal tnaqqis fil-magnesium.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 39.9% għal tnaqqis fin-newtrofili, 25.5% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 23.3% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 20.8% għal tnaqqis fl-emoglobina, 13.7% għal tnaqqis fil-plejtlits, 10.4% għal tnaqqis fis-sodium, 7.7% għal tnaqqis fil-potassium, 7.3% għal tnaqqis fil-phosphate, 5.7% għal żieda fl-ALT, 5.5% għal żieda fil-glucose, 5.3% għal żieda fl-AST, 3.6% għal żieda fil-bilirubin, 3.5% għal tnaqqis fil-calcium, 3.4% għal żieda fil-potassium, 3.1% għal żieda fil-kreatinina, 2.8% għal żieda fil-alkaline phosphatase, 2.6% għal tnaqqis fl-albumina, 1.7% għal żieda fil-calcium, 1.0% għal tnaqqis fil-glucose, 0.5% għal żieda fis-sodium u 0.1% għal żieda fl-emoglobina.

F'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 23.0% għal żieda fil-lipase (ma tkejjilx f'pazjenti trattati b'pembrolizumab u axitinib), 12.0% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 11.4% għal tnaqqis fis-sodium, 11.2% għal żieda fl-amylase, 11.2% għal żieda fit-trigliceridi, 10.4% għal żieda fl-ALT, 8.9% għal żieda fl-AST, 7.8% għal żieda fil-glucose, 6.8% għal tnaqqis fil-phosphate, 6.1% għal tnaqqis fil-potassium, 5.1% għal żieda fil-potassium, 4.5% għal żieda fil-kolesterol, 4.4% għal żieda fil-kreatinina, 4.2% għal tnaqqis fl-emoglobina, 4.0% għal tnaqqis fil-magnesium, 3.5% għal tnaqqis fin-newtrofili, 3.1% għal żieda fil-alkaline phosphatase, 3.0% għal tnaqqis fil-platelets, 2.8% għal żieda fil-bilirubin, 2.2% għal tnaqqis fil-calcium, 1.7% għal tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-dem, 1.6% għal żieda fil-magnesium, 1.5% għal żieda fl-INR tal-prothrombin, 1.4% għal tnaqqis fil-glucose, 1.2% għal tnaqqis fl-albumina, 1.2% għal żieda fil-calcium, 0.4% għal żieda fis-sodium, u 0.1% għal żieda fl-emoglobina.

### Immunogeniċità

Fi studji klinici f'pazjenti ttrattati b'pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull tliet ġimgħat, 200 mg kull tliet ġimgħat, jew 10 mg/kg bw kull ġimgħat jew tliet ġimgħat bhala monoterapija, 36 (1.8%) pazjent minn 2 034 pazjent li setgħu jiġu evalwati kellhom riżultat pożittiv għat-test ta' antikorpi għal pembrolizumab li jfjggu minhabba t-trattament, li minnhom 9 (0.4%) pazjenti kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw kontra pembrolizumab. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' bidla fil-profil farmakokinetiku jew ta' sigurtà bl-iżvilupp tal-antikorp li jintrabat jew li jinnewtralizza kontra pembrolizumab.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' pembrolizumab bhala monoterapija giet evalwata f' 161 pazjent pedjatriku b'età minn 9 xhur sa 17-il sena b'melanoma avvanzata, limfoma jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avvanzati, li rkadew jew ma rrispondewx għat-trattament bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat fl-istudju ta' Fażi I/II KEYNOTE-051. Il-poplazzjoni b'cHL (n=22) kienet tinkludi pazjenti b'età minn 11 sa 17-il sena. Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriki b'mod ġenerali kien simili għal dak li deher f'adulti ttrattati b'pembrolizumab. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrapportati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriki) kienu deni (33%), rimettar (30%), uġiġħ ta' ras (26%), uġiġħ fl-addome (22%), anemija (21%) sogħla (21%) u stitikezza (20%). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għall-monoterapija kienu ta' Gradi 1 jew 2 fil-qawwa tagħhom. Sitta u sebghin (47.2%) pazjent kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Gradi 3 sa 5 li minnhom 5 (3.1%) pazjenti kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar li wasslet għall-mewt. Il-frekwenzi huma bbazati fuq ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina kollha li ġew rrapportati, irrISPettivament mill-istima tal-kawża tal-investigatur. *Data* dwar sigurtà fit-tul għal pembrolizumab f'adolexxenti b'melanoma ta' Stadju IIB, IIC u III trattati fl-ambjent ta' trattament addizzjonali mhijiex disponibbli bhalissa.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'pembrolizumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għadhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbada trattament xieraq għas-sintomi.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' PD-1/PDL-1 (Proteina ta' mewt programmata taċ-ċellula 1/ligand ta' mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

KEYTRUDA huwa antikorp monoklonali umanizzat li jintrabat mar-riċettur ta' mewt iprogrammata taċ-ċellula 1 (PD-1 - *programmed cell death-1*) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-*ligands* PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regulatur negattiv tal-attività taċ-ċellula T li ntweri li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni taċ-ċellula T. KEYTRUDA jżid il-qawwa tar-risponsi taċ-ċellula T, inkluż risponsi kontra t-tumur, billi jimblokka PD-1 milli jintrabat ma' PD-L1 u PD-L2, li huma espressi f'ċelluli li jipprezentaw l-antigen u jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur.

L-effett antiangiogeniku ta' lenvatinib (multi-TKI) flimkien mal-effett stimulatorju tas-sistema immuni ta' pembrolizumab (anti-PD-1) iwassal għal mikroambjent ta' tumur b'attivazzjoni akbar ta' ċelluli T biex jgħin sabiex tingheleb reżistenza primarja u akkwizita għal immunoterapija u tista' ttejjeb ir-risponsi tat-tumur meta mqabbla ma' kull wieħed miż-żewġ trattamenti waħedhom. F'mudelli ta' ġrieden qabel l-istudji kliniċi, inibituri ta' PD-1 flimkien ma' TKI urew attività mtejba kontra t-tumur meta mqabbla ma' kwalunkwe waħda mis-sustanzi użata waħedha.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Doži ta' pembrolizumab ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 10 mg/kg bw kull ġimgħat ġew evalwati fl-istudji kliniċi ta' melanoma jew ta' NSCLC li kienet giet ittrattata qabel. Abbaži ta' mudellar u simulazzjoni tar-relazzjonijiet bejn id-doża/l-esponiment għall-effikaċja u



s-sigurtà ta' pembrolizumab, ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti b' mod kliniku fl-effikaċja jew fis-sigurtà fost id-doġi ta' 200 mg kull 3 ġimgħat, 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat, u 400 mg kull 6 ġimgħat (ara sezzjoni 4.2).

### Melanoma

#### KEYNOTE-006: Studju kkontrollat f'pazjenti b' melanoma li qatt ma kienu ħadu trattament b' ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-006, studju b' ħafna ċentri, ikkontrollat, ta' Fażi III fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' melanoma avvanzata f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu ipilimumab. Il-pazjenti ntagħzlu b' mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn (n=279) jew kull 3 ġimgħat (n=277) jew ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=278). Il-pazjenti b' melanoma bil-mutazzjoni V600E ta' BRAF ma kinux jeħtieġu li jkunu ngħataw terapija ta' inibizzjoni għal BRAF qabel.

Il-pazjenti ġew ittrattati b' pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti stabbli b' mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm il-progressjoni tal-marda giet ikkonfermata. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sal-Ġimgħa 48, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Mit-834 pazjent, 60% kienu rġiel, 44% kellhom  $\geq 65$  sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 18-89]) u 98% kienu bojod. Hamsa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom stadju M1c, 9% kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ, 66% ma kienu ħadu l-ebda terapija qabel u 34% kienu ħadu terapija waħda qabel. Wieħed u tletin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 69% kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 32% kellhom livell għoli ta' LDH. Mutazzjonijiet BRAF kienu rrappurtati fi 302 (36%) pazjenti. Fost pazjenti b' tumuri b' mutazzjoni BRAF, 139 (46%) kienu ttrattati b' inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS - *progression free survival*; kif stmat permezz tar-reviżjoni tal-Analiżi Integrata ta' Radjoloġija u Onkoloġija [IRO - *Integrated Radiology and Oncology Assessment*] bl-użu tal-Kriterji ta' Valutazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi [RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*], verżjoni 1.1) u sopravivenza totali (OS - *overall survival*). Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 3 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin tal-effikaċja f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b' ipilimumab qabel fl-analiżi finali li saret wara minimu ta' 21 xahar ta' segwitu. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbazi tal-analiżi finali qed jintwerew f'Figuri 1 u 2.

**Tabella 3: Rizultati ta' effikacija f'KEYNOTE-006**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 gimghat n=277</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull gimaghtejn n=279</b>	<b>Ipilimumab 3 mg/kg bw kull 3 gimghat n=278</b>
<b>OS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	Ma ntlaħaqx (24, NA)	Ma ntlaħaqx (22, NA)	16 (14, 22)
<b>PFS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
<b>L-ahjar rispons ogġettiv</b>			
ORR % (CI ta' 95%)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Rispons shih	13%	12%	5%
Rispons parzjali	23%	25%	8%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>‡</sup></b>			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlaħaqx (2.0, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.8, 22.8+)	Ma ntlaħaqx (1.1+, 23.8+)
% li għadu għaddej wara 18-il xahar	68% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

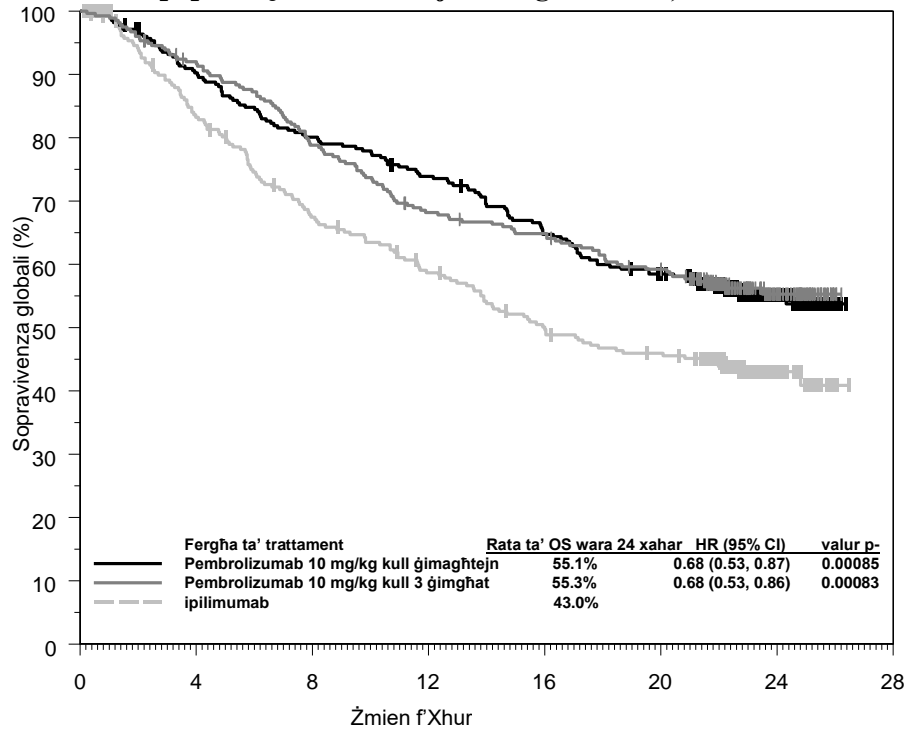
† Abbaži tat-test log rank stratifikat

‡ Abbaži ta' pazjenti bl-ahjar rispons ogġettiv bhala rispons shih jew parzjali ikkonfermat

§ Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

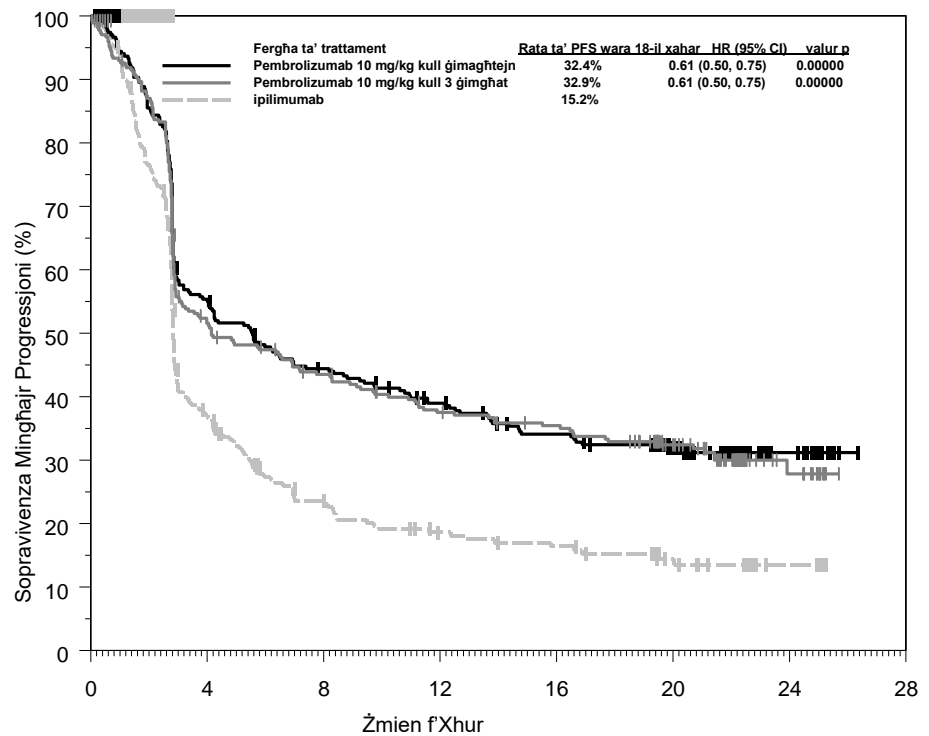
NA = mhux disponibbli (not available)

**Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimgħat:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

**Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f' KEYNOTE-006 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimgħat:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Studju kkontrollat f'pazjenti b'melanoma li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-002, studju b'hafna ċentri, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollat għat-trattament ta' melanoma avvanzata f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel u jekk pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur ta' BRAF jew MEK. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 (n=180) jew 10 mg/kg bw (n=181) kull 3 ġimghat jew kimoterapija (n=179; inkluż dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel, jew carboplatin+paclitaxel). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew dawk li kienu qed jirċievu immunosoppressjoni; kriterji oħra ta' esklużjoni kienu storja ta' reazzjonijiet avversi severi jew ta' periklu għall-ħajja medjati mis-sistema immuni minn trattament b'ipilimumab, ddefinita bħala kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4 jew Grad 3 li tkun teħtieġ trattament b'kortikosteroidi (> 10 mg/jum prednisone jew doża ekwivalenti) għal aktar minn 12-il ġimgha; reazzjonijiet avversi ta' ≥Grad 2 li jkunu għadhom għaddejjin minn trattament preċedenti b'ipilimumab; sensitività eċċessiva severa preċedenti għal antikorpi monoklonali oħra; storja ta' pulmonite jew mard tal-interstizzju tal-pulmun; HIV, infezzjoni b'epatite B jew epatite C u Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm kienet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Stima tal-istat tat-tumur saret fit-12-il ġimgha, imbagħad kull 6 ġimghat sal-Ġimgha 48, segwita minn kull 12-il ġimgha minn hemm'il quddiem. Il-pazjenti fuq il-kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda identifikata b'mod indipendenti wara l-ewwel stima skedata tal-marda setgħu jaqilbu u jibdeu jirċievu 2 mg/kg bw jew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimghat b'tali mod li la l-investigatur u lanqas il-pazjent ma kienu jafu liema doża kienet qed tingħata.

Mill-540 pazjent, 61% kienu rġiel, 43% kellhom ≥65 sena (medjan tal-età kien 62 sena [firxa: minn 15-89]) u 98% kienu bojod. Tnejn u tmenin fil-mija kellhom l-stadju M1c, 73% kienu diġà ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemici għal melanoma avvanzata u 32% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Ħamsa u erbgħin fil-mija kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1, 40% kellhom LDH għoli u 23% kellhom tumur b'mutazzjoni BRAF.

Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja primarja kienu PFS kif stmat permezz tal-IRO bl-użu ta' RECIST, verżjoni 1.1 u OS. Il-miżuri tar-risultat tal-effikaċja sekondarja kienu l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons. Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-miżuri ewlenin ta' effikaċja fl-analiżi finali f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 3. Il-fergħat ta' pembrolizumab kienu t-tnejn superjuri għall-kimoterapija għal PFS, u ma kien hemm l-ebda differenza bejn id-doži ta' pembrolizumab. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li ma kinitx agġustata għall-effetti li jistgħu ifixxli wara li saret il-bidla minn trattament għal ieħor. Mill-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-fergħa ta' kimoterapija, 55% qalbu fuq u sussegwentement irċievew trattament b'pembrolizumab.

**Tabella 4: Rizultati ta' effikacija f'KEYNOTE-002**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat n=180</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat n=181</b>	<b>Kimoterapija  n=179</b>
<b>PFS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
<b>OS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valur p <sup>†</sup>	0.1173	0.0106 <sup>‡</sup>	---
Medjan f'xhur (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
<b>L-aħjar rispons oġġettiv</b>			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Rispons shih	3%	7%	0%
Rispons parzjali	19%	20%	5%
<b>Tul taż-żmien tar-rispons<sup>§</sup></b>			
Medjan f'xhur (firxa)	22.8 (1.4+, 25.3+)	Ma ntlahaqx (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% li għadu għaddej wara 12-il xahar	73% ¶	79% ¶	0% ¶

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

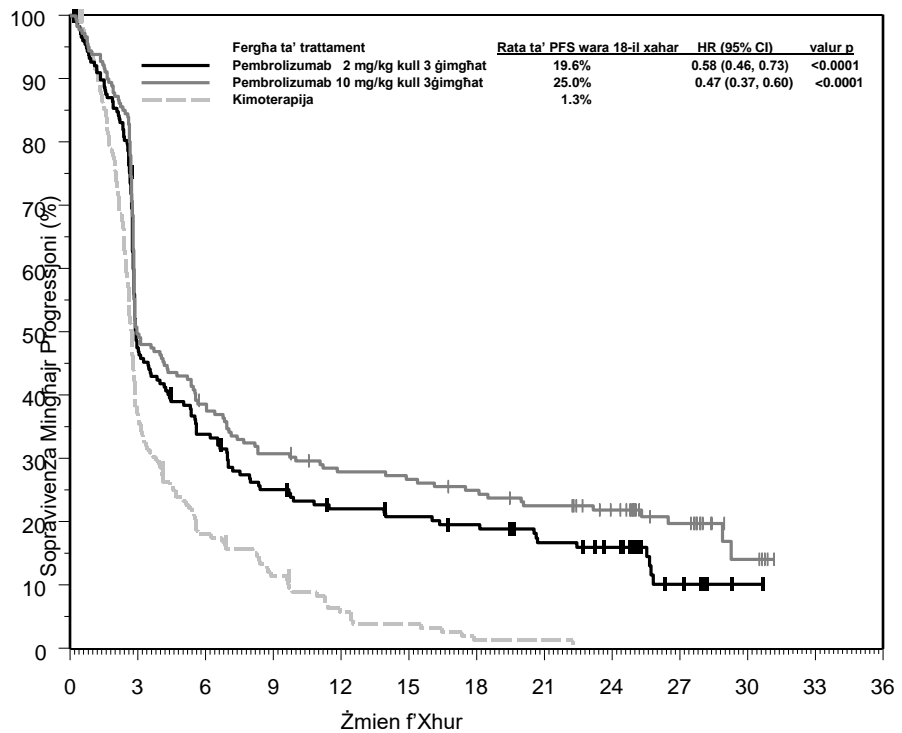
† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multiplicità

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons shih jew parzjali ikkonfermat mill-analizi finali

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-002 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg kull 3 ġimgħat:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg kull 3 ġimgħat:	181	69	48	42	30	5	0						
Kimoterapija:	179	31	9	2	1	0	0						

**KEYNOTE-001: Studju f'pazjenti b'melanoma li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab f'pazjenti b'melanoma avvanzata ġew investigati wkoll fi studju mhux ikkontrollat, KEYNOTE-001, fejn kemm l-investigatur kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża. L-effikaċja giet iwwalutata għal 276 pazjent minn żewġ koorti ddefiniti minn qabel, wieħed li kien jinkludi pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel (u jekk kienu pożittivi għall-mutazzjoni V600 ta' BRAF, b'inibitur BRAF jew MEK) u l-ieħor li kien jinkludi pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti li kienu stabbli b'mod kliniku li kellhom xhieda għadha fil-bidu ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jixbhu lil dawk ta' KEYNOTE-002.

Mid-89 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li kienu ttrattati b'ipilimumab qabel, 53% kienu rġiel, 33% kellhom età ta' ≥65 sena u l-medjan tal-età kien 59 sena (firxa: minn 18-88). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief tnejn. Erbgħa u tmenin fil-mija kellhom l-istadju M1c u 8% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Sebghin fil-mija kienu ħadu mill-inqas żewġ terapiji sistemici preċedenti għal melanoma avvanzata u 35% tal-pazjenti kienu ħadu tlieta jew aktar. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu rrapportati fi 13% tal-popolazzjoni tal-istudju. Il-pazjenti kollha b'tumori bil-mutazzjoni BRAF kienu ġew ittrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Mill-51 pazjent li kienu qed jirċievu 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab li qatt ma kienu ħadu trattament b'ipilimumab qabel, 63% kienu rġiel, 35% kellhom età ta' ≥65 sena u l-medjan tal-età kien 60 sena (firxa: minn 35-80). Il-pazjenti kollha kienu bojod ħlief wieħed. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom l-istadju M1c u 2% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Ħamsa u erbgħin fil-mija ma kienu ħadu l-ebda terapiji għal melanoma avvanzata qabel. Il-mutazzjonijiet BRAF kienu

rrappurtati f' 20 (39%) pazjent. Fost il-pazjenti b'tumuri b' mutazzjoni BRAF, 10 (50%) kienu ġew ttrattati b'inibitur ta' BRAF qabel.

Il-miżura tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn reviżjoni indipendenti bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu r-rata ta' kontroll tal-marda (DCR - *disease control rate*; inkluż rispons sħiħ, rispons parzjali u mard stabbli), tul taż-żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons tat-tumur ġie stmat f'intervalli ta' 12-il ġimgha. Tabella 5 tagħti l-miżuri ewlenin ta' effikaċja fil-qosor f'pazjenti li kienu jew ma kinux ġew ittrattati b'ipilimumab qabel, li rċewew pembrolizumab bid-doża ta' 2 mg/kg bw abbażi ta' żmien minimu ta' segwitu ta' 30 xahar għall-pazjenti kollha.

**Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-001**

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat f'pazjenti li kienu ġew trattati b'ipilimumab qabel n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament b'ipilimumab qabel n=51
<b>L-Ahjar Rispons Oġġettiv* permezz ta' IRO<sup>†</sup></b>		
ORR % (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Rispons sħiħ	7%	12%
Rispons parzjali	19%	24%
Rata ta' kontroll tal-marda % <sup>‡</sup>	48%	49%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>§</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% għadu għaddej wara 24 xahar <sup>¶</sup>	75%	71%
<b>PFS</b>		
Medjan f'xhur (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar	34%	38%
<b>OS</b>		
Medjan f'xhur (95% CI)	18.9 (11, mhux disponibbli)	28.0 (14, mhux disponibbli)
Rata ta' OS wara 24 xahar	44%	56%

\* Jinkludi pazjenti minghajr mard li jista' jitkejjel, permezz ta' radjologija indipendenti, fil-linja bażi

<sup>†</sup> IRO = Stima radjologika u ta' onkologista integrata bl-użu ta' RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Ibbażata fuq l-ahjar rispons ta' mard stabbli jew ahjar

<sup>§</sup> Ibbażat fuq pazjenti b'rispons ikkonfermat permezz ta' reviżjoni indipendenti, li beda mid-data li fiha r-rispons ġie ddokumentat għall-ewwel darba; n= 23 għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel; n=18 għal pazjenti li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab qabel

<sup>¶</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

Ir-riżultati għal pazjenti li kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=84) qabel u dawk li qatt ma kienu ġew ittrattati b'ipilimumab (n=52) li rċewew 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimghat kienu jixbhju dawk li deheru f'pazjenti li rċewew 2 mg/kg bw ta' pembrolizumab kull 3 ġimghat.

#### *Analizi ta' sottopopolazzjoni*

##### L-istat ta' mutazzjoni BRAF f'melanoma

Bħala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=414; 77%) jew b' mutazzjoni fi BRAF li hađu trattament għal BRAF qabel (n=126; 23%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

**Tabella 6: Rizutati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f'KEYNOTE-002**

Skop finali	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=136)	Kimoterapija (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat (n=44)	Kimoterapija (n=42)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.50 (0.39, 0.66)	---	0.79 (0.50, 1.25)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.78 (0.58, 1.04)	---	1.07 (0.64, 1.78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bħala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp ta' KEYNOTE-006 f'pazjenti bit-tip BRAF li jinstab fin-natura (n=525; 63%), bil-mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF (n=163; 20%) u bil-mutazzjoni fi BRAF bi trattament għal BRAF qabel (n=139; 17%) kif miġbura fil-qosor f'Tabella 7.

**Tabella 7: Rizultati ta' effikaċja skont l-istat ta' mutazzjoni BRAF f' KEYNOTE-006**

Skop finali	BRAF tat-tip li jinstab fin-natura		Mutazzjoni fi BRAF mingħajr trattament preċedenti għal BRAF		Mutazzjoni fi BRAF bi trattament preċedenti għal BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħat jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħat jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimgħat jew 3 ġimgħat (għabra ta' data)	Ipilimumab (n=52)
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	---	0.52 (0.35, 0.78)	---	0.76 (0.51, 1.14)	---
Proporzjon ta' periklu għal 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%

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox



### L-istat ta' PD-L1 f' melanoma

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-002 f' pazjenti li kienu pozittivi għal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1 f'  $\geq 1\%$  tač-ċelluli tat-tumur u ċ-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbla mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur – puntegg MEL) vs. negattivi għal PD-L1. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata b' mod retrospettiv permezz ta' assaġġ immunoistokimiku (IHC) bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1. Fost il-pazjenti li setgħu jiġu vvalutati għal espressjoni ta' PD-L1 (79%), 69% (n=294) kienu pozittivi għal PD-L1 u 31% (n=134) kienu negattivi għal PD-L1. Tabella 8 tiġbor fil-qosor ir-rizultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

**Tabella 8: Rizultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f' KEYNOTE-002**

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Kimoterapija
	<b>pozittivi għal PD-L1</b>		<b>negattivi għal PD-L1</b>	
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.55 (0.40, 0.76)	---	0.81 (0.50, 1.31)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.90 (0.63, 1.28)	---	1.18 (0.70, 1.99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

Bhala parti mill-analizi finali saret analizi ta' sottogrupp minn KEYNOTE-006 f' pazjenti li kienu pozittivi għal PD-L1 (n=671; 80%) vs. negattivi għal PD-L1 (n=150; 18%). Fost il-pazjenti li setgħu jiġu vvalutati għal espressjoni ta' PD-L1 (98%), 82% kienu pozittivi għal PD-L1 u 18% kienu negattivi għal PD-L1. Tabella 9 tiġbor fil-qosor ir-rizultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1.

**Tabella 9: Ir-rizultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f' KEYNOTE-006**

Skop finali	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat (ġabra ta' data)	Ipilimumab
	<b>pozittivi għal PD-L1</b>		<b>negattivi għal PD-L1</b>	
Proporzjon ta' periklu għal PFS* (95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	---	0.87 (0.58, 1.30)	---
Proporzjon ta' periklu għal OS* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	---	0.76 (0.48, 1.19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' ipilimumab) abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

### Melanoma fl-ġhajnejn

F'20 individwu b' melanoma fl-ġhajnejn li ġew inklużi f' KEYNOTE-001, ma ġew irrappurtati l-ebda risponsi oġġettivi; marda stabbli giet irrappurtata f' 6 pazjenti.

### KEYNOTE-716: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b' melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b' operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet evalwata f' KEYNOTE-716, studju b' hafna ċentri, b' għażla arbitrara, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f' pazjenti b' melanoma ta' Stadju IIB jew IIC mneħħija b' operazzjoni. Total ta' 976 pazjent intgħażlu b' mod arbitrariju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimghat (jew id-doża pedjatrika [età ta' 12 sa 17-il sena] ta' 2 mg/kg minn ġol-vini [sa massimu ta' 200 mg] kull tliet ġimghat) (n=487) jew placebo (n=489), sa sena jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrara kienet stratifikata bl-istadju T ta' 8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer,

AJCC). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieg immunosoppressjoni jew melanoma fil-mukuża jew fl-għajn ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievew terapija preċedenti għal melanoma hlief operazzjoni ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull sitt xhur mill-għażla arbitrarja sar-4<sup>a</sup> sena, imbagħad darba fis-sena 5 mill-għażla arbitrarja jew sakemm kien hemm rikorrenza, skont liema minnhom seħhet l-ewwel.

Fost id-976 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: medjan tal-eṭà ta' 61 sena (firxa: 16-87; 39% b'eṭà ta' 65 sena jew aktar; 2 pazjenti adolexxenti [wieħed/waħda f'kull grupp ta' trattament]); 60% irġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (93%) u 1 (7%). Erba' u sittin fil-mija kellhom Stadju IIB u 35% kellhom Stadju IIC.

Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, recurrence-free survival) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha, fejn RFS kien definit bhala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbegħda) jew mewt, skont liema seħhet l-ewwel. Il-kejl tar-riżultati sekondarji kienu sopravivenza mingħajr metastasi imbegħda (DMFS, distant metastasis-free survival) u OS fil-popolazzjoni kollha. OS ma kienx stmat b'mod formali fiż-żmien ta' din l-analiżi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'RFS (HR 0.65; 95% CI 0.46, 0.92; valur p = 0.00658) għal pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Riżultati rrappurtati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal RFS b'segwitu medjan ta' 20.5 xhur huma mqassra f'Tabella 10. Riżultati aġġornati ta' RFS b'segwitu medjan ta' 38.5 xhar kienu konsistenti mal-analiżi finali għal pazjenti RFS magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo (HR 0.62; 95% CI 0.49, 0.79) (ara Figura 4). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fid-DMFS (HR 0.64; 95% CI 0.47, 0.88; Valur p = 0.00292) għall-pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel wara medjan ta' segwitu ta' 26.9 xhar. Ir-riżultati rrappurtati mill-analiżi finali speċifikata minn qabel għal DMFS wara żmien medjan ta' segwitu ta' 38.5 xhar huma mqassra f'Tabella 10 u Figura 5.

**Tabella 10: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-716**

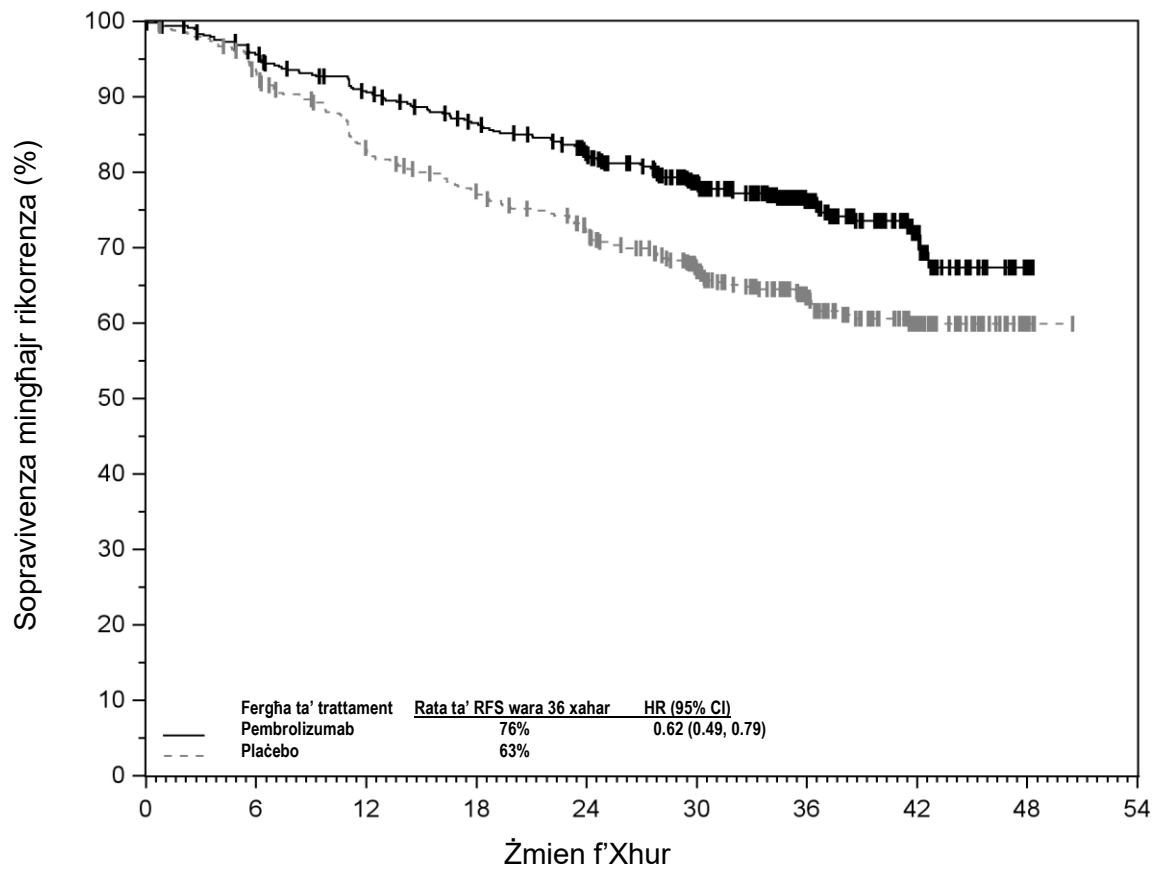
Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=487	Plaċebo  n=489
<b>RFS</b>		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	72 (15%)	115 (24%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (29.9, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.61 (0.45, 0.82)	
Valur p (log-rank stratifikat) <sup>†</sup>	0.00046	
<b>DMFS</b>		
Numru ta' pazjenti (%) b'avveniment	74 (15.2%)	119 (24.3%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.59 (0.44, 0.79)	

\* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

<sup>†</sup> Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont l-istadju T tat-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt Amerikan dwar il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer, AJCC).

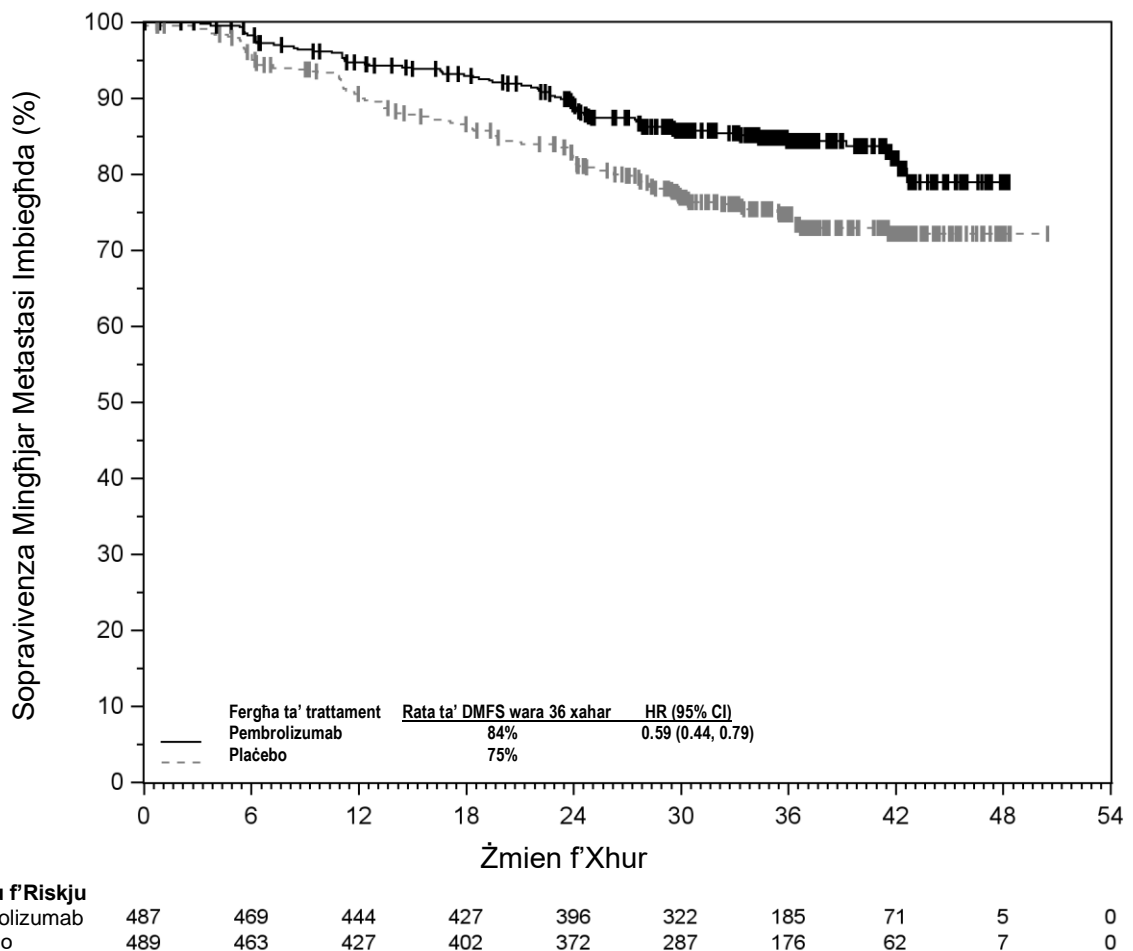
NR (*not reached*) = ma ntlahaqx

**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr rikorrenza skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

**Figura 5: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr metastasi imbiegħda skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-716 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



**KEYNOTE-054: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'melanoma ta' Stadju III mnehħija kompletament b'operazzjoni**

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet ivvalutata f'KEYNOTE-054, studju arbitrarju, b'hafna centri kkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'melanoma fl-istadju IIIA (> 1 mm ta' metastasi fl-għoqiedi tal-limfa), IIIB jew IIIC mnehħija kompletament b'operazzjoni. Total ta' 1 019-il pazjent adult intaġġlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull tliet ġimgħat (n=514) jew placebo (n=505), sa sena sakemm il-marda fegġet mill-ġdid jew kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istadju (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi vs. IIIC ≥ 4 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u r-regġun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq, il-pajjiżi Ewropej, l-Awstralja u pajjiżi l-oħra kif innominati) tas-7<sup>a</sup> edizzjoni tal-AJCC. Il-pazjenti kellha tkun saritilhom dissezzjoni tal-għoqda tal-limfa, u jekk indikat, radjoterapija fi żmien 13-il ġimgħa qabel jinbenda t-trattament. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni jew b'melanoma fil-mukuża jew okulari ma kinux eliġibbli. Pazjenti li rċievew terapija preċedenti għal melanoma hliet operazzjoni jew interferon għal melanomi primarji hoxnin mingħajr xhieda ta' involviment tal-għoqiedi tal-limfa ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgħa wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sentejn, imbagħad kull 6 xhur mis-snin 3 sa 5, u imbagħad kull sena.

Fost l-1 019-il pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 54 sena (25% kellhom 65 sena jew aktar); 62% kienu rġiel; u PS ta' ECOG ta' 0 (94%) u 1 (6%). Sittax fil-mija kellhom stadju IIIA; 46% kellhom stadju IIIB; 18% kellhom stadju IIIC (1-3 għoqiedi tal-limfa pożittivi) u 20% kellhom stadju IIIC ( $\geq 4$  għoqiedi tal-limfa pożittivi); 50% kienu pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600 u 44% kellhom BRAF li jinsab fin-natura. L-espressjoni ta' PD-L1 giet ittestjata retrospettivament permezz ta' assaġġ IHC bl-antikorp 22C3 kontra PD-L1; 84% tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għal PD-L1 (espressjoni ta' PD-L1  $f \geq 1\%$  tat-tumur u tač-ċelluli immuni assoċjati mat-tumur mqabbla mač-ċelluli vijabbli kollha tat-tumur). L-istess sistema ta' punteġġ intużat għal melanoma metastatika (punteġġ MEL).

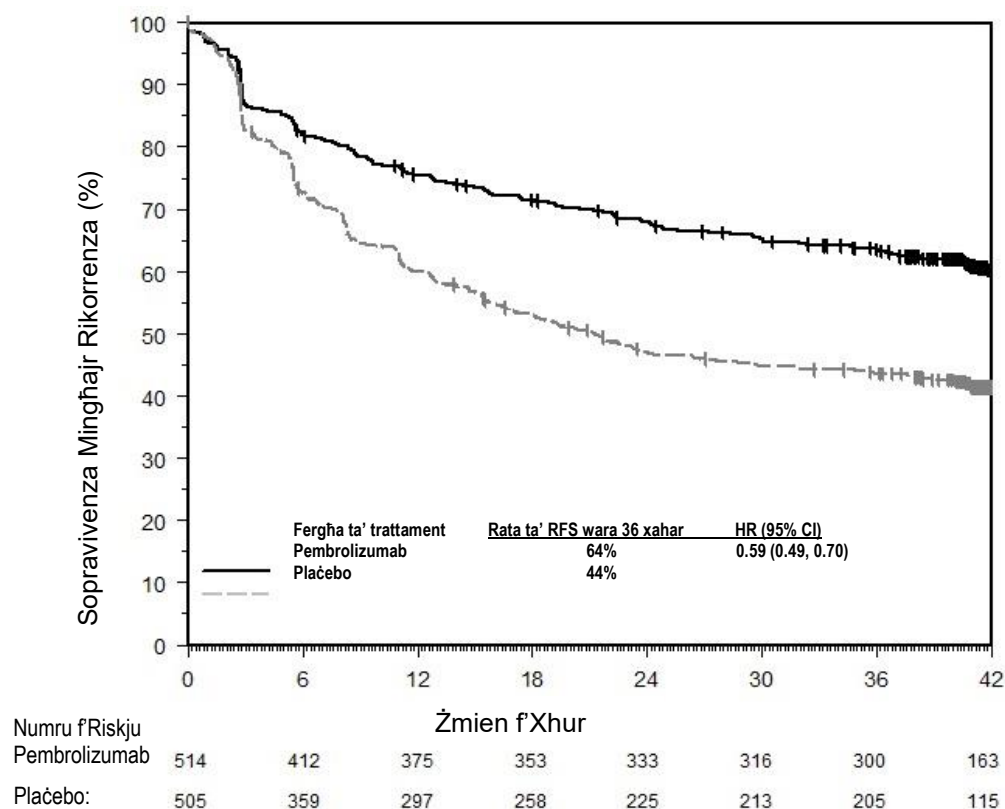
Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu s-sopravivenza mingħajr rikorrenza RFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni kollha u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1, fejn RFS kien iddefinit bhala ž-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastasi lokali, reġjonali jew imbegħda) jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu DMFS u OS fil-popolazzjoni shiħa u fil-popolazzjoni b'tumuri pożittivi għal PD-L1. L-OS ma giex stmat b'mod formali fiż-żmien ta' dawn l-analizi. Fil-bidu l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-RFS (HR 0.57; 98.4% CI 0.43, 0.74; Valur  $p < 0.0001$ ) għall-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo fl-analizi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Riżultati aġġornati ta' effikaċja b'segwitu medjan ta' 45.5 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11 u Figuri 6 u 7.

**Tabella 11: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-054**

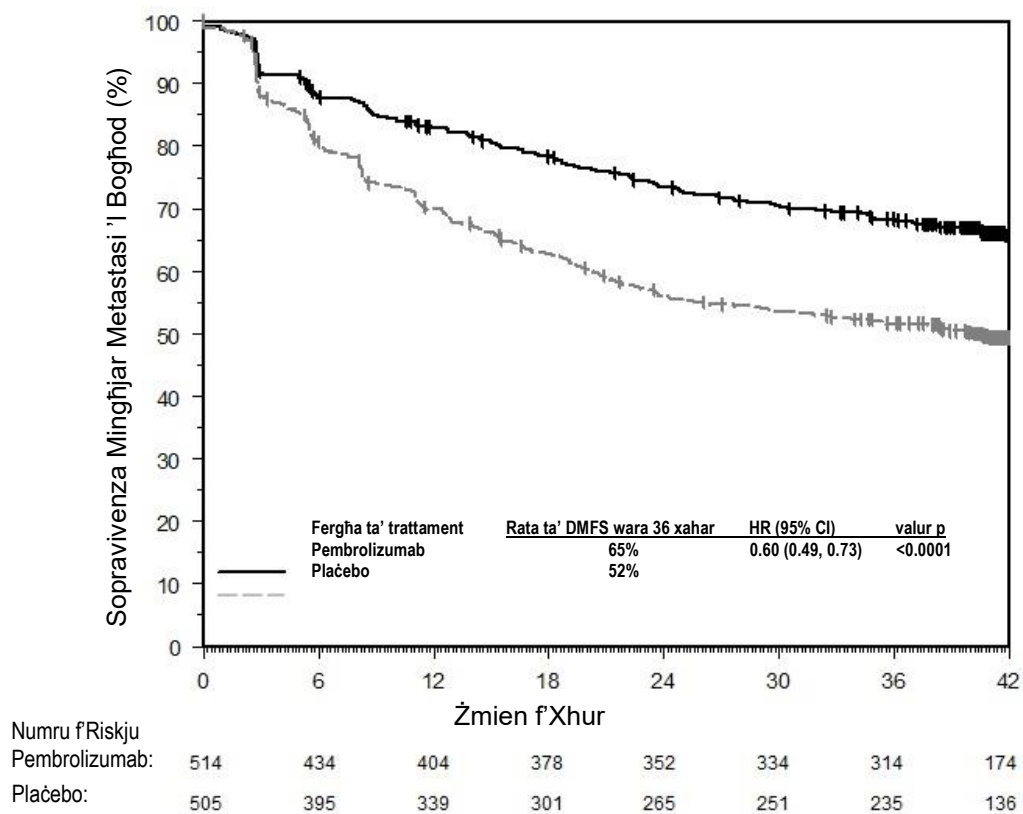
<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=514</b>	<b>Plaċebo  n=505</b>
<b>RFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	203 (40%)	288 (57%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	21.4 (16.3, 27.0)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.59 (0.49, 0.70)	
<b>DMFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	173 (34%)	245 (49%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	40.0 (27.7, NR)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valur p (log-rank stratifikat)	< 0.0001	

\* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox  
NR (not reached) = Ma ntlahaqx

**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr rikorrenza skont il-fergha tat-ttrattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi ttratata)**



**Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr metastasi 'l bogħod skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-054 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi ttratata)**



Il-benefiċċju ta' RFS u DMFS intwera b' mod konsistenti għas-sottogruppi kollha, inkluż espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, stat tal-mutazzjoni BRAF, u l-istadju tal-marda (bl-użu tas-7<sup>a</sup> edizzjoni ta' AJCC). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti meta ġew klassifikati mill-ġdid f' analiżi post-hoc skont is-sistema ta' stadji attwali tat-8<sup>n</sup> edizzjoni ta' AJCC.

### NSCLC

#### KEYNOTE-671: Studju kkontrollat għat-trattament addizzjonali mogħti qabel u addizzjonali ta' pazjenti b'NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu, mogħti bhala trattament mogħti qabel u li tkompla bhala monoterapija bhala trattament addizzjonali, ġiet investigata f' KEYNOTE-671, studju b' hafna ċentri, b' għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità kienu pazjenti b'NSCLC li tista' titneħħa b'operazzjoni li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel u li qegħdin f' riskju għoli (Stadju II, IIIA, jew IIIB (N2) tat-8<sup>n</sup> edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDx™ ta' PD-L1. L-ittestjar għall-aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi jew fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b' riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi Stadju II - IIIB (N2) skont is-sistema ta' stadji tat-8<sup>n</sup> edizzjoni: daqs tat-tumur > 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li jinwadew strutturi toraċiċi (jinwadew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali b' tumor > 4 cm; jew tumuri > 4 cm li jikkawżaw atelettasi li toħloq ostaklu li testendi sal-ilu; jew tumuri b' nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bhala l-kanċer tal-pulmun primarju.

Jekk indikat, il-pazjenti rċievew terapija b' radjazzjoni addizzjonali qabel pembrolizumab jew il-placebo li ngħataw b' mod addizzjonali. Pazjenti b' mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont l-istadju (II vs. III), l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS ≥ 50% or < 50%), l-istologija (skwamuża vs. mhux skwamuża), u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant).

Il-pazjenti ntagħzlu b' mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Fergħa ta' Trattament A: pembrolizumab mogħti bhala trattament addizzjonali minn qabel b' doża ta' 200 mg f' Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> u jew pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> f' Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> f' Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, pembrolizumab 200 mg ingħata kull 3 ġimġhat sa 13-il ċiklu.
- Fergħa ta' Trattament B: placebo mogħti bhala trattament addizzjonali minn qabel f' Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> u jew pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> f' Jum 1 jew gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> f' Jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, il-placebo ngħata kull 3 ġimġhat sa 13-il ċiklu.

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw permezz ta' infużjoni fil-vini. It-trattament b' pembrolizumab jew il-placebo tkompla sat-tmiem tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faži ta' trattament addizzjonali, progressjoni tal-marda għal dawk li ma saritilhomx operazzjoni jew kellhom tneħħija mhux kompluta u dahlu fil-faži ta' trattament addizzjonali, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, Ġimġha 7, u Ġimġha 13 fil-faži ta' trattament addizzjonali mogħti qabel, u fi żmien 4 ġimġhat qabel il-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali. Wara l-bidu tal-faži ta' trattament addizzjonali, l-istima tal-istat tat-tumur saret kull 16-il ġimġha sat-tmiem ta' Sena 3, u mbaġhad kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem.

Il-miżuri tar-riżultati primarji tal-effikaċja kienu OS u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, *disease-free survival*) stmata mill-investigatur.

Il-miżuri tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu rata sħiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, *pathological complete response*) u rispons patoloġiku maġġuri (mPR, *major pathological response*) kif evalwat minn revizjoni fl-ghama tal-patoloġija indipendenti (BIPR, *blinded independent pathology review*).

Total ta' 797 pazjent f'KEYNOTE-671 intaġħzlu b'mod arbitrarju: 397 pazjent għall-fergħa ta' pembrolizumab u 400 għall-fergħa tal-plaċebo. Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 26 sa 83); 45% b'età ta' 65 sena jew aktar; 71% irġiel, 61% Bojod, 31% Asjatiċi; u 2% Suwed. Tlieta u sittin fil-mija u 37% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 30% kellhom marda ta' Stadju II u 70% kellhom marda ta' Stadju III; 33% kellhom TPS  $\geq$  50% u 67% kellhom TPS  $<$  50%; 43% kellhom tumuri b'istoloġija skwamuża u 57% kellhom tumuri b'istoloġija mhux skwamuża; 31% kienu mir-reġjun tal-Asja tal-Lvant. Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR u f'66% l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tlieta fil-mija tal-pazjenti kellhom translokazzjoni ta' ALK u f'68% l-istat tat-translokazzjoni ta' ALK ma kienx magħruf.

Wieħed u tmenin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu kellhom operazzjoni definittiva meta mqabbla ma' 76% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija li fiha l-platinu.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS, EFS, pCR u mPR għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. F'analizi interim speċifikata minn qabel (bi żmien medjan ta' segwitu ta' 21.4 xahar (firxa: 0.4 sa 50.6 xahar)) l-EFS HR kien 0.58 (95% CI: 0.46, 0.72;  $p < 0.0001$ ) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit minn monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-plaċebo flimkien mal-kimoterapija li fiha l-platinu segwit mill-plaċebo waħdu. Fiż-żmien ta' din l-analizi, ir-riżultati tal-OS ma kinux maturi.

Tabella 12 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja f'analizi interim speċifikata minn qabel fi żmien medjan ta' segwitu ta' 29.8 xahar (firxa: 0.4 sa 62.0 xahar). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u EFS qed jintwerew f'Figuri 8 u 9.



**Tabella 12: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-671**

Punt finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija/ Pembrolizumab n=397	Plaċebo mal-kimoterapija/ Plaċebo n=400
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	110 (28%)	144 (36%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valur p‡	0.00517	
<b>EFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	174 (44%)	248 (62%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	47.2 (32.9, NR)	18.3 (14.8, 22.1)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.59 (0.48, 0.72)	

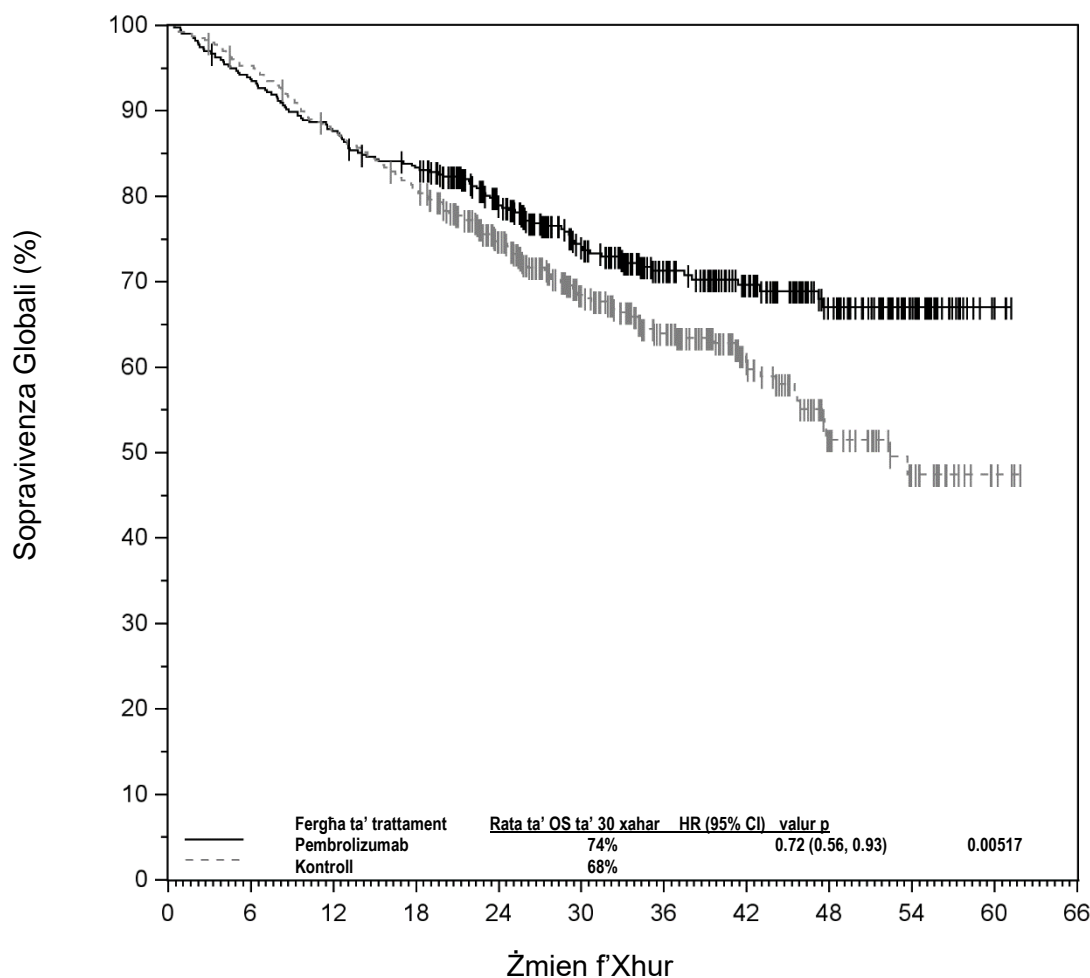
\* Abbaži tal-istimi Kaplan-Meier

† Abbaži tal-mudell ta' rigressjoni Cox bit-trattament b'hala kovarjant stratifikat skont l-istadju, l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-istologija, u r-reġjun ġeografiku

‡ Abbaži tat-test log-rank stratifikat

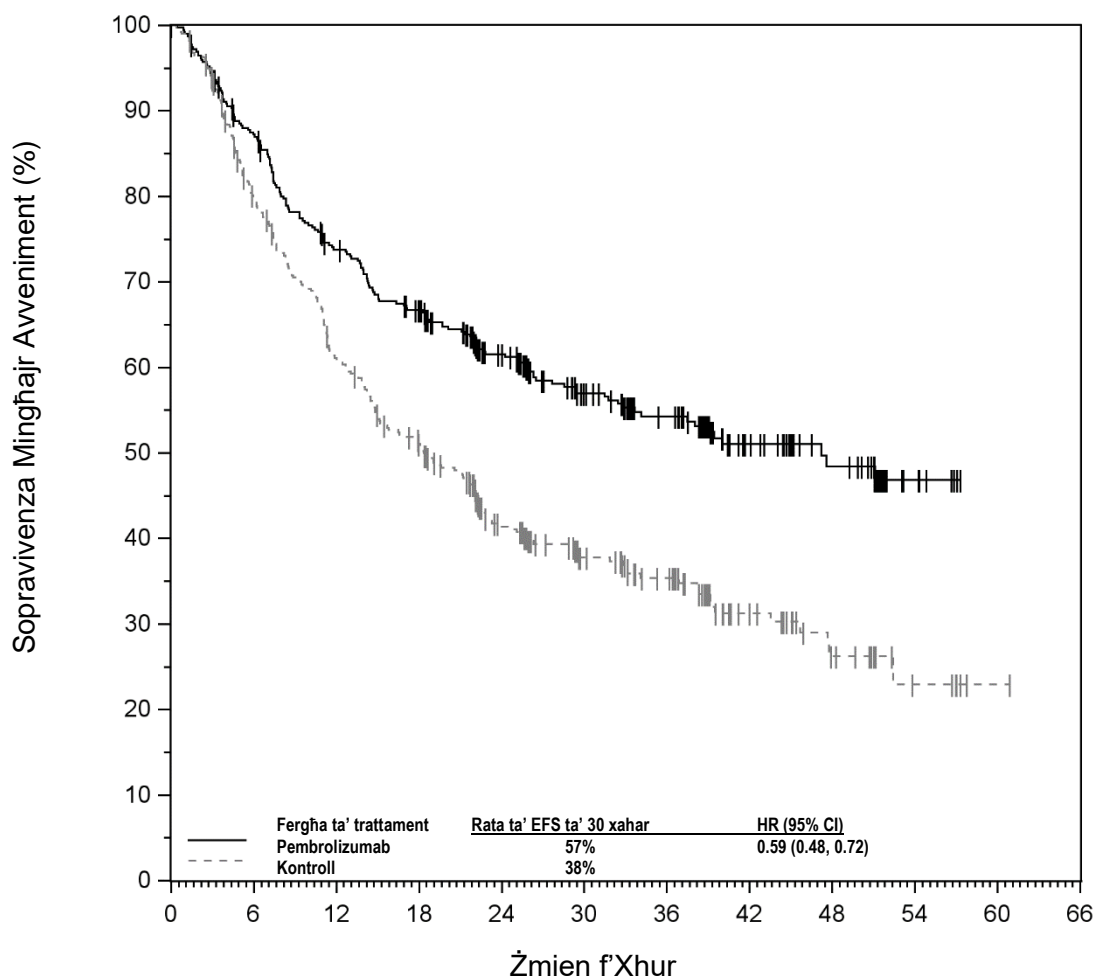
NR = ma ntlahaqx

**Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Risku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Kontroll	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

**Figura 9: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr avveniment skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-671 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Kontroll	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0

Saret analiżi esploratorja post-hoc ta' sottogrupp f'KEYNOTE-671 f'pazjenti li kellhom PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (fergħa ta' pembrolizumab [n=132; 33%] vs fergħa tal-plaċebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (fergħa ta' pembrolizumab [n=127; 32%] vs fergħa tal-plaċebo [n=115; 29%]) u TPS < 1% (fergħa ta' pembrolizumab [n=138; 35%] vs fergħa tal-plaċebo [n=151; 38%]). L-EFS HR kien 0.48 (95% CI: 0.33, 0.71) f'pazjenti b'TPS  $\geq 50\%$ , 0.52 (95% CI: 0.36, 0.73) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.75 (95% CI: 0.56, 1.01) f'pazjenti b'TPS < 1%. L-OS HR kien 0.55 (95% CI: 0.33, 0.92) f'pazjenti b'TPS  $\geq 50\%$ , 0.69 (95% CI: 0.44, 1.07) f'pazjenti b'TPS = 1 - 49% u 0.91 (95% CI: 0.63, 1.32) f'pazjenti b'TPS < 1%.

**KEYNOTE-091: Studju kkontrollat bi plaċebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'NSCLC mnehħija b'operazzjoni**

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-091, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi plaċebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu n-natura tal-istudju u liema sustanza kienet qed tintuża f'pazjenti b'NSCLC li qegħdin f'riskju għoli (stadju IB [T2a  $\geq 4$  cm], II jew IIIA tas-7<sup>a</sup> edizzjoni tal-AJCC) ta' rikorrenza wara tneħħija kompluta b'operazzjoni, irriskjant mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, l-ebda terapija biradazzjoni neoawżiljarja minn qabel u/jew kimoterapija neoawżiljarja, u l-ebda terapija biradazzjoni awżiljarja minn qabel jew ipplanata għat-tumur malinn kurrenti. L-ittejtjar għall-

aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiċi/fatturi li jwasslu għall-kanċer ma kienx obligatorju għar-reġistrazzjoni.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi stadju IB [T2a  $\geq$  4 ċm], II jew IIIA skont is-sistema ta' stadji tas-7<sup>a</sup> edizzjoni: Daqs tat-tumur  $\geq$  4 ċm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma jew akkumpanjati minn stat N1 jew N2; jew tumuri li huma invażivi ta' strutturi toraċiċi (jinwadew direttament il-plewra parjetali, l-istruttura toraċika tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku ewlieni < 2 ċm distali għall-karina iżda mingħajr l-involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma' atelektasi jew pulmonite ostruttiva tal-pulmun sħiħ; jew tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala l-primarju. L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom stat N2 b'tumuri li jinvalu wkoll il-medjastinum, il-qalb, il-vini u l-arterji ewlenin, it-trakea, in-nerv konness mal-laringi rikorrenti, l-esofagu, il-ġisem vertebrali, il-karina, jew b'nodulu/i tat-tumur separat(i) f'lobu ipsilaterali differenti.

Il-pazjenti jaf ikunu rċiew jew ma rċiewx kimoterapija awżiljarja kif ġie rakkomandat mit-tabib tagħhom. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jehtiegu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċiew aktar minn 4 ċikli ta' kimoterapija awżiljarja ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istadju (IB vs. II vs. IIIA), il-kimoterapija awżiljarja (l-ebda kimoterapija awżiljarja vs. kimoterapija awżiljarja), l-istat ta' PD-L1 (TPS < 1% [negattiv] vs. TPS 1-49% vs. TPS  $\geq$  50%), u reġjun ġeografiku (l-Ewropa tal-Punent vs. l-Ewropa tal-Lvant vs. l-Asja vs. il-Kumplement tad-Dinja). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg (n=590) jew placebo (n=587) minn ġol-vini kull 3 ġimghat.

It-trattament kompli sar-rikorrenza tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, sat-tossicità mhux aċċettabbli, jew sa madwar sena (18-il doża). Il-pazjenti saritilhom immaġni kull 12-il ġimgha wara l-ewwel doża ta' pembrolizumab għall-ewwel sena, imbagħad kull 6 xhur għal snin 2 sa 3, u mbagħad kull sena sal-aħħar tal-ħames sena. Wara l-ħames sena, l-immaġni ssir skont l-istandard lokali tal-kura.

Mill-1 177 pazjent li ntgħażlu b'mod arbitrarju, 1 010 (86%) irċiew kimoterapija abbażi tal-platinum wara tneħħija kompluta b'operazzjoni. Fost dawn l-1 010 pazjent f'KEYNOTE-091, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 35 sa 84); 49% b'età ta' 65 sena jew aktar; 68% irġiel, 77% Bojod, 18% Asjatiċi, 86% persuni li kienu jew għadhom ipejpu. Wieħed u sittin fil-mija u 39% kellhom eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Tnax fil-mija kellhom mard ta' stadju IB (T2a  $\geq$  4 cm), 57% kellhom mard ta' stadju II, u 31% kellhom mard ta' stadju IIIA. Disgħa u tletin fil-mija kellhom tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS < 1% [negattiv], 33% kellhom TPS 1-49%, 28% kellhom TPS  $\geq$  50%. Sebgha fil-mija kellhom mutazzjonijiet ta' EGFR magħrufa, tmienja u tletin fil-mija ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR u f'sitta u ħamsin fil-mija l-istat tal-mutazzjoni ta' EGFR ma kienx magħruf. Tnejn u ħamsin fil-mija kienu mill-Ewropa tal-Punent, 20% kienu mill-Ewropa tal-Lvant, 17% mill-Asja, u 11% mill-Kumplement tad-Dinja.

Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza mingħajr mard (DFS) stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS  $\geq$  50%, fejn DFS kien iddefinit bħala ż-żmien bejn id-data tal-għażla arbitrarja u d-data tal-ewwel rikorrenza (rikorrenza lokali/reġjonali, metastasi imbiegħda), it-tieni tumur malinn, jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel. Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarja kienu DFS stmata mill-investigatur fil-popolazzjoni b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS  $\geq$  1%, u OS fil-popolazzjoni globali u fil-popolazzjonijiet b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'TPS  $\geq$  50% u TPS  $\geq$  1%.

L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS fil-popolazzjoni globali (HR = 0.76 [95% CI: 0.63, 0.91; p = 0.0014]) f'analizi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 32.4 xahar (firxa: 0.6 sa 68 xahar) għal pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa ta' pembrolizumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-fergħa tal-placebo.

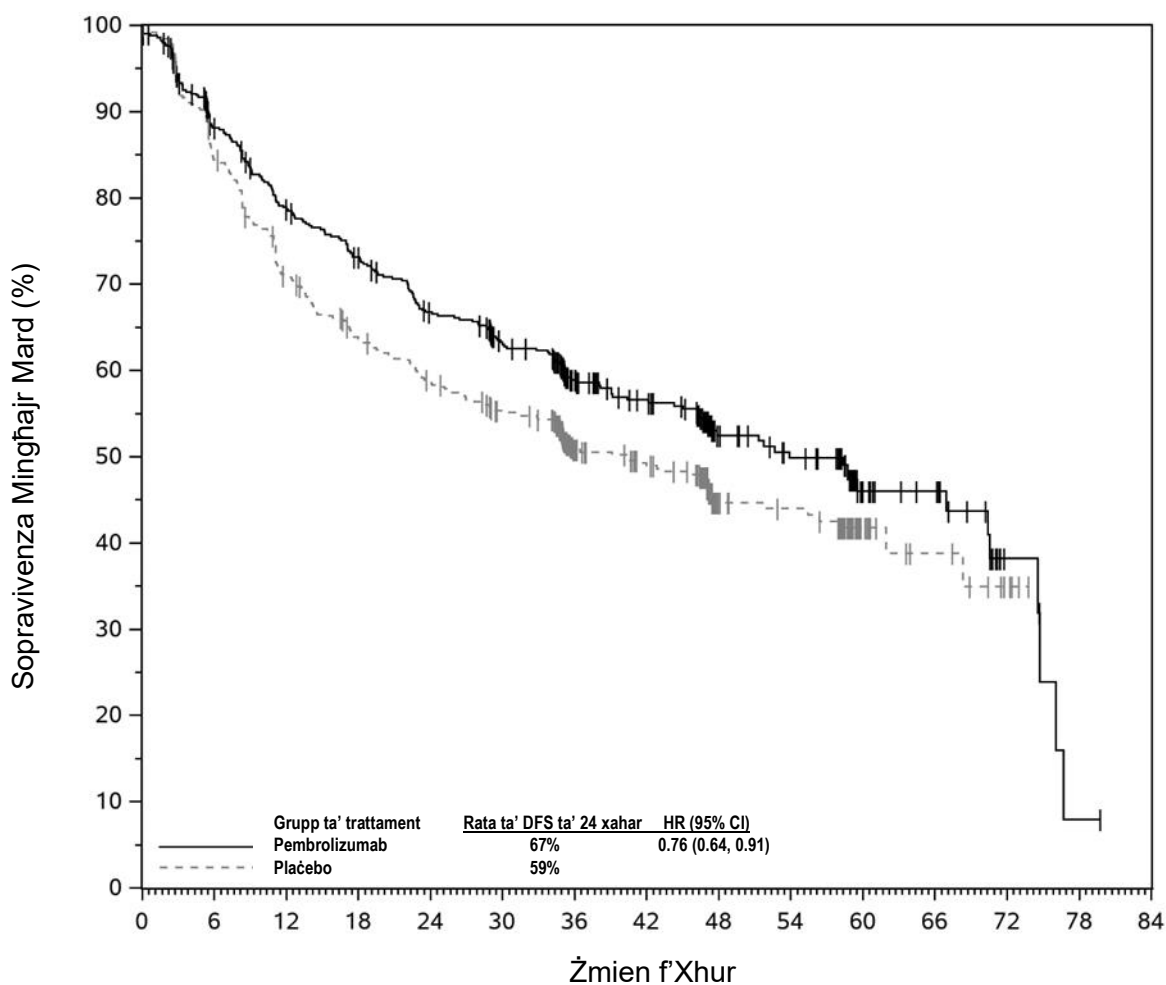
Tabella 13 u Figura 10 jiġbru fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja fl-analiżi finali għal DFS li saret fi żmien medjan ta' segwitu ta' 46.7 xahar (firxa: 0.6 sa 84.2). Fiż-żmien ta' din l-analiżi, ir-riżultati tal-OS ma kinux maturi bi 58% biss ta' avvenimenti tal-OS speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni globali. Analizi esploratorja tal-OS issuggeriet tendenza favur pembrolizumab meta mqabbla mal-plaċebo b'HR ta' 0.79 (95% CI: 0.62, 1.01) f'pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja.

**Tabella 13: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-091 għal pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=506</b>	<b>Plaċebo  n=504</b>
<b>DFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	225 (44%)	262 (52%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.76 (0.64, 0.91)	
Medjan f'xhur (95% CI)	53.8 (46.2, 70.4)	40.5 (32.9, 47.4)

\* Abbazi tal-mudell ta' rigressjoni multivarjat ta' Cox

**Figura 10: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajn mard skont il-fergha tat-ttrattament f'KEYNOTE-091 (ghal pazjenti li rċievew kimoterapija awżiljarja)**



Numru f'Riskju															
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: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li qatt ma kienu ttrattati qabel**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-024, studju kkontrollat, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ghat-ttrattament ta' NSCLC metastatika li qatt ma kienet ġiet ittrattata qabel. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta'  $\geq 50\%$  ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat (n=154) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jagħżel l-investigatur (n=151; inkluż pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-ttrattament seta' jitkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jiehu benefiċċju kliniku. Il-pazjenti minghajn progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 xahar. L-istudju eskluđa pazjenti b'aberrazzjonijiet ġenomiċi EGFR jew ALK tat-tumur; mard awtoimmuni li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-ttrattament; kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fis-26 ġimgħa ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat. Il-pazjenti fuq kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda li ġiet identifikata b'mod indipendenti setgħu jaqilbu u jirċievu pembrolizumab.

Fost it-305 pazjenti f'KEYNOTE-024, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 65 sena (54% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 82% Bojod, 15% Asjatiċi; u 35% u 65% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (18%) u mhux skwamuża (82%); M1 (99%); u metastasi fil-moħħ (9%).

Il-miżura tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet PFS kif stmat minn analiżi ċentrali indipendenti *blinded* (BICR - *blinded independent central review*) bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultat sekondarju tal-effikaċja kienu OS u ORR (kif stmati minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Tabella 14 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti tal-popolazzjoni kollha kemm hi bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intent to treat). Ir-riżultati ta' PFS u ORR huma rrapportati minn analiżi interim b'segwitu medjan ta' 11-il xahar. Ir-riżultati ta' OS huma rrapportati mill-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 25 xahar.

**Tabella 14: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-024**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=154</b>	<b>Kimoterapija  n=151</b>
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	116 (77%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valur p <sup>†</sup>	<0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	73 (47%)	96 (64%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.63 (0.47, 0.86)	
Valur p <sup>†</sup>	0.002	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	30 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR % (CI ta' 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Rispons sħiħ	4%	1%
Rispons parzjali	41%	27%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>‡</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 6 xhur	88% <sup>§</sup>	59% <sup>¶</sup>

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

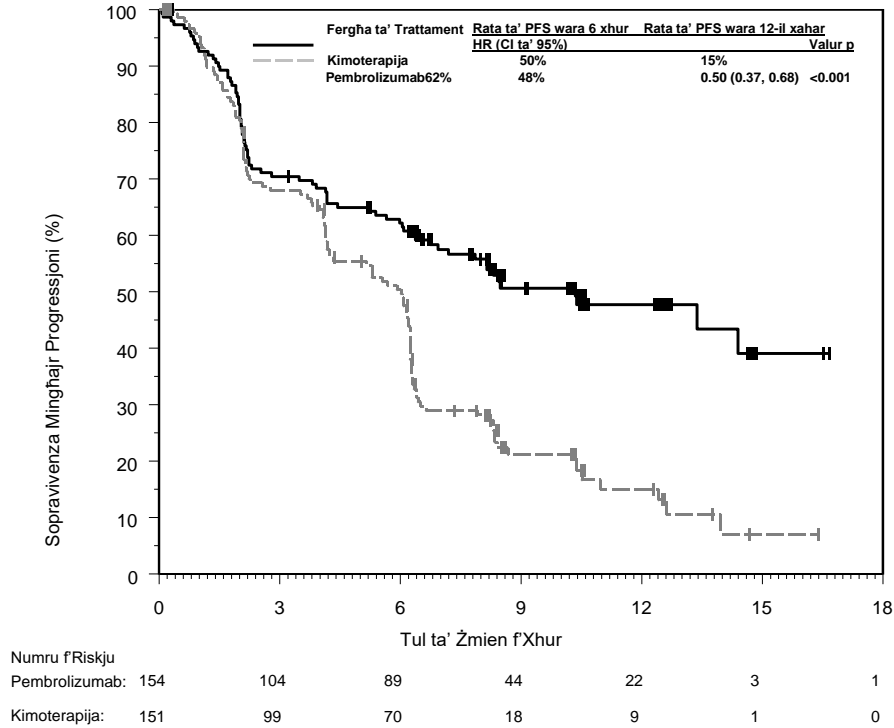
† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Abbażi ta' pazjenti bl-ahjar rispons oġġettiv bhala rispons sħiħ jew parzjali ikkonfermat

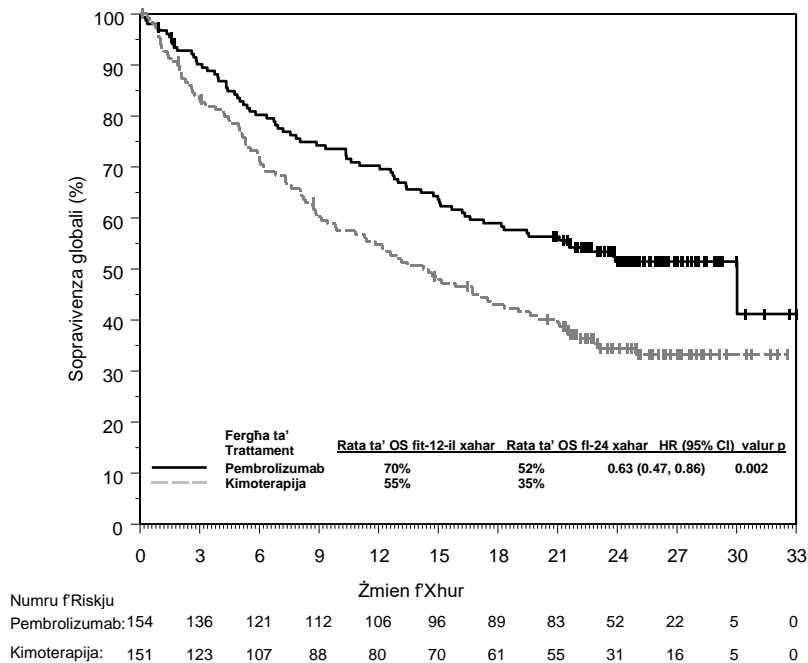
§ Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 43 pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar

¶ Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 16-il pazjent b'risponsi ta' 6 xhur jew aktar  
NA (*not available*) = mhux disponibbli

**Figura 11: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



**Figura 12: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa tat-trattament f'KEYNOTE-024 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



F'analisi ta' sottogrupp, kien osservat tnaqqis fil-benefiċċju ta' sopravivenza ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija f'numru żgħir ta' pazjenti li qatt ma kienu jpejpu; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jasal għall-ebda konkluzjonijiet minn din id-*data*.

**KEYNOTE-042: Prova kkontollata ta' pazjenti b'NSCLC li ma kinux ħadu trattament qabel**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati wkoll f'KEYNOTE-042, studju b'ħafna ċentri, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata lokali jew metastatika li ma kinitx ġiet trattata qabel. It-tifsila tal-istudju kient tixbah dik ta' KEYNOTE-024, ħlief li l-pazjent kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS  $\geq 1\%$  ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimghat (n=637) jew kimoterapija li fiha l-platinum li jgħażilha l-investigatur (n=637; inkluż pemetrexed+carboplatin jew paclitaxel+carboplatin. Pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża setgħu jirċievu manteniment b'pemetrexed.). Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimghat għall-ewwel 45 ġimgha, u kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem.

Fost l-1 274 pazjent f'KEYNOTE-042, 599 (47%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS  $\geq 50\%$  abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-599 pazjent kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 63 sena (45% b'età ta' 65 jew aktar); 69% irġiel; 63% Bojod u 32% Asjatiċi; 17% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1 f'31% u 69%, rispettivament. Il-karattereistiċi tal-marda kienu skwamuża (37%) u mhux skwamuża (63%); stadju IIIA (0.8%); stadju IIIB (9%); stadju IV (90%); u metastasi fil-moħħ trattata (6%).

Il-kejl tar-rizultat primarju ta' effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu PFS u ORR (kif smat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). L-istudju wera tiġib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS  $\geq 1\%$  li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija (HR 0.82; 95% CI 0.71, 0.93 fl-analiżi finali) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'TPS  $\geq 50\%$  li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Tabella 15 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja principali għall-popolazzjoni b'TPS  $\geq 50\%$  fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 15.4 xhur. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni b'TPS  $\geq 50\%$  abbażi tal-analiżi finali qed tintwera fil-Figura 13.

**Tabella 15: Rizultati ta' effikaċja (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ) f'KEYNOTE-042**

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=299	Kimoterapija  n=300
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	180 (60%)	220 (73%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.70 (0.58, 0.86)	
Valur p†	0.0003	
Medjan f'xhur (95% CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	238 (80%)	250 (83%)
Proporzjon ta' periklu * (95% CI)	0.84 (0.70, 1.01)	
Medjan f'xhur (95% CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR % (95% CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Rispons shih	1%	0.3%
Rispons parzjali	38%	32%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons‡</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
% b'tul ta' żmien ta' $\geq 18$ -il xahar	57%	34%

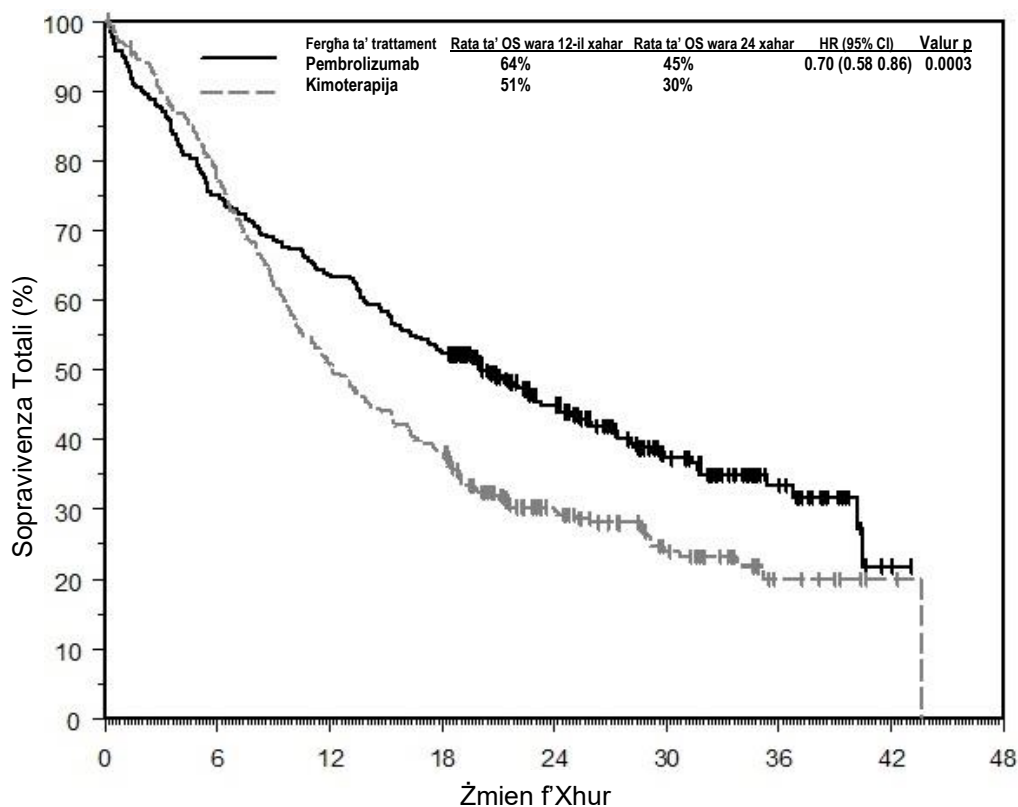
\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

† Abbażi tat-test log rank stratifikat

‡ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih jew parzjali ikkonfermat



**Figura 13: Kurva Kaplan-Meierghal sopravivenza totali skont il-fergħa ta' trattament f KEYNOTE-042 (pazjenti b'espresjoni ta' PD-L1 b'TPS ≥ 50%, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab:	299	224	190	157	94	50	21	1	0
Kimoterapija:	300	231	151	113	59	31	8	2	0

Ir-riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp espoloratorju post-hoc indikat tendenza lejn tnaqqis ta' benefiċċju ta' sopravivenza b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija, kemm matul l-ewwel 4 xhur kif ukoll matul it-tul ta' żmien kollu tat-trattament, f'pazjenti li qatt ma kienu pejpu, li kien aktar evidenti fis-sottogrupp ta' dawk li qatt ma pejpu b'istoloġija mhux skwamuża. Madankollu, minhabba n-natura espoloratorja tal-analiżi ta' dan is-sottogrupp, ma jistgħu jinstiltu l-ebda konklużjonijiet definittivi.

**KEYNOTE-189: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuża li ma jkunux hađu trattament qabel**

L-effikaċja ta' pembrolizumab mogħti flimkien ma' kimoterapija b'pemetrexed u platinum għet investigata fi studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, KEYNOTE-189. Il-kriterji l-aktar importanti għal eliġibiltà kienu NSCLC mhux skwamuża metastatika, l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal NSCLC metastatika, u l-ebda aberrazzjoni ġenomika EGFR jew ALK fit-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti ntaġħzlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu waħda mill-iskedi li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg ma' pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> u cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli segwiti minn pembrolizumab 200 mg u pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> fil-vini kull 3 ġimghat (n=410)
- Placebo ma' pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> u cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> jew carboplatin AUC 5 mg/mL/min fil-vini, skont l-għażla tal-investigatur, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli segwiti minn placebo u pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> fil-vini kull 3 ġimghat (n=206)

Trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda defnita minn RECIST 1.1 iddeterminata mill-investigatur, tossicità inaċċettabbli, jew sa massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jitkompla wara progressjoni tal-marda defnita minn RECIST permezz ta' BICR jew wara twaqqif ta' pemetrexed jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont kif kien iddeterminat mill-investigatur. Għall-pazjenti li lestew 24 xahar ta' terapija jew kellhom rispons shih, it-trattament b'pembrolizumab seta' jinbeda mill-ġdid għal progressjoni tal-marda u jingħata sa sena addizzjonali. L-istima tal-istat tat-tumur saret f'Ġimgħa 6 u Ġimgħa 12, segwit minn kull 9 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' kimoterapija li kellhom progressjoni tal-marda vverifikata b'mod indipendenti ġew offruti pembrolizumab bhala monoterpija.

Fost is-616-il pazjent f'KEYNOTE-189, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjan ta' 64 sena (49% kellhom 65 sena jew aktar); 59% irġiel; 94% Bojod u 3% Asjatiċi; 43% u 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 rispettivament; 31% kienu negattivi għal PD-L1 (TPS < 1%); u 18% kellhom metastasi fil-moħħ fil-linja bażi li kienet jew ma kinitx ġiet ittrattata.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS (kif stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-ripons, kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 16 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 14 u 15 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 18.8 xhur.

**Tabella 16: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-189\***

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=410</b>	<b>Plaċebo + Kimoterapija b'Pemetrexed + Platinum n=206</b>
<b>OS*</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	258 (63%)	163 (79%)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.56 (0.46, 0.69)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	22.0 (19.5, 24.5)	10.6 (8.7, 13.6)
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	337 (82%)	197 (96%)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.49 (0.41, 0.59)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.00001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	9.0 (8.1, 10.4)	4.9 (4.7, 5.5)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>		
ORR <sup>§</sup> % (CI ta' 95%)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Rispons shiħ	1.2%	0.5%
Rispons parzjali	47%	19%
Valur p <sup>¶</sup>	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	12.5 (1.1+, 34.9+)	7.1 (2.4, 27.8+)
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar <sup>#</sup>	53%	27%

\* Total ta' 113-il pazjent (57%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċivew inibitur checkpoint bhala terapija sussegwenti

<sup>†</sup> Abbaži tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

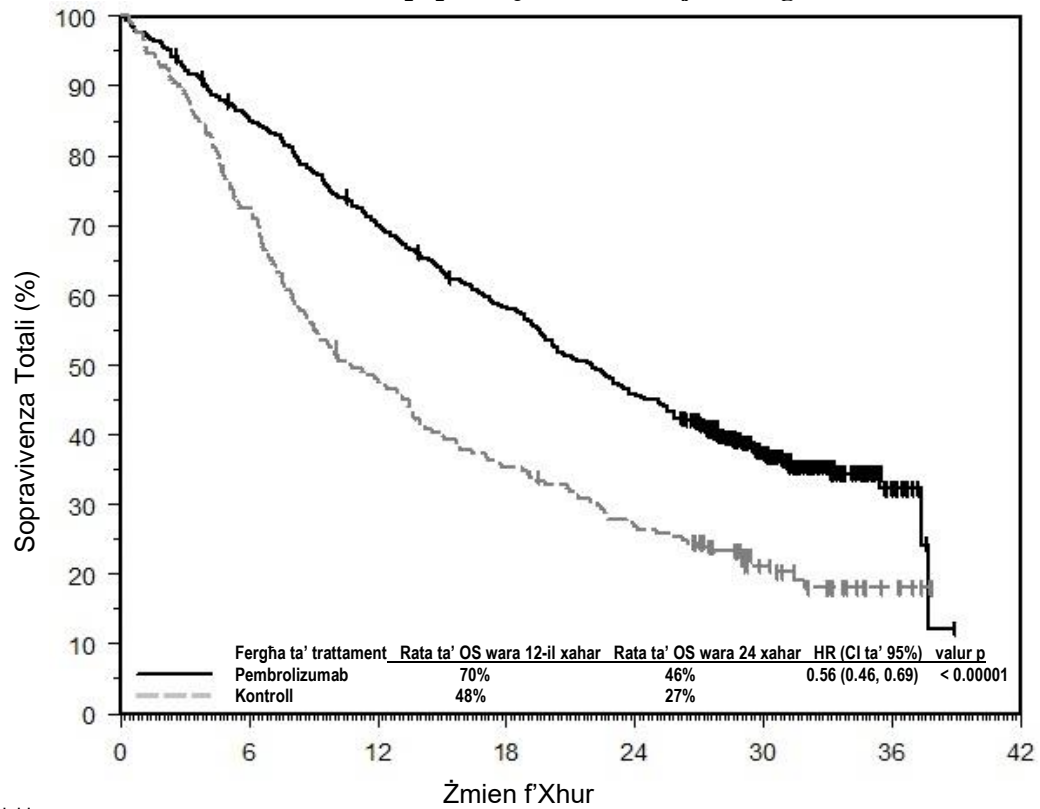
<sup>‡</sup> Abbaži tat-test Log-rank stratifikat

<sup>§</sup> Abbaži ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shiħ jew parzjali ikkonfermat

<sup>¶</sup> Abbaži tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat mill-istat ta' PD-L1, kimoterapija bil-platinum u l-istat tat-tipjip

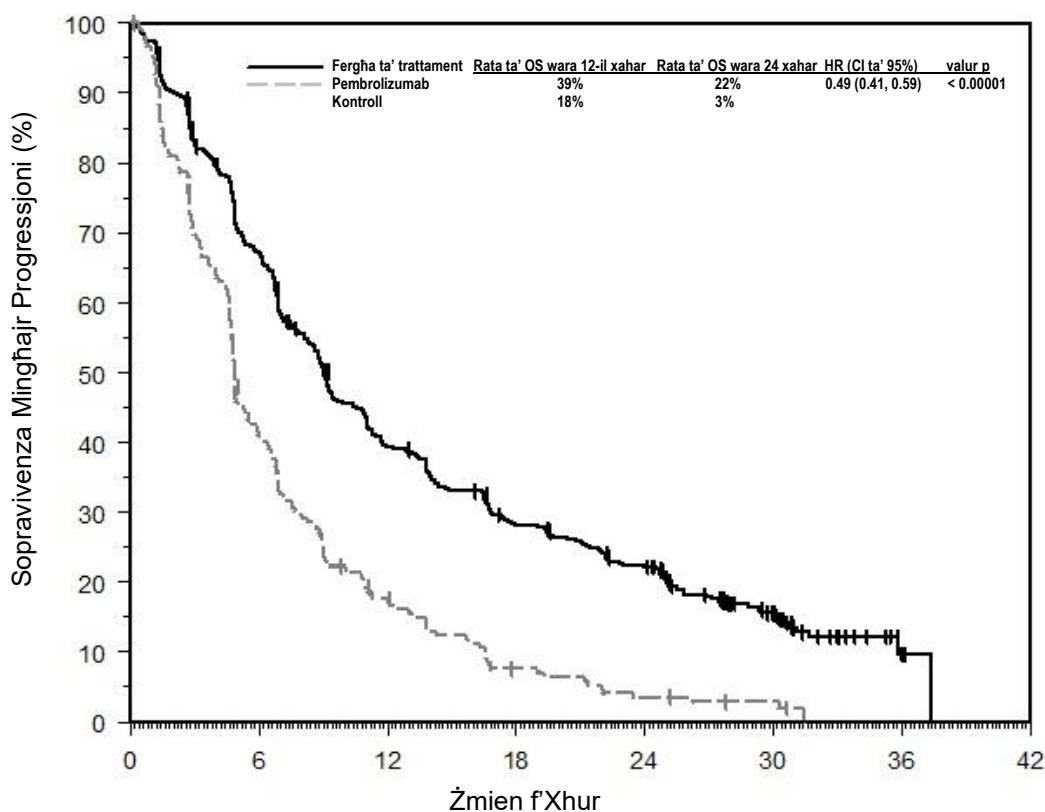
<sup>#</sup> Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 14: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



	0	6	12	18	24	30	36	42
Numru f'Riskju Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontroll:	206	149	98	72	55	25	5	0

**Figura 15: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-189 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

Saret analiżi f'KEYNOTE-189 f'pazjenti li kellhom TPS ta' PD-L1 < 1% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=127 (31%) vs. kimoterapija: n=63 (31%)], TPS 1-49% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=128 (31%) vs. kimoterapija: n=58 (28%)] jew ≥ 50% [kombinazzjoni ta' pembrolizumab: n=132 (32%) vs. kimoterapija: n=70 (34%)] (ara Tabella 17).

**Tabella 17: Rizultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-189\***

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS† (CI ta' 95%)	0.51 (0.36, 0.71)		0.66 (0.46, 0.96)		0.59 (0.40, 0.86)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS† (CI ta' 95%)	0.67 (0.49, 0.93)		0.53 (0.38, 0.74)		0.35 (0.25, 0.49)	

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b'Pembrolizumab	Kimoterapija
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

\* Ibbażat fuq l-analizi finali

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab imqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analizi finali, total ta' 57 pazjent b'NSCLC li kellhom  $\geq 75$  sena ġew irreġistrati fl-istudju KEYNOTE-189 (35 fil-kombinazzjoni b'pembrolizumab u 22 fil-kontroll). F'dan is-sottogrupp tal-istudju kienu rrapportati HR=1.54 [CI ta' 95% 0.76, 3.14] f'OS u HR=1.12 [CI ta' 95% 0.56, 2.22] f'PFS għal kombinazzjoni b'pembrolizumab kontra kimoterapija. Id-*data* dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

KEYNOTE-407: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'NSCLC skwamuża li ma kinux ħadu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel jew inkella nab-paclitaxel ġiet investigata fi Studju KEYNOTE-407, studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għall-eligibilità għal dan l-istudju kienu NSCLC skwamuża metastatika, irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, u l-ebda trattament sistemiku preċedenti għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li kienu rċivew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur (TPS < 1% [negattiv] vs. TPS  $\geq 1$ %), l-għażla tal-investigatur ta' paclitaxel jew nab-paclitaxel, u r-reġjun ġeografiku (mill-Asja tal-Lvant vs. mhux mill-Asja tal-Lvant). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-fergħat ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni fil-vini:

- Pembrolizumab 200 mg u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1.
- Placebo u carboplatin AUC 6 mg/mL/min f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, u paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli jew nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 ċikli, segwit minn placebo kull 3 ġimghat.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab kien permess wara progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien qed jieħu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur.

Pazjenti fil-fergħa ta' placebo ġew offruti pembrolizumab bħala sustanza wahedha fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimghat sa Ġimgha 18, kull 9 ġimghat sa Ġimgha 45 u kull 12-il ġimgha wara dan.

Total ta' 559 pazjent intagħzlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 65 sena (medda: 29 sa 88); 55% b'età ta' 65 sena jew aktar; 81% irġiel; 77% Bojod; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (29%) u 1 (71%); u 8% b'metastasi fil-moħħ ittrattata fil-linja bażi. Ħamsa u tletin fil-mija kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur b'TPS ta' < 1% [negattiv]; 19% kienu mill-Asja tal-Lvant; u 60% irċivew paclitaxel.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Miżuri sekondarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Tabella 18 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti tal-effikaċja u l-Figuri 16 u 17 juru il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 14.3 xhur.

**Tabella 18: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-407**

Skop finali	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Plaċebo Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
<b>OS*</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	168 (60%)	197 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	17.1 (14.4, 19.9)	11.6 (10.1, 13.7)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.0006	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	217 (78%)	252 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	8.0 (6.3, 8.4)	5.1 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.57 (0.47, 0.69)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.0001	
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>		
ORR % (CI ta' 95%)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Rispons shih	2.2%	3.2%
Rispons parzjali	60%	35%
Valur p <sup>§</sup>	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (medda)	8.8 (1.3+, 28.4+)	4.9 (1.3+, 28.3+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xhur <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Total ta' 138 pazjent (51%) li waqqfu t-trattament tal-istudju fil-fergħa tal-plaċebo flimkien mal-kimoterapija inqalbu fuq monoterapija b'pembrolizumab jew irċivew inibitor checkpoint bhala terapija sussegwenti

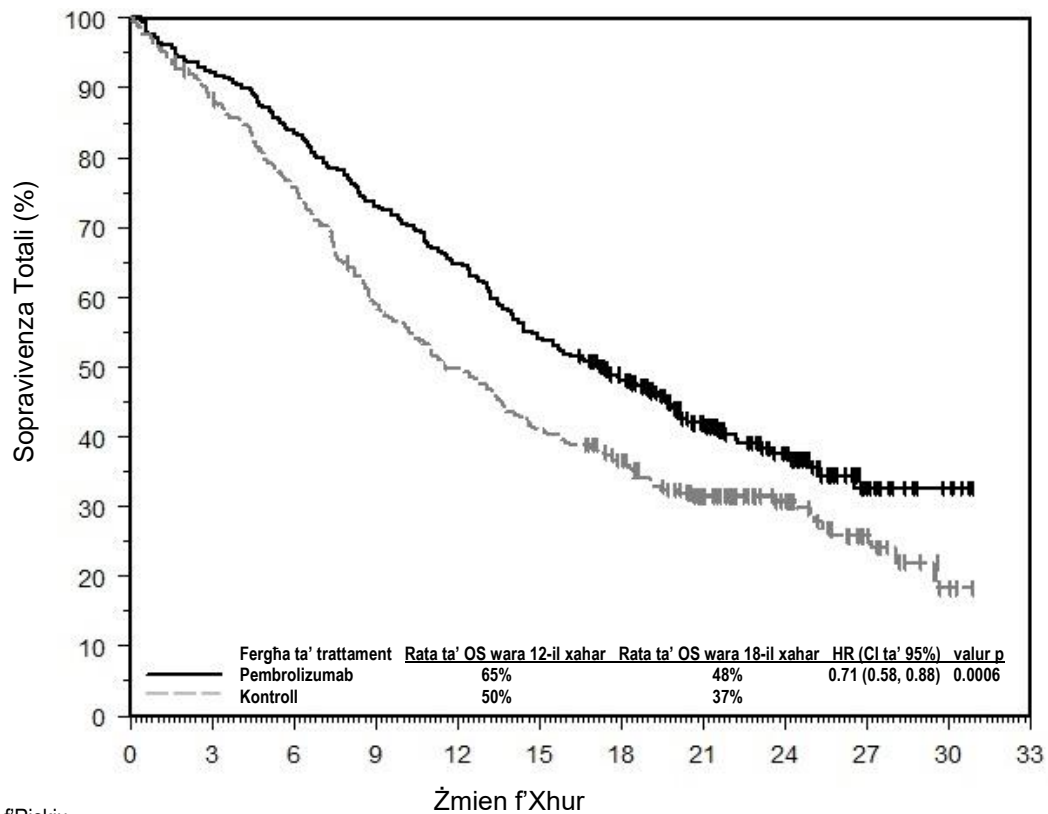
<sup>†</sup> Abbażi tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

<sup>‡</sup> Abbażi tat-test log-rank stratifikat

<sup>§</sup> Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen

<sup>¶</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

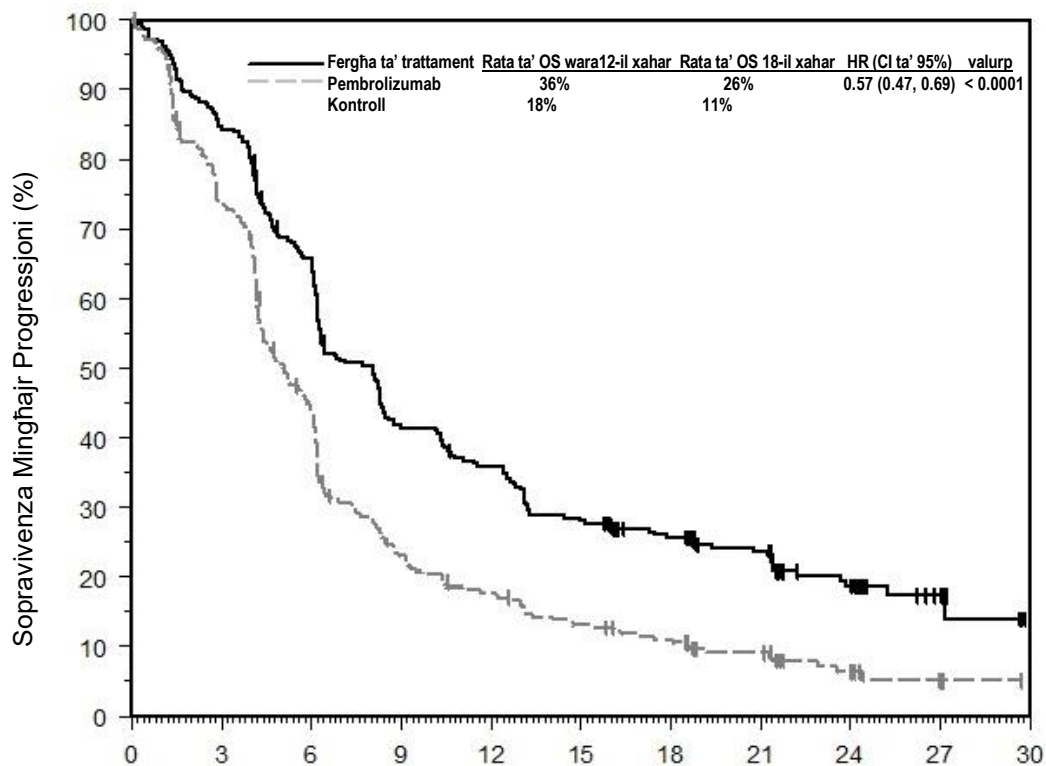
**Figura 16: Kurva Kaplan-Meier ghal Sopravivenza Globali f'KEYNOTE-407**



Numru f'Riskju	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
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0



**Figura 17: Kurva Kaplan-Meier Ghal Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'KEYNOTE-407**



Numru f'Riskju	Zmien f'Xhur										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Saret analiżi f'KEYNOTE-407 f'pazjenti li kellhom PD-L1 b'TPS ta' < 1% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=95 (34%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=99 (35%)], TPS 1% sa 49% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=103 (37%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=104 (37%)] jew TPS ta' ≥ 50% [fergħa ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%) vs. fergħa ta' plaċebo flimkien ma' kimoterapija: n=73 (26%)] (ara Tabella 19).

**Tabella 19: Rizultati tal-effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-407\***

Skop finali	Terapija ta' kombinazzjoni b' Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b' Pembrolizumab	Kimoterapija	Terapija ta' kombinazzjoni b' Pembrolizumab	Kimoterapija
	TPS < 1%		TPS 1 sa 49%		TPS ≥ 50%	
Proporzjon ta' periklu ta' OS <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.79 (0.56, 1.11)		0.59 (0.42, 0.84)		0.79 (0.52, 1.21)	
Proporzjon ta' periklu ta' PFS <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	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%

\* Abbaži tal-analiżi finali

<sup>†</sup> Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b' pembrolizumab mqabbla mal-kimoterapija) abbaži tal-mudell ta' proporzjon ta' periklu stratifikat Cox

Fl-analiżi finali, total ta' 65 pazjent b'NSCLC b'età ta' ≥ 75 sena ġew irregistrati fl-istudju KEYNOTE-407 (34 fil-fergħa tal-kombinazzjoni b' pembrolizumab u 31 fil-fergħa ta' kontroll). Ġie rrapportat HR=0.81 [CI ta' 95% 0.43, 1.55] f'OS, HR=0.61 [CI ta' 95% 0.34, 1.09] f'PFS, u ORR ta' 62% u 45% għal kombinazzjoni b' pembrolizumab vs. kimoterapija f'dan is-sottogrupp tal-istudju. *Data* dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija bil-platinum hija limitata f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

*KEYNOTE-010: Studju kkontrollat ta' pazjenti b'NSCLC li kienu ġew ittrattati b'kimoterapija qabel* Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-010, studju b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu xi trattament qed jintuża, ikkontrollat, għat-trattament ta' NSCLC avanzata f'pazjenti li qabel ikunu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'TPS ta' ≥ 1% ibbażat fuq is-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Pazjenti b' mutazzjoni ta' attivazzjoni ta' EGFR jew translokazzjoni ta' ALK kellhom ukoll progressjoni tal-marda fuq terapija approvata għal dawn il-mutazzjonijiet qabel ma' rċievew pembrolizumab. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali (1:1:1) biex jirċievu pembrolizumab b'doża ta' 2 (n=344) jew 10 mg/kg bw (n=346) kull 3 ġimghat jew docetaxel b'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimghat (n=343) sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni; kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni; jew dawk li rċievew aktar minn 30 Gy ta' radjazzjoni toraċika fi żmien is-26 ġimgha ta' qabel. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimghat.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għal din il-popolazzjoni kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (42% b'età ta' 65 sena jew aktar); 61% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 21% kienu Asjatiċi u 34% u 66% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Il-karatteristiċi tal-marda kienu skwamuża (21%) u mhux skwamuża (70%); stadju IIIA (2%); stadju IIIB (7%); stadju IV (91%); metastasi stabbli fil-moħħ (15%) u l-inċidenza ta' mutazzjonijiet kienet EGFR (8%) jew ALK (1%). Terapija qabel kienet tinkludi l-iskeda b'żewġ kimoterapiji waħda minnhom abbaži ta' platinum (100%); il-pazjenti rċievew trattament wiehed (69%) jew żewġ trattamenti jew aktar (29%).

Il-miżuri tar-rizultati primarji ta' effikaċja kienu OS u PFS kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-rizultati sekondarji ta' effikaċja kienu ORR u tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 20 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni kollha kemm hi (TPS ≥ 1%) u għall-pazjenti b'TPS ≥ 50%, u l-Figura 18 turi l-kurva Kaplan-Meier għal OS (TPS ≥ 1%), abbaži tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 42.6 xhur

**Tabella 20: Rispons ghal pembrolizumab 2 jew 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat f'pazjenti li kienu trtrattati qabel b'NSCLC f'KEYNOTE-010**

Skop finali	Pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull 3 ġimghat	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> kull 3 ġimghat
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Numru ta' pazjenti	344	346	343
<b>OS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.52, 0.73)	---
Valur p <sup>†</sup>	0.00128	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.4 (9.5, 11.9)	13.2 (11.2, 16.7)	8.4 (7.6, 9.5)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.88 (0.75, 1.04)	0.75 (0.63, 0.89)	---
Valur p <sup>†</sup>	0.065	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.7, 4.5)	4.1 (3.8, 4.5)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv<sup>‡</sup></b>			
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Rispons shih	2%	3%	0%
Rispons parzjali	18%	18%	9%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>‡,§</sup></b>			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 46.2+)	37.8 (2.0+, 49.3+)	7.1 (1.4+, 16.8)
% għadu għaddej <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Numru ta' pazjenti	139	151	152
<b>OS</b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.56 (0.43, 0.74)	0.50 (0.38, 0.65)	---
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.8 (10.8, 22.5)	18.7 (12.1, 25.3)	8.2 (6.4, 9.8)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.59 (0.45, 0.77)	0.53 (0.41, 0.70)	---
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	< 0.001	---
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.3 (4.1, 7.9)	5.2 (4.1, 8.1)	4.2 (3.8, 4.7)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Rispons shih	4%	4%	0%
Rispons parzjali	27%	28%	9%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>‡,§</sup></b>			
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.8, 44.0+)	37.5 (2.0+, 49.3+)	8.1 (2.6, 16.8)
% għadu għaddej <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab mqabbel ma' docetaxel) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat Cox

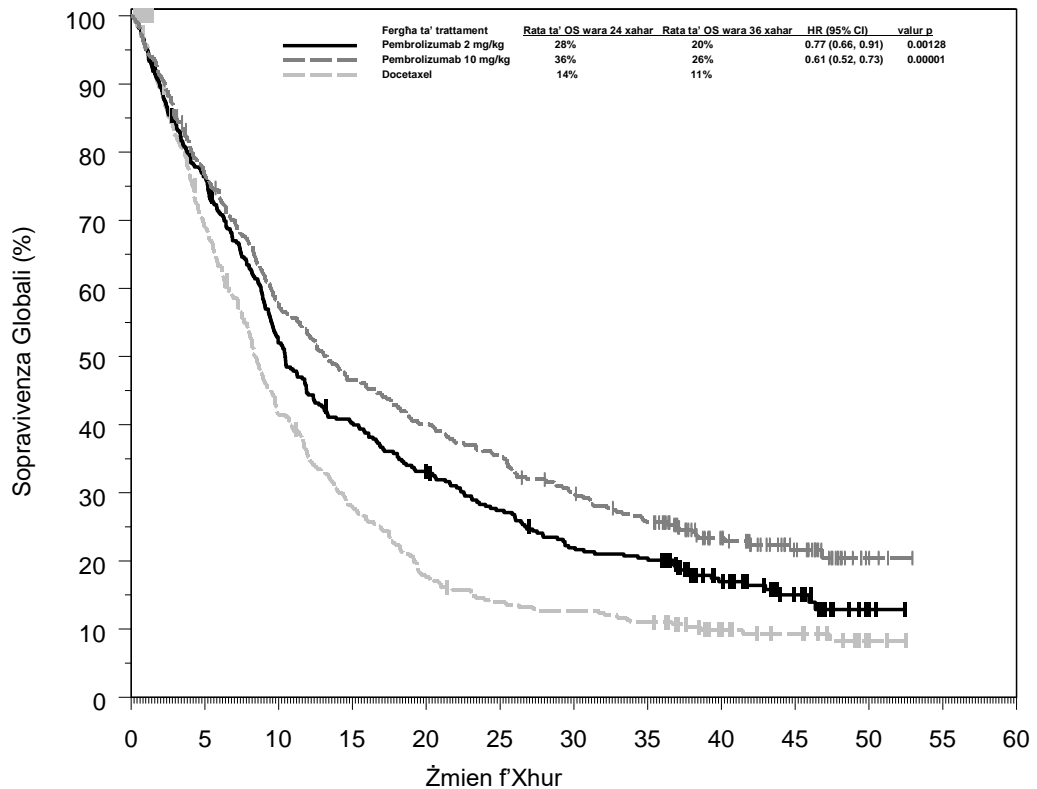
† Abbażi tat-test Log rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Rispons li għadu għaddej jinkludi daww il-pazjenti kollha li rrispondew li fiż-żmien tal-analiżi kienu hajjin, minghajr progressjoni, ma bdew l-ebda terapija ġdida kontra l-kanċer u ma kinux meqjusa li ma baqgħux jigu segwiti

**Figura 18: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament f'KEYNOTE-010 (pazjenti b'TPS għal espressjoni PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	Żmien f'Xhur												
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaxel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Ir-riżultati ta' effikaċja kienu simili għal fergħat ta' 2 mg/kg bw u 10 mg/kg bw ta' pembrolizumab. Ir-riżultati ta' effikaċja għal OS kienu konsistenti irrispettivament mill-età tal-kampjun tat-tumur (ġdid vs. mill-arkivji) abbażi ta' tqabbil bejn grupp u ieħor.

F'analizi ta' sottogrupp, kien osservat benefiċċju ta' sopravivenza mnaqqas ta' pembrolizumab imqabbel ma' docetaxel għal pazjenti li qatt ma kienu jpejpu jew pazjenti b'tumuri li jgħorru fihom mutazzjonijiet ta' attivazzjoni ta' EGFR li mill-inqas rċivew kimoterapija abbażi ta' platinum u inibitur ta' tyrosine kinase; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, wiehed ma jista' jiddeduċi l-ebda konkluzjonijiet definittivi minn din id-*data*.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pembrolizumab f'pazjenti b'tumuri li ma jesprimux PD-L1 għadhom ma ġewx determinati s'issa.

### Limfoma klassika ta' Hodgkin

#### KEYNOTE-204: Studju kkontrollat f'pazjenti b'limfoma klassika ta' Hodgkin (cHL) li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-204, studji arbitrarju, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar fi 304 pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, HSCT alloġenejiku fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'sintomi ta' GVHD), mard awtoimmuni attiv, kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni, jew infezzjoni attiva li teħtieġ terapija sistemika ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont ASCT preċedenti (iva vs. le) u l-istat tal-marda wara t-terapija prinċipali (ma rrispondietx b'mod primarju vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid inqas minn 12-il xahar wara li tlesta t-trattament vs. reġgħet tfaċċat mill-ġdid 12-il xahar jew aktar wara li tlesta t-trattament). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat
- Brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg bw minn ġol-vini kull 3 ġimgħat.

Il-pazjenti rċewew pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda, jew massimu ta' 35 ċiklu. Attwalment hija disponibbli *data* limitata dwar it-tul ta' żmien tar-rispons wara t-twaqqif ta' pembrolizumab f'ċiklu 35. Ir-rispons ġie stmat kull 12-il ġimgħa, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ppjanata f'Ġimgħa 12.

Fost it-304 pazjenti f'KEYNOTE-204, hemm sottopopolazzjoni li tikkonsisti f'112-il pazjent li ma ħadimx fuqhom trapjant qabel irreġistraw u 137 li ma ħadimx fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT fiż-żmien tar-reġistrazzjoni. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-249 pazjent kienu: età medjana ta' 34 sena (11% kellhom 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 80% Bojod u 7% Asjatiċi u 58% u 41% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Madwar 30% ma ħadimx fuqhom il-kimoterapija prinċipali u ~45% kienu rċewew ASCT qabel. Sklerożi nodulari kienet l-aktar sottotip istoloġiku rappreżentat ta' cHL (~81%) u marda b'massa kbira, sintomi B u involviment tal-mudullun kienu preżenti f'madwar 21%, 28% u 4% tal-pazjenti, rispettivament.

Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien PFS u l-kejl sekondarju tar-riżultat ta' effikaċja kien ORR, it-tnejn li huma stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji riveduti tal-2007 tal-Grupp Internazzjonali ta' Ħidma (IWG - International Working Group). Il-kejl addizzjonali tar-riżultat primarju ta' effikaċja, OS, ma ġiex stmat b'mod formali fiż-żmien tal-analiżi. Fil-popolazzjoni ITT, iż-żmien medjan ta' segwitu għal 151 pazjent trattati b'pembrolizumab kien 24.9 xhur (firxa: 1.8 sa 42.0 xhur). L-analiżi inizjali rriżultat f'HR għal PFS ta' 0.65 (95% CI: 0.48, 0.88) b'valur p one-sided ta' 0.0027. L-ORR kien 66% għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 54% għal trattament standard b'valur p ta' 0.0225. It-Tabella 21 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja tas-sottopopolazzjoni. Ir-riżultati ta' effikaċja f'din is-sottopopolazzjoni kienu konsistenti mal-popolazzjoni ITT. Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS għal din is-sottopopolazzjoni qed tintwera fil-Figura 19.

**Tabella 21: Rizultati ta' effikaċja f'pazjenti b'cHL li ma hadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma hadmux fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204**

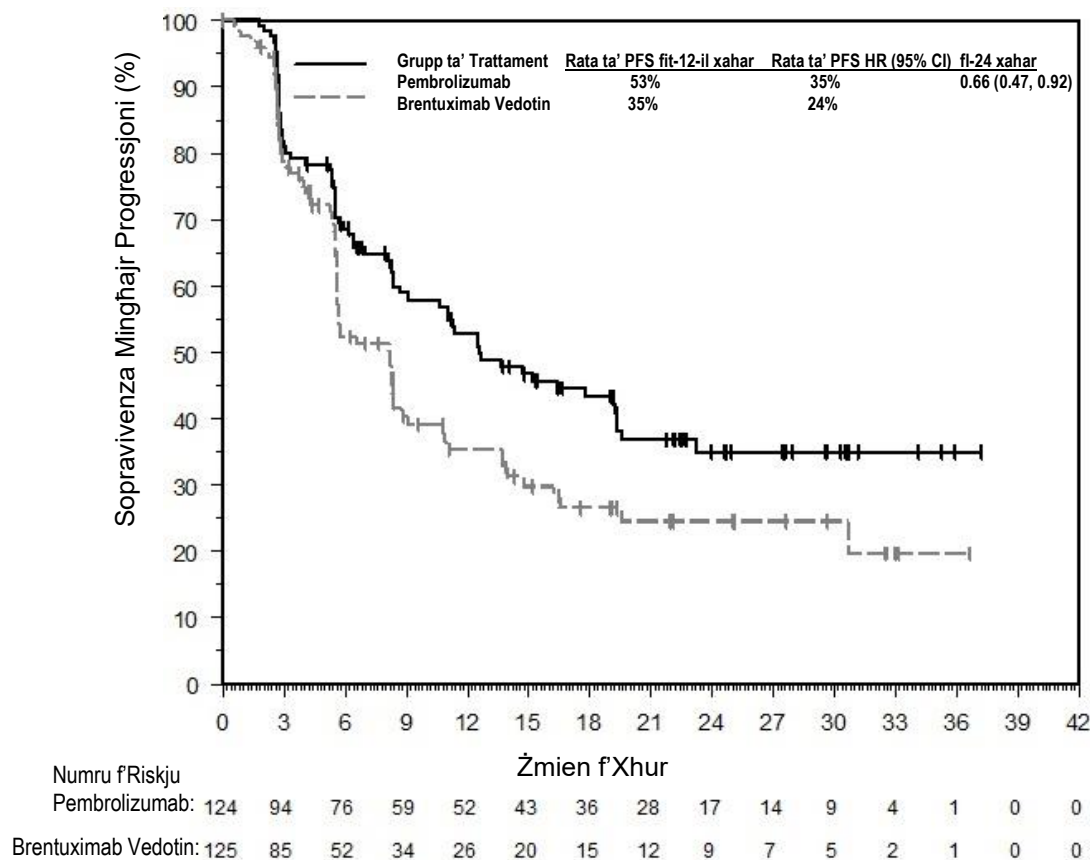
<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat n=124</b>	<b>Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg bw kull 3 ġimgħat n=125</b>
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	68 (55%)	75 (60%)
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.66 (0.47, 0.92)	
Medjan f'xhur (95% CI)	12.6 (8.7, 19.4)	8.2 (5.6, 8.8)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56.3, 73.6)	54% (45.3, 63.3)
Rispons shih	27%	22%
Rispons parzjali	39%	33%
Marda stabbli	12%	23%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	20.5 (0.0+, 33.2+)	11.2 (0.0+, 33.9+)
Numru (% <sup>¶</sup> ) ta' pazjenti b'tul ≥ 6 xhur	53 (80.8%)	28 (61.2%)
Numru (% <sup>¶</sup> ) ta' pazjenti b'tul ≥ 12 xhur	37 (61.7%)	17 (49.0%)

\* Abbażi tal-mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali ta' Cox

‡ Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 19: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti b'cHL li ma hadimx fuqhom trapjant qabel ma rreġistraw jew li ma hadmox fuqhom 2 terapiji preċedenti jew aktar u ma kinux eliġibbli għal ASCT f'KEYNOTE-204**



**KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013: Studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'cHL li reġgħet tfaċċat mill-ġdid jew li ma rrispondietx għat-trattament**

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013, żewġ studji b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża għat-trattament ta' 241 pazjent b'cHL. Dawn l-istudji rreġistraw fihom pazjenti li ma rrispondewx għal ASCT u BV, li ma kinux eliġibbli għal ASCT minħabba li ma setgħux jiksbu remissjoni kompluta jew parzjali b'kimoterapija ta' salvataġġ u ma rrispondewx għal BV, jew li ma rrispondewx għal ASCT u ma rċiewx BV. Hames individwi fl-istudju ma kinux eliġibbli għal ASCT minħabba raġunijiet oħra minbarra li ma rrispondewx għall-kimoterapija ta' salvataġġ. Iż-żewġ studji inkludew pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1. Pazjenti b'pulmonite attiva, mhux infettiva, trapjant alloġenejku fl-aħħar 5 snin (jew > 5 snin iżda b'GVHD), mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli għall-ebda waħda miż-żewġ studji. Il-pazjenti rċiew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimġhat (n=210; KEYNOTE-087) jew 10 mg/kg bw kull ġimġatejn (n=31; KEYNOTE-013) sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni ddokumentata tal-marda.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-087, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu eżattament ta' 35 sena (9% ta' 65 sena jew aktar); 54% irġiel; 88% Bojod; u 49% u 51% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 4 (firxa: minn 1 sa 12). Wieħed u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluż 34% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Wieħed u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rċiew ASCT, 38% ma kinux eliġibbli għat-trapjant; 17% ma kellhomx użu preċedenti ta' brentuximab vedotin; u 37% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radjazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 81% sklerosi nodulari, 11% ċellularità mħallta, 4% mgħobbija bil-limfoċiti u 2% bi tnaqqis fil-kwantità ta' limfoċiti.

Fost il-pazjenti ta' KEYNOTE-013, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu eż medjana ta' 32 sena (7% ta' 65 sena jew aktar), 58% irġiel, 94% Bojod; u 45% u 55% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija mogħtija għat-trattament ta' cHL kien ta' 5 (firxa: minn 2 sa 15). Erbgħa u tmenin fil-mija ma rrispondewx għal mill-inqas terapija waħda preċedenti, inkluż 35% li ma rrispondewx għat-terapija tal-ewwel għażla. Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċivew ASCT, 26% ma kinux eliġibbli għat-trapjant, u 45% tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti bir-radżazzjoni. Is-sottotipi tal-marda kienu 97% sklerosi nodulari u 3% ċellularità mħallta.

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja (ORR u CRR) ġew stmati permezz ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007. Miżuri sekondarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS u OS. Ir-rispons ġie stmat f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013 kull 12-il ġimgha u kull 8 ġimghat, rispettivament, bl-ewwel stima ta' wara l-linja bażi ippanata f'Ġimgha 12. Ir-riżultati prinċipali tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 22.

**Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-087 u KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087*</b>	<b>KEYNOTE-013†</b>
<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=210</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg bw kull ġimagħtejn n=31</b>
<b>Rata ta' rispons oġġettiv‡</b>		
ORR % (CI ta' 95%)	71% (64.8, 77.4)	58% (39.1, 75.5)
Remissjoni kompluta	28%	19%
Remissjoni parzjali	44%	39%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons‡</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	16.6 (0.0+, 62.1+)§	Ma ntlahaqx (0.0+, 45.6+)¶
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 12-il xahar	59%#	70% <sup>p</sup>
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 24 xahar	45% <sup>b</sup>	---
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 60 xahar	25% <sup>a</sup>	---
<b>Żmien għar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	2.8 (2.1, 16.5)§	2.8 (2.4, 8.6)¶
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	59 (28%)	6 (19%)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	96%	87%
Rata ta' OS ta' 24 xahar	91%	87%
Rata ta' OS ta' 60 xahar	71%	---

\* Żmien medjan ta' segwitu ta' 62.9 xhur

† Żmien medjan ta' segwitu ta' 52.8 xhur

‡ Stmata permess ta' BICR skont il-kriterji IWG tal-2007 permezz ta' skans CT PET

§ Abbażi ta' pazjenti (n=150) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

¶ Abbażi ta' pazjenti (n=18) b'rispons permezz ta' analiżi indipendenti

# Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 62 pazjent b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

<sup>p</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 7 pazjenti b'ripsonsi ta' 12-il xahar jew aktar

<sup>b</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 37 pazjent b'ripsonsi ta' 24 xahar jew aktar

<sup>a</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier; tinkludi 4 pazjenti b'ripsonsi ta' 60 xahar jew aktar

### Effikaċja f'pazjenti anzjani

Globalment, 46 pazjent ta' ≥ 65 sena b'cHL ġew ittrattati b'pembrolizumab fl-istudji KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 u KEYNOTE-204. *Data* minn dawn il-pazjenti hija limitata wisq biex jingħidbu konkluzjonijiet dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni.

### Karċinoma uroteljali

KEYNOTE-045: Studju kkontrollat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienu rċivew kimoterapija preċedenti li fiha l-platinum



Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew evalwati f'KEYNOTE-045, studju b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, arbitrarju (1:1), ikkontrollat, għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti bi progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li fiha l-platinum. Il-pazjenti riedu jkunu rċevew skeda li fiha l-platinum b'hala t-trattament tal-ewwel għażla għall-marda avvanzata lokalment/metastatika jew b'hala trattament inizjali/mogħti wara dak inizjali b'rikorrenza/progressjoni ≤12-il xahar wara li tlestiet it-terapija. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=270) jew kwalunkwe waħda mill-iskedi ta' kimoterapija li ġejjin li għażel l-investigatur li kollha kemm huma jingħataw fil-vini kull 3 ġimgħat (n=272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), jew vinflunine 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Il-pazjenti ġew ittrattati b'pembrolizumab sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jtkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni u pazjenti b'aktar minn 2 skedi preċedenti ta' kimoterapija sistemika għall-karċinoma uroteljali metastatika. Pazjenti bi stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 kellu jkollhom emoglobina ta' ≥10 g/dL, ma setax ikollhom metastasi fil-fwied, u riedu jkunu rċievew l-aħħar doża tal-aħħar skeda ta' kimoterapija preċedenti ≥3 xhur qabel ma ġew irreġistrati fl-istudju. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita b'kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost il-542 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-045, il-karattersistiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 66 sena (firxa: 26 sa 88), 58% kellhom età ta' 65 sena jew aktar; 74% kienu rġiel; 72% kienu Bojod u 23% kienu Asjatiċi; 56% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 1% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2; u 96% kellhom marda M1 u 4% kellhom marda M0. Sebgha u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 34% li kellhom metastasi fil-fwied. Sitta u tmenin fil-mija kellhom tumur primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ u 14% kellhom tumur primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kellhom progressjoni tal-marda wara li kienu rċievew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali preċedenti li kien fiha l-platinum. Wiehed u għoxrin fil-mija kienu rċievew 2 skedi sistemiki preċedenti fl-ambjent metastatiku. Sitta u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċievew cisplatin qabel, 23% irċievew carboplatin qabel, u 1% kienu ġew ittrattati bi skedi oħra ibbażati fuq il-platinum.

Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu OS u PFS stmati permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji kienu ORR (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1) u t-tul ta' żmien tar-rispons. Tabella 23 tiġbor fil-qosor il-miżuri primarji tal-effikaċja għall-popolazzjoni ITT fl-analiżi finali. Il-kurva Kaplan-Meier abbażi tal-analiżi finali għal OS qed tintwera f'Figura 20. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u ORR għal pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija rigward PFS.

**Tabella 23: Rispons ghal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li kienet ġiet ittrattata qabel bil-kimoterapija f'KEYNOTE-045**

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=270	Kimoterapija n=272
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	200 (74%)	219 (81%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.70 (0.57, 0.85)	
Valur p <sup>†</sup>	< 0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.1 (8.0, 12.3)	7.3 (6.1, 8.1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	233 (86%)	237 (87%)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.96 (0.79, 1.16)	
Valur p <sup>†</sup>	0.313	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.4, 3.6)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv<sup>‡</sup></b>		
ORR % (CI ta' 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Valur p <sup>§</sup>	< 0.001	
Rispons shih	9%	3%
Rispons parzjali	12%	8%
Marda stabbli	17%	34%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>‡,¶</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (1.6+, 30.0+)	4.4 (1.4+, 29.9+)
Numru (% <sup>#</sup> ) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 6 xhur	46 (84%)	8 (47%)
Numru (% <sup>#</sup> ) ta' pazjenti b'rispons li dam ≥ 12-il xahar	35 (68%)	5 (35%)

\* Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

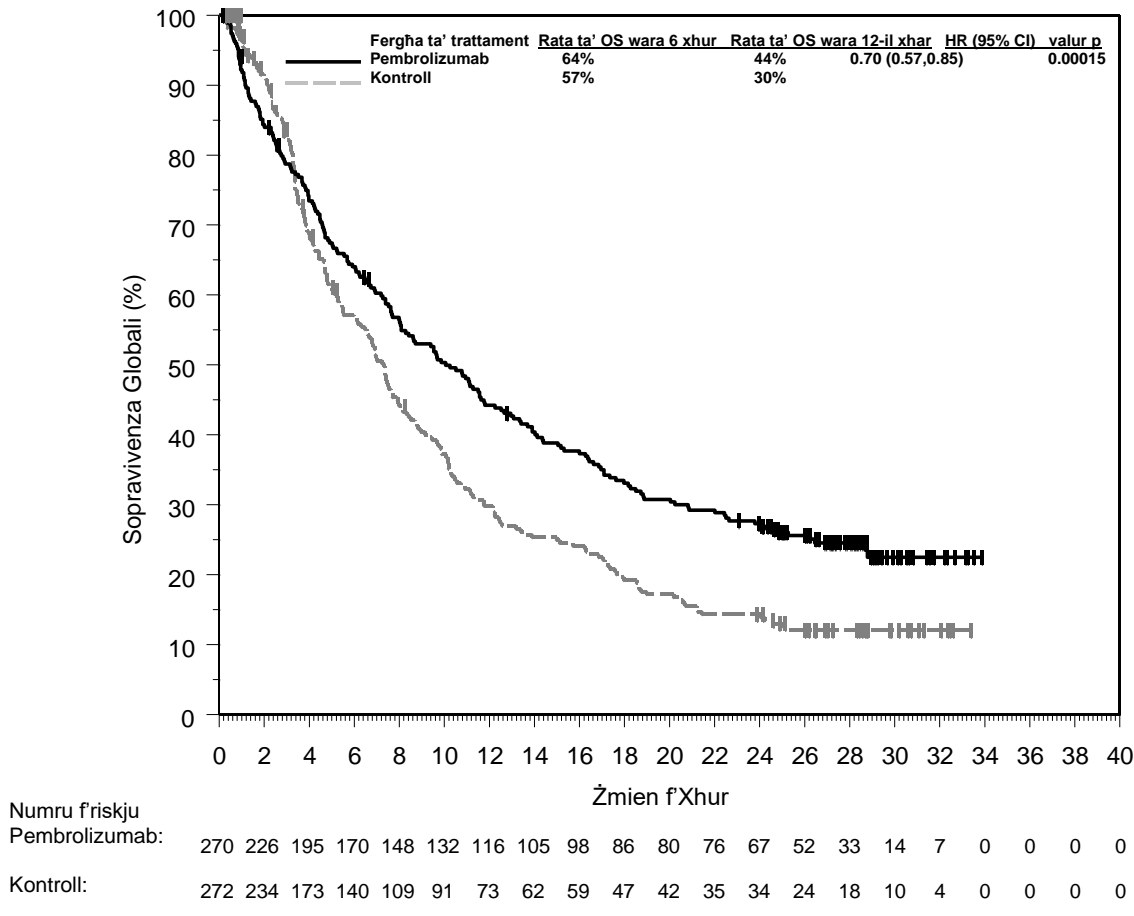
‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

§ Ibbażat fuq metodu ta' Miettinen u Nurminen

¶ Ibbażat fuq pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih jew parzjali kkonfermat

# Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

**Figura 20: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-045 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Twettqet analiżi f'KEYNOTE-045 f'pazjenti li kellhom CPS ta' PD-L1 ta' <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. kimoterapija: n=176 (65%)] jew ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. kimoterapija: n=90 (33%)] fil-fergħat kemm ta' dawg ittrattati b'pembrolizumab kif ukoll ta' dawg ittrattati bil-kimoterapija (ara Tabella 24).

**Tabella 24: OS skont l-espressjoni ta' PD-L1**

Espressjoni ta' PD-L1	Pembrolizumab	Kimoterapija	
	<b>OS skont l-Espressjoni ta' PD-L1</b>		<b>Proporzjon ta' Periklu† (CI ta' 95%)</b>
	<b>Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment *</b>		
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0.75 (0.59, 0.95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0.55 (0.37, 0.81)

\* Abbażi tal-analiżi finali

† Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel mal-kimoterapija) ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

Riżultati rappurtati mill-pazjenti (PROs - *patient-reported outcomes*) ġew evalwati bl-użu ta' EORTC QLQ-C30. Ġie osservat żmien imdewwem għal deterjorament fl-istat ta' saħħa globali/QoL ta' EORTC QLQ-C30 għall-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija magħżula mill-investigatur (HR 0.70; CI ta' 95% 0.55-0.90). Fuq perjodu ta' segwitu ta' 15-il ġimgħa, il-pazjenti ttrattati b'pembrolizumab kellhom stat ta' saħħa globali/QoL stabbli, filwaqt li dawg li kienu ttrattati bil-kimoterapija magħżula mill-investigatur kellhom tnaqqis fl-istat ta' saħħa globali/QoL. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati fil-kuntest li t-tifsila tal-istudju kienet li kemm l-

investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża u għalhekk għandhom jitqiesu b'kawtela.

*KEYNOTE-052: Studju f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin fejn kemm huma kif ukoll l-investigaturi kienu jafu liema mediċina qed tintuża*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab kienu investigati f'KEYNOTE-052, studju b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża għat-trattament ta' karċinoma uroteljali avvanzata lokalment jew metastatika f'pazjenti li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin. Il-pazjenti rċievew pembrolizumab bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. It-trattament seta' jtkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu ttrattati sa 24 xahar. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Il-valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret 9 ġimgħat wara l-ewwel doża, imbagħad kull 6 ġimgħat matul l-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Fost it-370 pazjent b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li kien fiha cisplatin il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 74 sena (82% li kellhom 65 sena jew aktar); 77% kienu rġiel; u 89% kienu Bojod u 7% kienu Asjatiċi. Tmienja u tmenin fil-mija kellhom marda M1 u 12% kellhom marda M0. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxi, inkluż 21% li kellhom metastasi fil-fwied. Ir-raġunijiet għall-ineliġibbiltà għal cisplatin kienu jinkludu: tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (50%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (32%), stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 u tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ta' <60 mL/min (9%), u oħrajn (insuffiċjenza tal-qalb Klassi III, newropatija periferali ta' Grad 2 jew aktar, u telf tas-smiġħ ta' Grad 2 jew aktar; 9%). Disgħin fil-mija tal-pazjenti qatt ma kienu hađu trattament qabel, u 10% kienu rċievew kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali bbażata fuq platinum qabel. Wieħed u tmenin fil-mija kellhom tumor primarju fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ, u 19% tal-pazjenti kellhom tumor primarju fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ.

Il-miżura tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet ORR stmata permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-miżuri tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu t-tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Tabella 25 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni tal-istudju fl-analiżi finali abbażi ta' żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.1, 41.2 xhur) għall-pazjenti kollha.

**Tabella 25: Rispons għal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija li fiha cisplatin f'KEYNOTE-052**

<b>Skop finali</b>	<b>n=370</b>
<b>Rata ta' rispons oġġettiv*</b>	
ORR % (CI ta' 95%)	29% (24, 34)
Rata ta' kontroll tal-marda <sup>†</sup>	47%
Rispons sħiħ	9%
Rispons parzjali	20%
Marda stabbli	18%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>	
Medjan f'xhur (firxa)	30.1 (1.4+, 35.9+)
% b'rispons li dam ≥ 6 xhur	81% <sup>‡</sup>
<b>Żmien għar-rispons</b>	
Medjan f'xhur (firxa)	2.1 (1.3, 9.0)
<b>PFS*</b>	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	2.2 (2.1, 3.4)
Rata ta' PFS ta' 6 xhur	33%
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	22%
<b>OS</b>	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.3 (9.7, 13.1)
Rata ta' OS ta' 6 xhur	67%
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	47%

\* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

<sup>†</sup> Ibbażat fuq l-aħjar rispons ta' mard stabbli jew aħjar

<sup>‡</sup> Ibbażat fuq l-istimi Kaplan-Meier; jinkludi 84 pazjent b'rispons ta' 6 xhur jew aktar

Saret analiżi f'KEYNOTE-052 f'pazjenti li kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS ta' < 10 (n=251; 68%) jew ≥ 10 (n=110; 30%) abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (ara Tabella 26).

**Tabella 26: ORR u OS skont l-espressoni ta' PD-L1**

<b>Punt finali</b>	<b>CPS &lt; 10 n=251</b>	<b>CPS ≥ 10 n=110</b>
<b>Rata ta' rispons oġġettiv*</b>		
ORR % (CI ta' 95%)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
<b>OS</b>		
Medjan bhala xhur (CI ta' 95%)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	41%	61%

\* BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

KEYNOTE-361 huwa studju kliniku kkontrollat ta' Fazi III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntaghżlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija ta' kombinazzjoni abbażi tal-platinum jew mingħajrha (i.e. jew cisplatin inkella carboplatin ma' gemcitabine) versus kimoterapija bhala trattament tal-ewwel għażla f'individwi b'karċinoma uroteljali avvanzata jew metastatika. Ir-riżultati ta' KEYNOTE-361 għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija ma wrewx titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 (HR 0.78; 95% CI: 0.65, 0.93; p=0.0033), u OS (HR 0.86; 95% CI: 0.72, 1.02; p=0.0407) versus kimoterapija waħedha. Skont ittestjar f'ordni ġerarkika speċifikat minn qabel ma setgħu jsiru l-ebda testijiet formali għal sinifikat statistiku ta' pembrolizumab versus kimoterapija. Ir-riżultati l-aktar importanti ta' effikaċja ta' monoterapija b'pembrolizumab f'pazjenti li għalihom intaghżel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bhala l-kimoterapija preferuta kienu konsistenti mar-riżultati ta' KEYNOTE-052. Ir-riżultati ta' effikaċja f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 10 kienu jixbhu dawk tal-popolazzjoni globali li għalihom intaghżel carboplatin bhala kimoterapija. Ara Tabella 27 u Figuri 21 u 22.

**Tabella 27: Rispons ghal pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat jew kimoterapija f'pazjenti b'karċinoma uroteljali li ma kinitx ittrattata qabel li ghalihom intaġġiel carboplatin minflok cisplatin mill-investigatur bhala l-kimoterapija preferuta f'KEYNOTE-361**

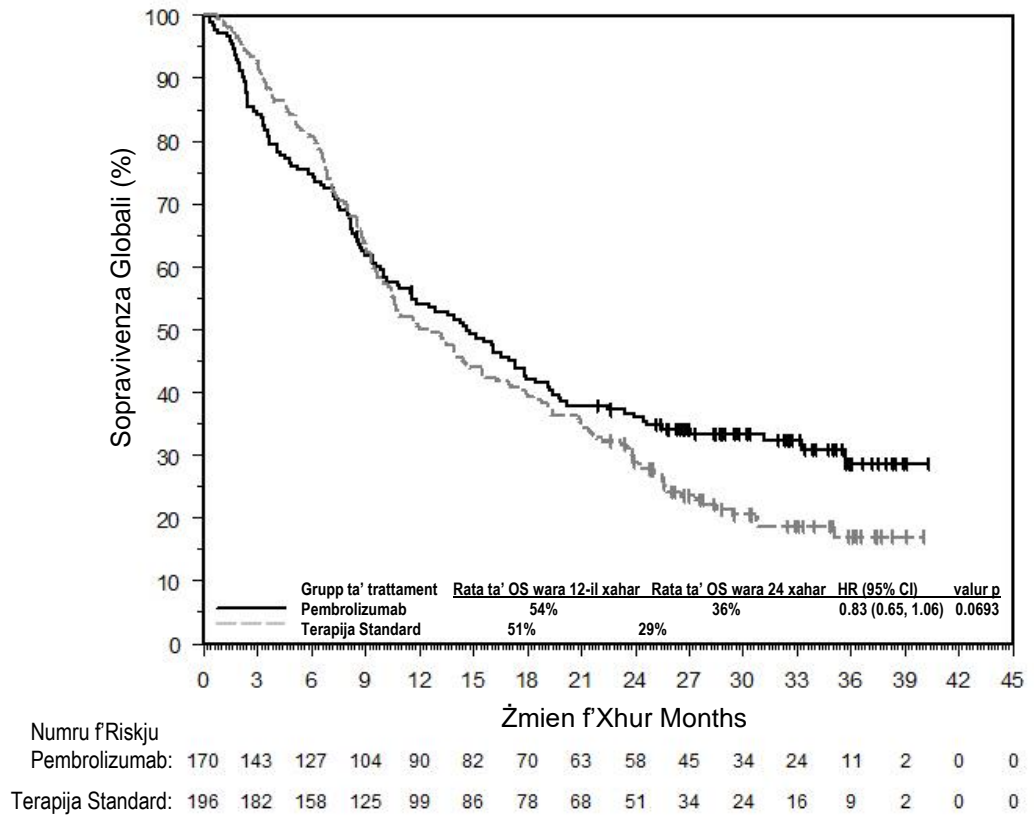
<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab n=170</b>	<b>Kimoterapija n=196</b>	<b>Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84</b>	<b>Kimoterapija CPS ≥ 10 n=89</b>
<b>Rata ta' rispons oġġettiv*</b>				
ORR % (95% CI)	28% (21.1, 35.0)	42% (34.8, 49.1)	30% (20.3, 40.7)	46% (35.4, 57.0)
Rispons sħiħ	10%	11%	12%	18%
Rispons parzjali	18%	31%	18%	28%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons*</b>				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (3.2+, 36.1+)	6.3 (1.8+, 33.8+)	NR (4.2, 36.1+)	8.3 (2.1+, 33.8+)
% b'tul ≥ 12-il xahar <sup>†</sup>	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Medjan f'xhur (firxa) (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)
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Medjan f'xhur (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)
Rata ta' OS ta' 12-il xahar	54%	51%	57%	54%

\* Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

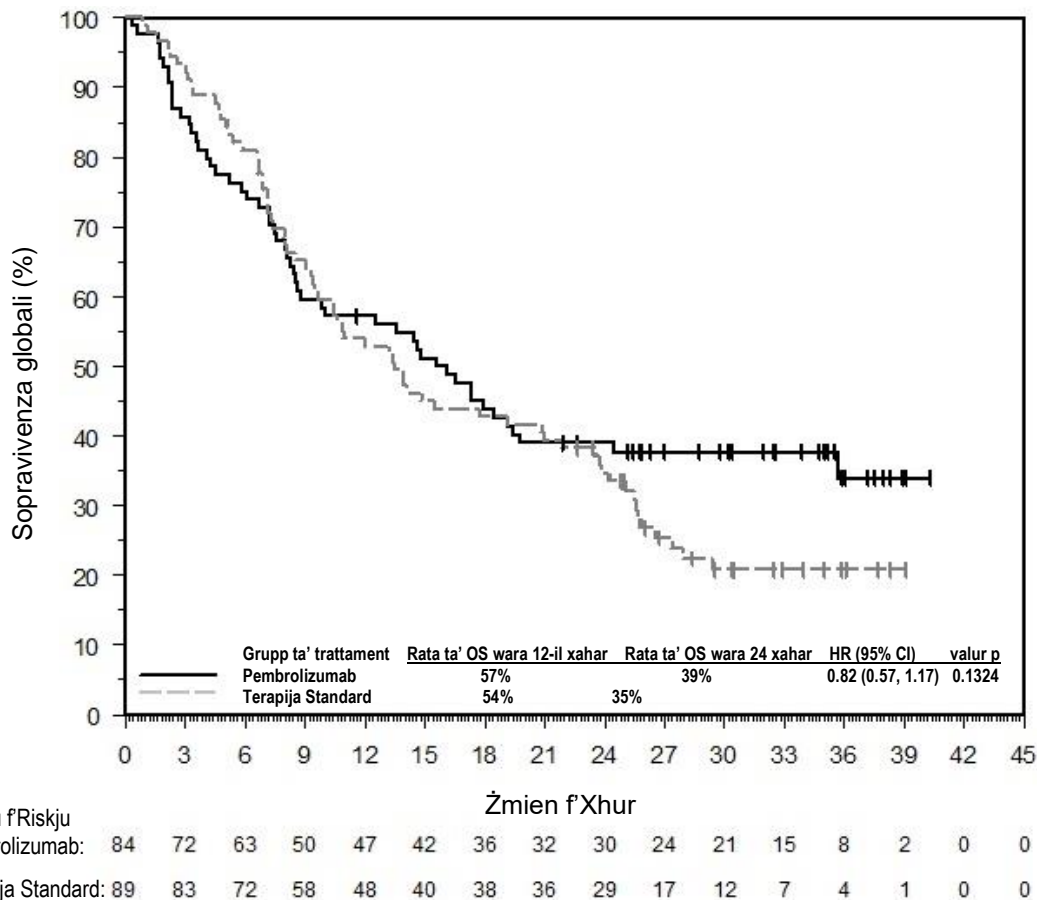
<sup>†</sup> Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

NR = ma ntlaħaqx

**Figura 21: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-361 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, intgħazel carboplatin)**



**Figura 22: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-grupp tat-trattament f'KEYNOTE-361 (pazjenti b'espresjoni ta' PD-L1 b'CPS ≥ 10, popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi trattata, intgħazel carboplatin)**



Karċinoma taċ-Ċelluli Skwamużi fir-Ras u fl-Għonq

KEYNOTE-048: Studju kkontrollat ta' monoterapija u terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'HNSCC li qatt ma ħadu trattament qabel fl-ambjent rikurrenti jew metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata f'KEYNOTE-048, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kieu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'HNSCC metastatika jew rikurrenti kkonfermata b'mod istoloġiku tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi, li qatt ma kienu rċivew terapija sistemika qabel għall-marda rikurrenti jew metastatika u li kienu meqjusa li ma jistgħux jiġu mfejqa b'terapiji lokali. Pazjenti b'karċinoma tal-immieher u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew b'kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja giet stratifikata mill-espresjoni ta' PD-L1 mit-tumur (TPS ≥ 50% jew < 50%), l-istat tal-HPV (pożittiv jew negattiv), u l-PS ta' ECOG (0 vs. 1). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju 1:1:1 għall-waħda mill-fergħat ta' trattamenti li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat
- Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> fil-bidu imbagħad 250 mg/m<sup>2</sup> darba fil-ġimgħa, AUC ta' carboplatin 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat jew cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat, u 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 4 ijiem kontinwi kull 3 ġimgħat (massimu ta' 6 ċikli ta' platinum u 5-FU)



It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab thalla jsir wara progressjoni tal-marda definita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u kien meqjus mill-investigatur li qed jirċievi benefiċċju kliniku. Stima tal-istat tat-tumur saret f'Gimgha 9 imbagħad kull 6 gimghat għall-ewwel sena, segwit minn kull 9 gimghat sa 24 xahar.

Fost it-882 pazjent f'KEYNOTE-048, 754 (85%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn is-754 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 61 sena (medda: 20 sa 94); 36% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 74% Bojod u 19% Asjatiċi; 61% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1; u 77% persuni li kienu/għadhom ipejpu. Il-karatteristiċi tal-marda kienu: 21% pożittivi għal HPV u 95% kellhom il-marda fi stadju IV (stadju IVa 21%, stadju IVb 6%, u stadju IVc 69%).

Il-miżuri tar-rizultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (stmati permezz ta' BICR skont RECIST 1.1). L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS għall-pazjenti kollha magħzula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' trattament standard (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60-0.87) u f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal monoterapija b'pembrolizumab meta mqabbla ma' trattament standard. It-tabelli 28 u 29 jiġbru fil-qosor ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja għal pembrolizumab f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 f'KEYNOTE-048 fl-analiżi finali li saret b'segwitu medjan ta' 13-il xahar għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u b'segwitu medjan ta' 11.5 xhur għal monoterapija b'pembrolizumab. Kurvi Kaplan-Meier għal OS abbażi tal-analiżi finali qed jintwerew fil-Figuri 23 u 24.

**Tabella 28: Rizultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab + Kimoterapija bi platinum + 5-FU n=242</b>	<b>Trattament Standard* n=235</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	177 (73%)	213 (91%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	13.6 (10.7, 15.5)	10.4 (9.1, 11.7)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.65 (0.53, 0.80)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.00002	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	212 (88%)	221 (94%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.1 (4.7, 6.2)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.84 (0.69, 1.02)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.03697	
<b>Rata ta' rispons oggettiv</b>		
ORR <sup>§</sup> % (CI ta' 95%)	36% (30.3, 42.8)	36% (29.6, 42.2)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	30%	33%
Valur p <sup>¶</sup>	0.4586	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	6.7 (1.6+, 39.0+)	4.3 (1.2+, 31.5+)
% b'tul ta' żmien ta' ≥ 6 xhur	54%	34%

\* Cetuximab, platinum, u 5-FU

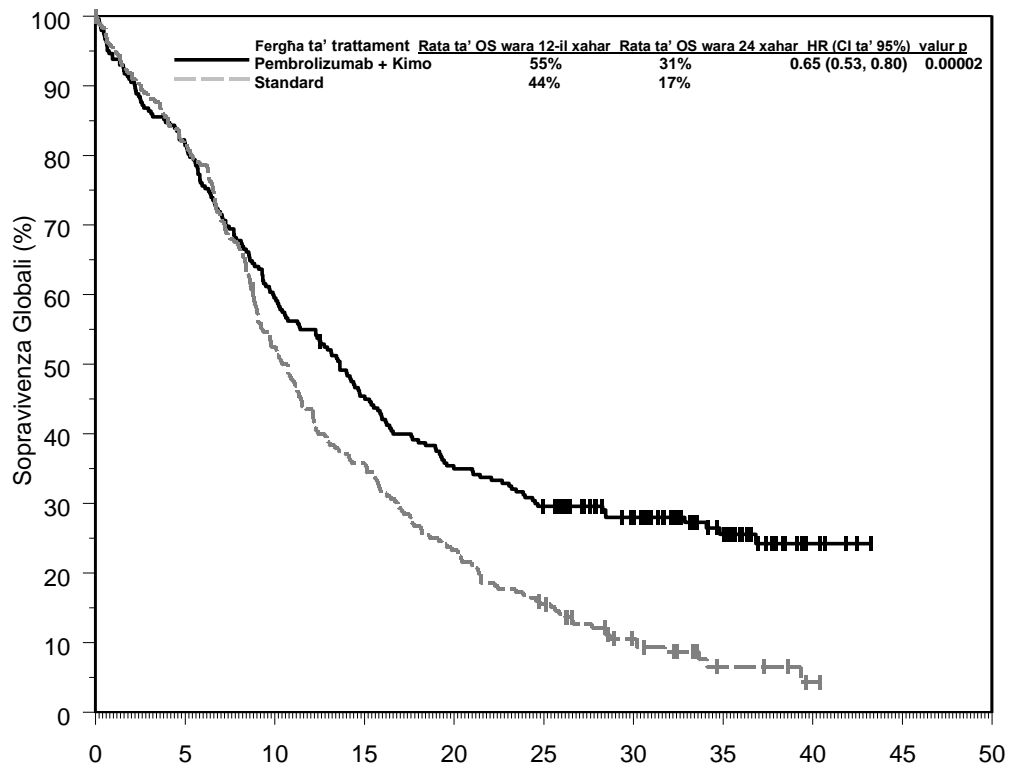
<sup>†</sup> Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

<sup>‡</sup> Abbażi tat-test log-rank stratifikat

<sup>§</sup> Rispons: L-aħjar rispons oggettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

<sup>¶</sup> Abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

**Figura 23: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali ghal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



Numru f'Riskju	Żmien f'Xhur										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab + Kimo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Tabella 29: Rizultati tal-effikaċja għal pembrolizumab bhala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espresjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab n=257</b>	<b>Trattament Standard* n=255</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	197 (77%)	229 (90%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.3 (10.8, 14.3)	10.3 (9.0, 11.5)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.74 (0.61, 0.90)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.00133	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	228 (89%)	237 (93%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	1.13 (0.94, 1.36)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.89580	
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>		
ORR <sup>§</sup> % (CI ta' 95%)	19.1% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)
Rispons shih	5%	3%
Rispons parzjali	14%	32%
Valur p <sup>¶</sup>	1.0000	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	23.4 (1.5+, 43.0+)	4.5 (1.2+, 38.7+)
% b'tul ta' żmien ta' $\geq$ 6 xhur	81%	36%

\* Cetuximab, platinum, u 5-FU

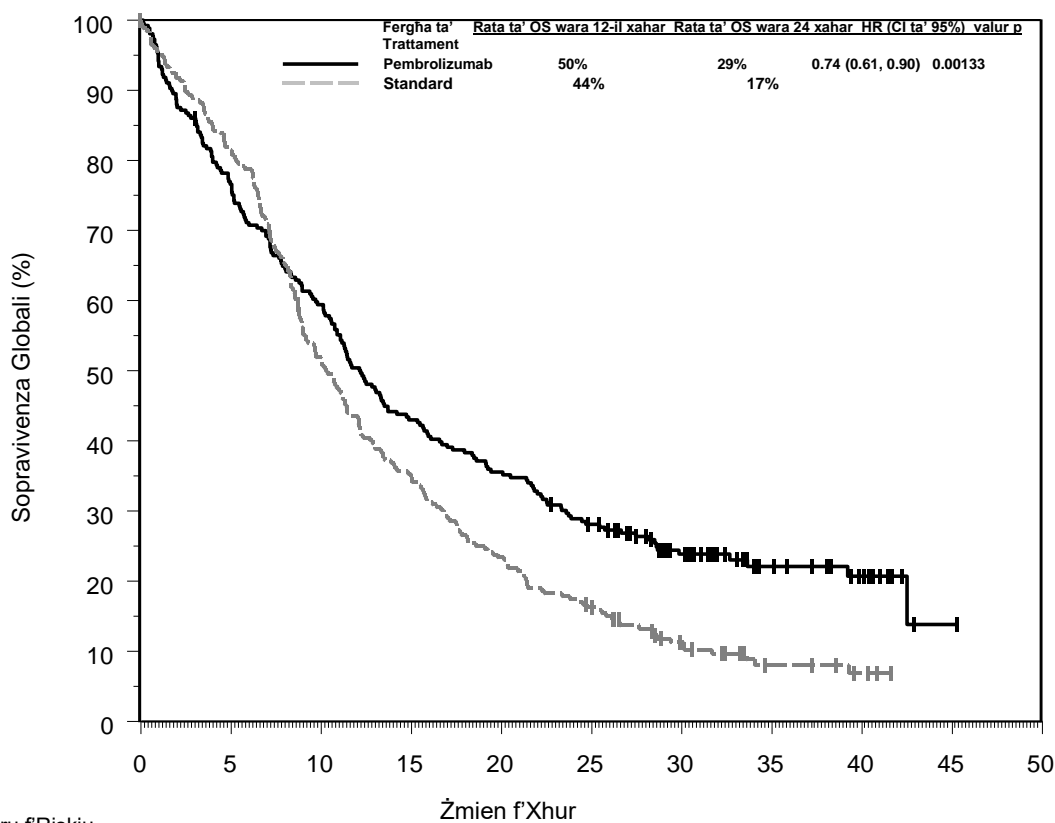
<sup>†</sup> Abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

<sup>‡</sup> Abbaži tat-test log-rank stratifikat

<sup>§</sup> Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

<sup>¶</sup> Abbaži tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-ECOG (0 vs. 1), l-istat tal-HPV (pożittiv vs. negattiv) u l-istat ta' PD-L1 (pożittiv b'mod qawwi vs. pożittiv b'mod mhux qawwi)

**Figura 24: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali ghal pembrolizumab bhala monoterapija f'KEYNOTE-048 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



Numru f'Riskju	Żmien f'Xhur									
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Saret analizi f'KEYNOTE-048 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  20 [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=126 (49%) vs. trattament standard: n=110 (43%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=133 (52%) vs. trattament standard: n=122 (48%)] (ara Tabella 30).

**Tabella 30: Rizultati tal-effikaċja ghal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS  $\geq$  20)**

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126	Trattament Standard* n=110	Monoterapija b'Pembrolizumab n=133	Trattament Standard* n=122
<b>OS</b>				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	84 (66.7%)	98 (89.1%)	94 (70.7%)	108 (88.5%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	14.7 (10.3, 19.3)	11.0 (9.2, 13.0)	14.8 (11.5, 20.6)	10.7 (8.8, 12.8)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.60 (0.45, 0.82)		0.58 (0.44, 0.78)	
Valur p‡	0.00044		0.00010	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	74.6 (66.0, 81.3)	80.0 (71.2, 86.3)	74.4 (66.1, 81.0)	79.5 (71.2, 85.7)
Rata ta' OS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	57.1 (48.0, 65.2)	46.1 (36.6, 55.1)	56.4 (47.5, 64.3)	44.9 (35.9, 53.4)
Rata ta' OS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	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>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=126</b>	<b>Trattament Standard* n=110</b>	<b>Monoterapija b'Pembrolizumab n=133</b>	<b>Trattament Standard* n=122</b>
<b>PFS</b>				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (84.1%)	104 (94.5%)	115 (86.5%)	114 (93.4%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	5.8 (4.7, 7.6)	5.3 (4.9, 6.3)	3.4 (3.2, 3.8)	5.3 (4.8, 6.3)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.76 (0.58, 1.01)		0.99 (0.76, 1.29)	
Valur p‡	0.02951		0.46791	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	49.4 (40.3, 57.9)	47.2 (37.5, 56.2)	33.0 (25.2, 41.0)	46.6 (37.5, 55.2)
Rata ta' PFS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	23.9 (16.7, 31.7)	14.0 (8.2, 21.3)	23.5 (16.6, 31.1)	15.1 (9.3, 22.2)
Rata ta' PFS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	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>Rata ta' rispons oggettiv</b>				
ORR§ % (CI ta' 95%)	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>Tul ta' żmien tar-rispons</b>				
Numru ta' persuni li rrispondew	54	42	31	44
Medjan f'xhur (firxa)	7.1 (2.1+, 39.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)	22.6 (2.7+, 43.0+)	4.2 (1.2+, 31.5+)

\* Cetuximab, platinum, u 5-FU

† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-ahjar rispons oggettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

Saret analizi esploratorja ta' sottogrupp f'KEYNOTE-048 f'pazjenit li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq 1$  sa  $< 20$  [pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija: n=116 (45%) vs. trattament standard: n=125 (49%) u monoterapija b'pembrolizumab: n=124 (48%) vs. trattament standard: n=133 (52%)] (ara Tabella 31).

**Tabella 31: Rizultati tal-effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija u pembrolizumab bhala monoterapija skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-048 (CPS  $\geq 1$  sa  $< 20$ )**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab + Kimoterapija bi Platinum + 5-FU n=116</b>	<b>Trattament Standard* n=125</b>	<b>Monoterapija b'Pembrolizumab n=124</b>	<b>Trattament Standard* n=133</b>
<b>OS</b>				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	93 (80.2%)	115 (92.0%)	103 (83.1%)	121 (91.0%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (9.4, 15.3)	9.9 (8.6, 11.5)	10.8 (9.0, 12.6)	10.1 (8.7, 12.1)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.71 (0.54, 0.94)		0.86 (0.66, 1.12)	
Rata ta' OS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	76.7 (67.9, 83.4)	77.4 (69.0, 83.8)	67.6 (58.6, 75.1)	78.0 (70.0, 84.2)
Rata ta' OS wara 12-il xhur (CI ta' 95%)	52.6 (43.1, 61.2)	41.1 (32.4, 49.6)	44.0 (35.1, 52.5)	42.4 (33.9, 50.7)
Rata ta' OS wara 24 xhur (CI ta' 95%)	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>				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	106 (91.4%)	117 (93.6%)	113 (91.1%)	123 (92.5%)

Punt finali	Pembrolizumab + Kimoterapjij bi Platinum + 5-FU n=116	Trattament Standard* n=125	Monoterapija b'Pembrolizumab n=124	Trattament Standard* n=133
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	4.9 (4.2, 5.3)	4.9 (3.7, 6.0)	2.2 (2.1, 2.9)	4.9 (3.8, 6.0)
Proporzjon ta' periklu† (CI ta' 95%)	0.93 (0.71, 1.21)		1.25 (0.96, 1.61)	
Rata ta' PFS wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (31.0, 49.0)	40.0 (31.2, 48.5)	24.2 (17.1, 32.0)	41.4 (32.8, 49.7)
Rata ta' PFS wara 12-il xahar (CI ta' 95%)	15.1 (9.1, 22.4)	11.3 (6.4, 17.7)	17.5 (11.4, 24.7)	12.1 (7.2, 18.5)
Rata ta' PFS wara 24 xahar (CI ta' 95%)	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>Rata ta' rispons oġġettiv</b>				
ORR‡ % (CI ta' 95%)	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>Tul ta' żmien tar-rispons</b>				
Numru ta' persuni li rrispondew	34	42	18	45
Medjan f'xhur (firxa)	5.6 (1.6+, 25.6+)	4.6 (1.4+, 31.4+)	NR (1.5+, 38.9+)	5.0 (1.4+, 38.7+)

\* Cetuximab, platinum, u 5-FU

† Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

NR = ma ntlahaqx

#### KEYNOTE-040: Studju kkontrollat f'pazjenti b'HNSCC li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija li fiha l-platinum

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pembrolizumab ġew investigati f'KEYNOTE-040, studju b'hafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liena sustanza qed tintuża, għat-trattament ta' HNSCC rikurrenti jew metastatika kkonfermata istologikament tal-kavità orali, tal-faringi jew tal-laringi f'pazjenti li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li kien fiha l-platinum mogħtija bhala parti minn terapija ta' induzzjoni, konkorrenti jew miżjuda, u ma kinitx taqbel magħhom terapija lokali b'intenzjoni ta' kura. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-espressjoni ta' PD-L1 (TPS  $\geq$  50%), l-istat tal-HPV u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG imbagħad intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=247) jew wieħed mit-tliet trattamenti standard (n=248): methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> darba fil-ġimgħa (n=64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> darba kull 3 ġimgħat (n=99), jew cetuximab b'doża għolja ta' 400 mg/m<sup>2</sup> fil-bidu imbagħad 250 mg/m<sup>2</sup> darba fil-ġimgħa (n=71). It-trattament seta' jtkompla wara l-progressjoni jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. L-istudju eskluđa pazjenti b'karċinoma tal-immieħer u l-faringi, b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament, kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew dawki li qabel kienu ttrattati bi 3 reġimens sistemici jew aktar għal HNSCC rikorrenti u/jew metastatika. Stima tal-istat tat-tumur saret fid-9 ġimgħa, imbagħad kull 6 ġimgħat sa Ġimgħa 52, segwit minn kull 9 ġimgħat sa 24 xahar.

Fost l-495 pazjent f'KEYNOTE-040, 129 (26%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'TPS  $\geq$  50% abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-129 pazjent kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (40% b'età ta' 65 jew aktar); 81% irġiel; 78% Bojod, 11% Asjatiċi, u 2% Suwed; 23% u 77% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; u 19% b'tumuri pożittivi għal HPV. Sebġha u sittin fil-mija (67%) tal-pazjent kellhom mard M1 u l-maġġoranza kellhom marda fl-istadju IV (stadju IV 32%, stadju IVa 14%, stadju IVb 4%, u stadju IVc 44%). Sittax fil-mija (16%) kellhom progressjoni tal-marda wara li kienet ingħatat kimoterapija inizjali jew wara dik inizjali li kien fiha l-platinum qabel, u 84% kienu rċievi minn reġimen wieħed sa żewġ reġimens sistemici qabel għal mard metastatiku.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien OS fil-popolazzjoni ITT. L-analiżi inizjali wasslet għal HR għal OS ta' 0.82 (CI ta' 95%: 0.67, 1.01) b'valur p one-sided ta' 0.0316. L-OS medjana kienet 8.4 xhur għal pembrolizumab meta mqabbel ma' 7.1 xhur għal trattament standard. Tabella 32 tiġbor fil-qosor

il-kejl ta' effikaċja l-aktar importanti għall-popolazzjoni ta' TPS  $\geq$  50%. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS għall-popolazzjoni ta' TPS  $\geq$  50% qed tintwera f'Figura 25.

**Tabella 32: Effikaċja ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat f'pazjenti b'HNSCC b'TPS  $\geq$  50% li qabel kienu ġew ittrattati b'kimoterapija bil-platinum f'KEYNOTE-040**

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=64	Trattamento Standard* n=65
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	41 (64%)	56 (86%)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.53 (0.35, 0.81)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.001	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	52 (81%)	58 (89%)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (CI ta' 95%)	0.58 (0.39, 0.86)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.003	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
Rata (%) wara 6 xhur (CI ta' 95%)	40.1 (28.1, 51.9)	17.1 (8.8, 27.7)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv<sup>§</sup></b>		
ORR % (CI ta' 95%)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
Valur p <sup>¶</sup>	0.0009	
Rispons shiħ	5%	2%
Rispons parzjali	22%	8%
Marda stabbli	23%	23%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>§,#</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	Ma ntlahaqx (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)
Numru (% <sup>Ⓟ</sup> ) ta' pazjenti b'tul ta' $\geq$ 6 xhur	9 (66%)	2 (50%)

\* Methotrexate, docetaxel, jew cetuximab

† Proporzjon ta' periklu (pembrolizumab imqabbel ma' trattament standard) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Valur p *one sided* abbażi tat-test log-rank

§ Ivvalutat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

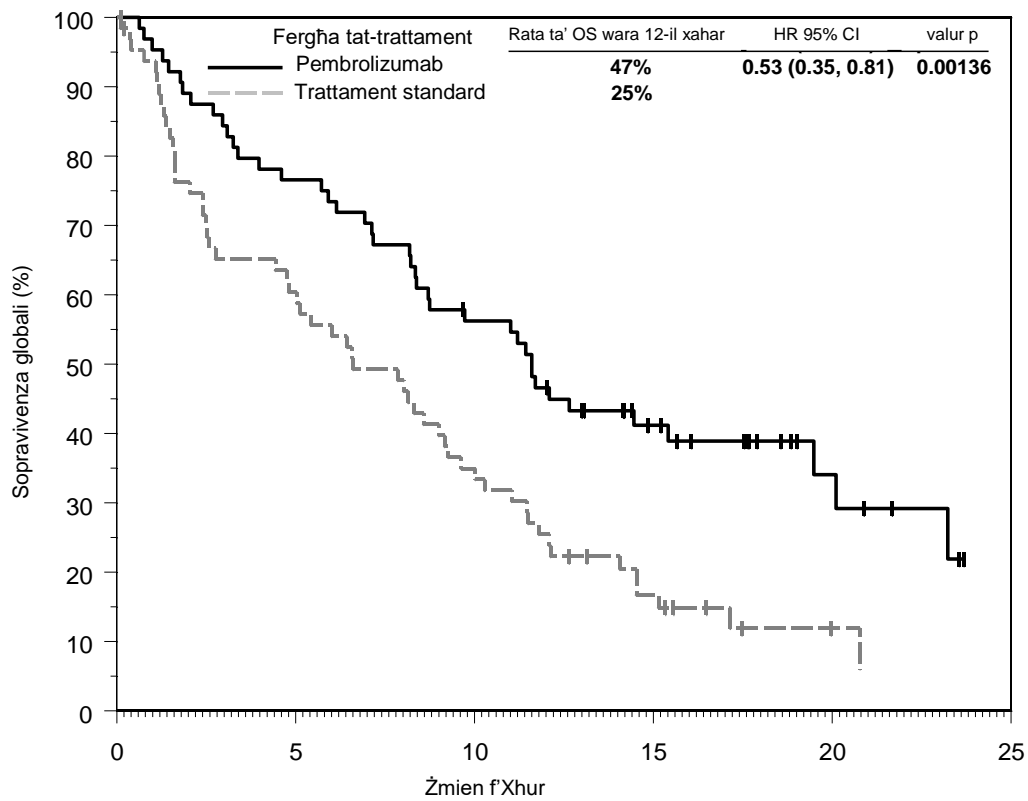
¶ Abbażi ta' metodu ta' Miettinen u Nurminen

# Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

Ⓟ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier



**Figura 25: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament ta' pazjenti f'KEYNOTE-040 b'espressjoni ta' PD-L1 (TPS ≥ 50%)**



Numru f'riskju	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab	64	49	35	19	7	1
Trattament standard	65	38	22	9	2	0

Karċinoma taċ-ċelluli renali

KEYNOTE-426: Studju kkontrollat ta' terapija kombinata b'axitinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ġew ittrattati

L-effikaċċja ta' pembrolizumab flimkien ma' axitinib ġiet investigata f'KEYNOTE-426, studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċelluli b'ċitoplasmu ċar, irrISPettivament mill-istat ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur u l-kategoriji tal-gruppi ta' riskju tal-Konsorzju tad-Database Internazzjonali ta' RCC Metastatika (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*). L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont il-kategoriji ta' riskju (favorevoli versus intermedju versus dgħajjef) u r-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplament tad-Dinja"). Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) għall-wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg fil-vini kull 3 ġimgħat flimkien ma' axitinib 5 mg mill-ħalq, darbtejn kuljum. Pazjenti li ttolleraw axitinib 5 mg darbtejn kuljum għal 2 ċikli konsekuttivi ta' trattament (i.e. 6 ġimgħat) mingħajr l-ebda avvenimenti avversi ta' > Grad 2 marbuta mat-trattament għal axitinib u bi pressjoni ikkontrollata tajjeb sa ≤ 150/90 mm Hg tħallew iżidu d-doża ta' axitinib għal 7 mg darbtejn kuljum. Iż-żieda fid-doża ta' axitinib għal 10 mg darbtejn kuljum tħalliet issir bl-użu tal-istess kriterji. Axitinib seta' jitwaqqaf b'mod temporanju jew jitnaqqas għal 3 mg darbtejn kuljum u sussegwentement għal 2 mg darbtejn kuljum biex tiġi mmanigġjata t-tossicità.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq, darba kuljum għal 4 ġimgħat imbagħad waqfien tat-trattament għal ġimgħatejn.

It-trattament b'pembrolizumab u axitinib kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 kif ivverifikata permezz ta' BICR jew ikkonfermata mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-ghoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li giet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, wara l-ghazla arbitrarja f'Gimgha 12, imbagħad kull 6 gimghat wara dan sa Gimgha 54, imbagħad kull 12-il gimgha minn hemm 'il quddiem.

Total ta' 861 pazjent intaġħzlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 26 sa 90); 38% b'età ta' 65 jew aktar; 73% irġiel; 79% Bojod u 16% Asjatiċi; 80% kellhom Punteġġ ta' Eżekuzzjoni ta' Karnofsky (KPS - *Karnofsky Performance Score*) ta' 90-100 u 20% kellhom KPS ta' 70-80; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 31% favorevoli, 56% intermedja u 13% batuta.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kien OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja kien l-ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.53; 95% CI 0.38, 0.74; Valur-p = 0.00005) u PFS (HR 0.69; 95% CI 0.56, 0.84; Valur-p = 0.00012) għal pazjenti li ntaġħzlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel. Tabella 33 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti ta' effikaċja u l-Figuri 26 u 27 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

**Tabella 33: Rizultati tal-Effikaċja f'KEYNOTE-426**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab Axitinib n=432</b>	<b>Sunitinib n=429</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	193 (45%)	225 (52%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.73 (0.60, 0.88)	
Valur p <sup>†</sup>	0.00062	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	286 (66%)	301 (70%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	15.7 (13.6, 20.2)	11.1 (8.9, 12.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.68 (0.58, 0.80)	
Valur p <sup>†</sup>	< 0.00001	
<b>Rata ta' rispons oggettiv</b>		
ORR <sup>§</sup> % (CI ta' 95%)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Rispons shih	10%	3%
Rispons parzjali	50%	36%
Valur p <sup>¶</sup>	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	23.6 (1.4+, 43.4+)	15.3 (2.3, 42.8+)
Numru (% <sup>#</sup> ) ta' pazjenti b'tul ta' ≥ 30 xahar	87 (45%)	29 (32%)

\* Abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p nominali abbaži tat-test log-rank stratifikat

‡ Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

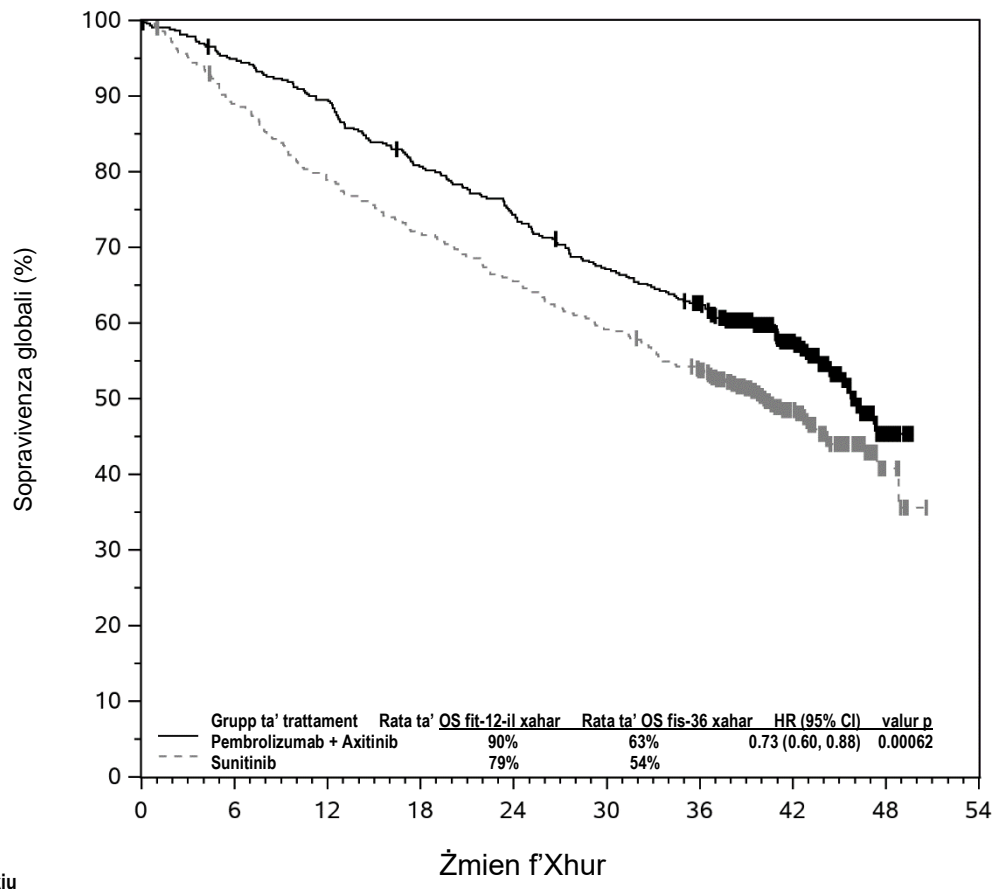
§ Abbaži ta' pazjenti bl-aħjar rispons oggettiv bhala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

¶ Valur p nominali abbaži ta' metodoloġija ta' Miettinen u Nurminen stratifikat permezz tal-grupp ta' riskju tal-IMDC u r-regjun ġeografiku. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' ORR (żmien medjan ta' segwitu ta' 12.8 xhur), superjorità sinifikanti b'mod statistiku inkisbet għal ORR meta pembrolizumab mogħti flimkien ma' axitinib tqabbel ma' sunitinib valur p < 0.0001.

# Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

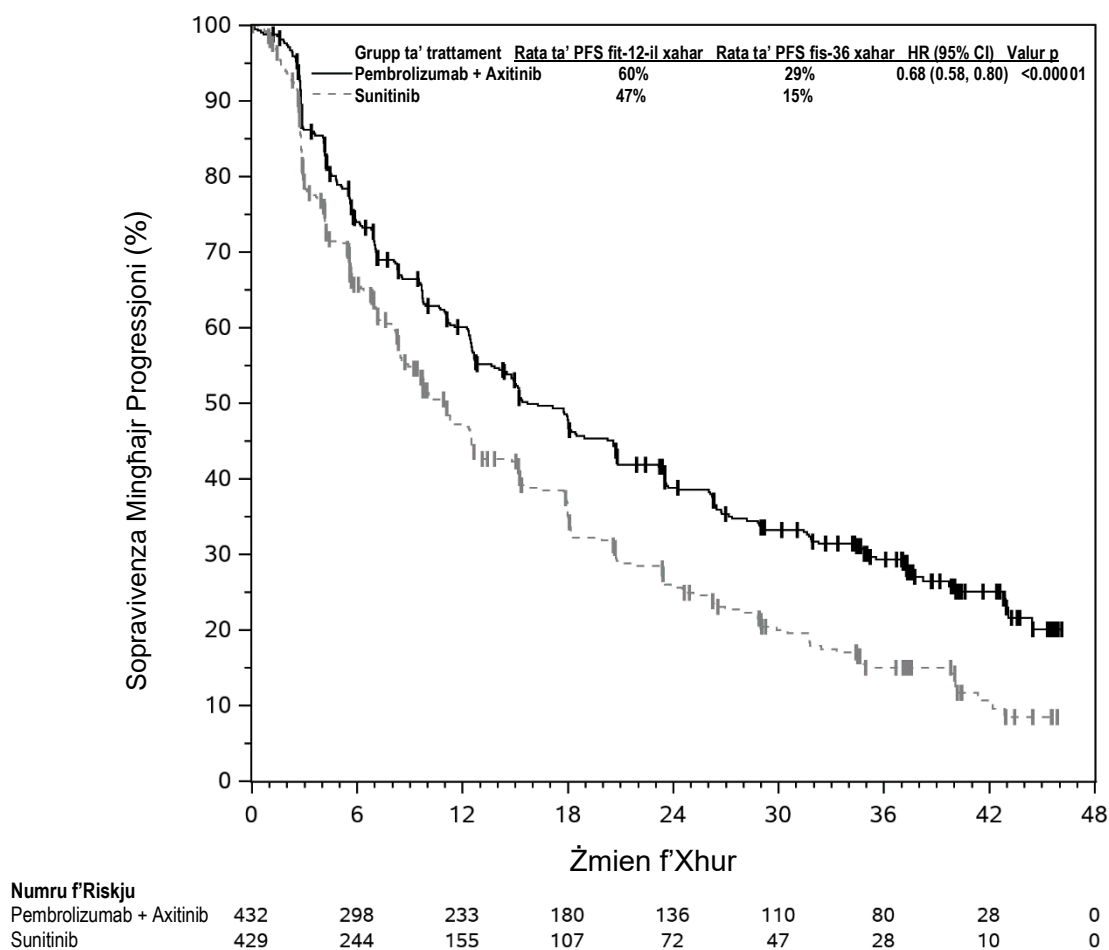
NA = mhux disponibbli

**Figura 26: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament F'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Numru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

**Figura 27: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-426 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**



Saru analiżi ta' sottogrupp f'KEYNOTE-426 f'pazjenti b'PD-L1 CPS  $\geq$  1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] u CPS < 1 [kombinazzjoni ta' pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. Il-benefiċċji ta' OS u PFS ġew osservati irrISPETTIVAMENT mill-livell ta' espressjoni ta' PD-L1.

L-istudju KEYNOTE-426 ma kellux is-sahha li jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Tabella 34 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja skont il-kategoriji ta' riskju tal-IMDC abbażi tal-analiżi finali ta' OS wara medjan ta' segwitu ta' 37.7 xhur.

**Tabella 34: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-426 skont il-kategorija ta' riskju tal-IMDC**

Skop finali	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
<b>OS</b>	<b>Rata ta' OS wara 12-il xahar, % (CI ta' 95%)</b>		<b>HR ta' OS (CI ta' 95%)</b>
Favorevoli	95.6 (90.5, 98.0)	94.6 (89.0, 97.4)	1.17 (0.76, 1.80)
Intermedju	90.7 (86.2, 93.8)	77.6 (71.8, 82.3)	0.67 (0.52, 0.86)
Dgħajjef	69.6 (55.8, 79.9)	45.1 (31.2, 58.0)	0.51 (0.32, 0.81)
<b>PFS</b>	<b>Medjan (CI ta' 95%), xhur</b>		<b>HR ta' PFS (CI ta' 95%)</b>
Favorevoli	20.7 (15.2, 28.9)	17.8 (12.5, 20.7)	0.76 (0.56, 1.03)
Intermedju	15.3 (12.5, 20.8)	9.7 (8.0, 12.4)	0.69 (0.55, 0.86)
Dgħajjef	4.9 (2.8, 12.4)	2.9 (2.7, 4.2)	0.53 (0.33, 0.84)
<b>ORR Ikkonfermata</b>	<b>% (CI ta' 95%)</b>		<b>Differenza fl-ORR, % (CI ta' 95%)</b>
Favorevoli	68.8 (60.4, 76.4)	50.4 (41.5, 59.2)	18.5 (6.7, 29.7)
Intermedju	60.5 (54.0, 66.8)	39.8 (33.7, 46.3)	20.7 (11.8, 29.2)
Dgħajjef	39.3 (26.5, 53.2)	11.5 (4.4, 23.4)	27.7 (11.7, 42.8)

\* n (%) għall-kategoriji ta' riskju favorevoli, intermedju u dgħajjef għal pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib kienu: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%), rispettivament

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni b'lenvatinib f'pazjenti b'RCC li qatt ma kienu ħadu trattament qabel**

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib giet investigata f'KEYNOTE-581 (CLEAR), studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tinuża li sar f'1 069 pazjent b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċellula ċara inkluż karatteristiċi istoloġiċi oħra bħal sarkomatojd u papillari fl-ambjent ta' trattament tal-ewwel għażla. Il-pazjenti ġew irregistrati irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (L-Amerika ta' Fuq versus L-Ewropa tal-Punent versus "Il-Kumplament tad-Dinja") u l-gruppi pronjostiċi tal-Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorevoli versus intermedja versus ħażina).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1:1) għal waħda mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn gol-vini kull 3 ġimgħat sa 24 xahar flimkien ma' lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum.
- lenvatinib 18-il mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' everolimus 5 mg mill-ħalq darba kuljum.
- sunitinib 50 mg mill-ħalq darba kuljum għal 4 ġimgħat imbagħad mingħajr trattament għal ġimagħtejn.

It-trattament kompli sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda determinat mill-investigatur u kkonfermat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-għoti ta' pembrolizumab u axitinib thalla jsir wara li giet iddefinita progressjoni tal-marda permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u tqies mill-investigatur li kien qed jirċievi benefiċċju kliniku. Pembrolizumab tkompla għal massimu ta' 24 xahar; madankollu, trattament b'lenvatinib seta' jitkompla wara l-24 xahar. L-istima tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi u mbagħad wara 8 ġimgħat.

Fost il-popolazzjoni tal-istudju (355 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab ma' lenvatinib u 357 fil-grupp ta' sunitinib), il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 29 sa 88 sena), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 74% irġiel; 75% Bojod, 21% Asjatiċi, 1% Suwed, u 2% ta' razez oħra; 17% u 83% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80 u 90 sa 100, rispettivament; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju IMDC kienet 33% favorevoli, 56% intermedja u 10% ħażina, u skont il-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC kienet 27% favorevoli, 64% intermedja u

9% ħażina. Mard metastatiku kien preżenti f'99% tal-pazjenti u mard avanzat lokali kien preżenti f'1%. Partijiet komuni ta' metastasi fil-pazjenti kienu l-pulmun (69%), l-ghoqda tal-limfa (46%), u l-ghadam (26%).

Il-kejl tar-riżultat primarju ta' effikaċja kien PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat sekondarju ta' effikaċja kien jinkludi OS u ORR. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.39; 95% CI 0.32, 0.49; Valur p < 0.0001), OS (HR 0.66; 95% CI 0.49, 0.88; Valur p 0.0049), u ORR (71%; [95% CI 66, 76] vs. 36%; [95% CI 31, 41]; Valur p < 0.0001) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 26.5 xhur, u medjan tat-tul ta' żmien tat-ttrattament għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ta' 17.0-il xahar. L-analiżi primarja tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti

Ir-riżultati tal-effikaċja għal KEYNOTE-581 (CLEAR) fl-analiżi finali speċifikata skont il-protokoll bi żmien medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar huma mqassra f'Tabella 35 u Figuri 28 u 29. Ir-riżultati ta' PFS kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, fil-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC u l-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Ir-riżultati ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC huma mqassra f'Tabella 36.

**Tabella 35: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Skop finali	Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat u lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
<b>PFS*</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	207 (58%)	214 (60%)
Medjan f'xhur (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.47 (0.38, 0.57)	
Valur p‡	< 0.0001	
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	149 (42%)	159 (45%)
Medjan f'xhur (95% CI)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
Valur p‡	0.0424	
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR§ % (95% CI)	71% (66.6, 76.0)	37% (31.7, 41.7)
Rispons shih	18%	5%
Rispons parzjali	53%	32%
Valur p¶	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons#</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	26.7 (1.64+, 55.92+)	14.7 (1.64+, 54.08+)

\* L-analiżi primarja ta' PFS kienet tinkludi ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer. Ir-riżultati għal PFS biċ-ċensura ta' trattamenti ġodda kontra l-kanċer jew mingħajrha kienu konsistenti.

† Abbażi tal-mudell ta' periklu Cox stratifikat

‡ Valur p nominali, two-sided abbażi tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bhala rispons shih jew rispons parzjali

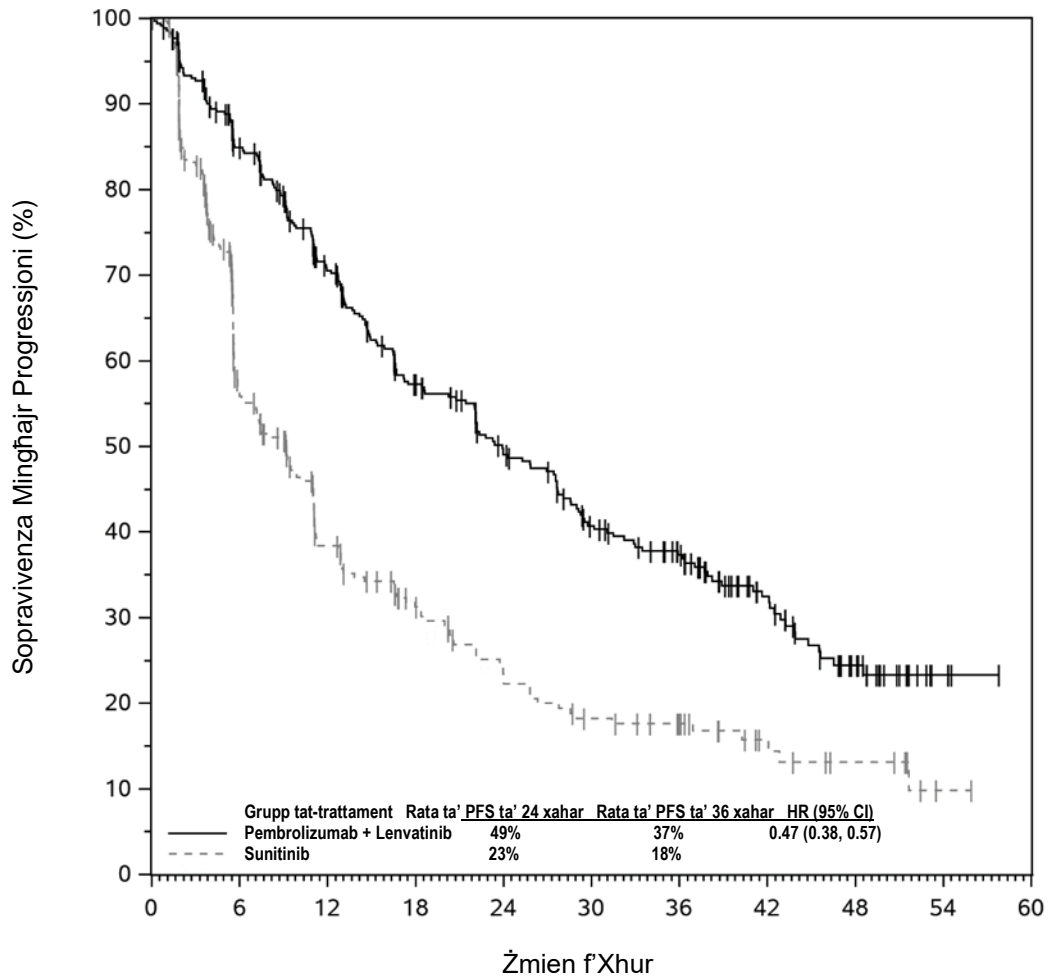
¶ Valur p nominali two-sided ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat. F'analiżi finali preċedenti speċifikata minn qabel ta' ORR (medjan ta' żmien ta' segwitu ta' 17.3 xhur), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal ORR li qabbel pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib ma' sunitinib, (proporzjon ta' probabbiltà: 3.84 [95% CI: 2.81, 5.26], Valur p < 0.0001).

# Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

L-analiżi finali tal-OS ma gietx aġġustata biex tispjega terapiji sussegwenti, b'195/357 (54.6%) pazjent fil-grupp ta' sunitinib u 56/355 (15.8%) pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib li rievew terapija anti-PD-1/PD-L1 sussegwenti.

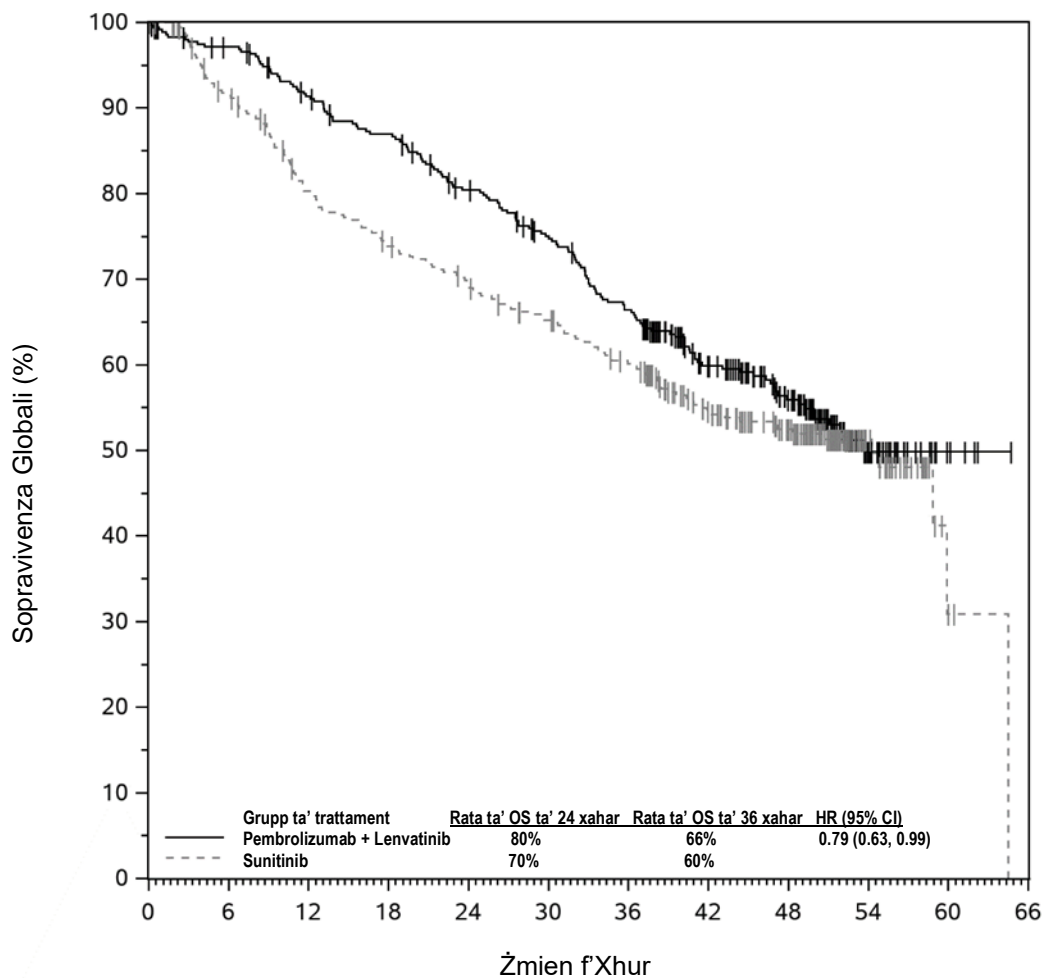
**Figura 28: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Numru f'Riskju	Żmien f'Xhur										
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



**Figura 29: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Numru f'Riskju	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

L-istudju KEYNOTE-581 (CLEAR) ma kellux il-qawwa jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali.

Analizi ta' sottogrupp saret skont il-grupp pronjostiku MSKCC.

Tabella 36 tiġbor fil-qosor il-kejl ta' effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC abbażi tal-analizi finali ta' OS f' medjan ta' segwitu ta' 49.4 xahar.

**Tabella 36: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-581 (CLEAR) skont il-grupp pronjostiku MSKCC**

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Avvenimenti	
<b>Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS - Progression-Free Survival) skont il-BIRC*</b>					<b>HR ta' PFS (95% CI)</b>
Favorevoli	96	56	97	65	0.46 (0.32, 0.67)
Intermedja	227	129	228	130	0.51 (0.40, 0.65)
Hażina	32	22	32	19	0.18 (0.08, 0.42)
<b>Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival)*</b>					<b>HR ta' OS (95% CI)</b>
Favorevoli	96	27	97	31	0.89 (0.53, 1.50)
Intermedja	227	104	228	108	0.81 (0.62, 1.06)
Hażina	32	18	32	20	0.59 (0.31, 1.12)

\* Medjan ta' segwitu: 49.4 xhur (żmien meta ma baqghetx tingħabar id-*data* – 31 ta' Lulju 2022)

***KEYNOTE-B61: Studju ta' Fażi II b'fergħa waħda***

Hemm *data* addizzjonali disponibbli mill-istudju KEYNOTE-B61 ta' Fażi II b'fergħa dwar pembrolizumab (400 mg kull 6 ġimgħat) flimkien ma' lenvatinib (20 mg OD) għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC avanzata jew metastatika b'istoloġija taċ-ċelluli mhux ċara (n=158), li tinkludi 59% papillari, 18% kromofobi, 4% translokazzjoni, 1% medullari, 13% mhux ikklassifikati, u 6% oħrajn. L-ORR kien ta' 50.6% (95% CI: 42.6, 58.7) u t-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 19.5-il xahar (95% CI: 15.3, NR).

***KEYNOTE-564: Studju kkontrollat bi placebo għat-trattament addizzjonali ta' pazjenti b'RCC mneħħija b'operazzjoni***

L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata bħala terapija addizzjonali għal RCC f'KEYNOTE-564, studju b'haġna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'994 pazjent b' riskju minn intermedju sa għoli jew riskju għoli ta' rikorrenza, jew M1 mingħajr l-ebda sinjal ta' mard (NED, no evidence of disease). Il-kategorija ta' riskju intermedju sa għoli kienet tinkludi: pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd; pT3, kwalunkwe Grad mingħajr involvment tan-noduli (N0) jew metastasi bogħod mis-sors (M0). Il-kategorija ta' riskju għoli kienet tinkludi: pT4, kwalunkwe Grad N0 u M0; kwalunkwe pT, kwalunkwe Grad b'involvment tan-noduli u M0. Il-kategorija NED M1 kienet tinkludi pazjenti b'mard metastatiku li kienet saritilhom operazzjoni biex jitneħħew kompletament il-leżjonijiet primarji u metastatiċi. Il-pazjenti riedet tkun saritilhom tneħħija protettiva ta' parti mill-kilwa jew tneħħija radikali tal-kilwa kollha b'operazzjoni (u tneħħija kompluta ta' leżjonijiet solidi, iżolati, metastatiċi fit-tessuti rotob fil-partecipanti M1 NED) b'marġini kirurġiċi negattivi ≥ 4 ġimgħat qabel iż-żmien ta' meta sar l-*iscreening*. L-istudju eskluđa pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. Pazjenti b'RCC b'komponent ta' ċellula ċara ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat (n=496) jew placebo (n=498) sa sena sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat tal-metastasi (M0, M1 NED), u fil-grupp M0, giet stratifikata aktar skont il-PS (0,1) ta' ECOG u r-reġjun ġeografiku (mill-Istati Uniti, mhux mill-Istati Uniti). Mill-bidu tal-għażla arbitrarja, il-pazjenti saritilhom immaġini kull 12-il ġimgħa għall-ewwel sentejn, imbagħad kull 16-il ġimgħa mis-snin 3 sa 5, imbagħad kull 24 ġimgħa kull sena.

Fost id-994 pazjent, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 60 sena (firxa: 25 sa 84), 33% età ta' 65 jew aktar; 71% irġiel; u 85% b'PS ta' ECOG ta' 0 u 15% b'PS ta' ECOG ta' 1. Erbgħa u disghin fil-mija kienu N0; 83% ma kellhom l-ebda karatteristiċi sarkomatojd; 86% kienu pT2 bi Grad 4 jew karatteristiċi sarkomatojd jew pT3; 8% kienu pT4 jew b'involverment tan-noduli; u 6% kellhom NED b'M1. Il-karatteristiċi tal-linja bażi u d-demografiċi kienu ġeneralment kumparabbli bejn pembrolizumab u l-fergħat tal-plaċebo.

Ir-riżultat primarju ta' effikaċja kien sopravivenza mingħajr mard (DFS, disease-free survival) stmata mill-investigatur. Il-kejl sekondarju l-aktar importanti kien OS. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel bi żmien ta' segwitu medjan ta' 23.9 xahar, l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'DFS (HR 0.68; 95% CI 0.53, 0.87; valur p = 0.0010) għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-plaċebo. Riżultati aġġornati ta' effikaċja bi żmien ta' segwitu medjan ta' 29.7 xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 37 u Figura 30.

**Tabella 37: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-564**

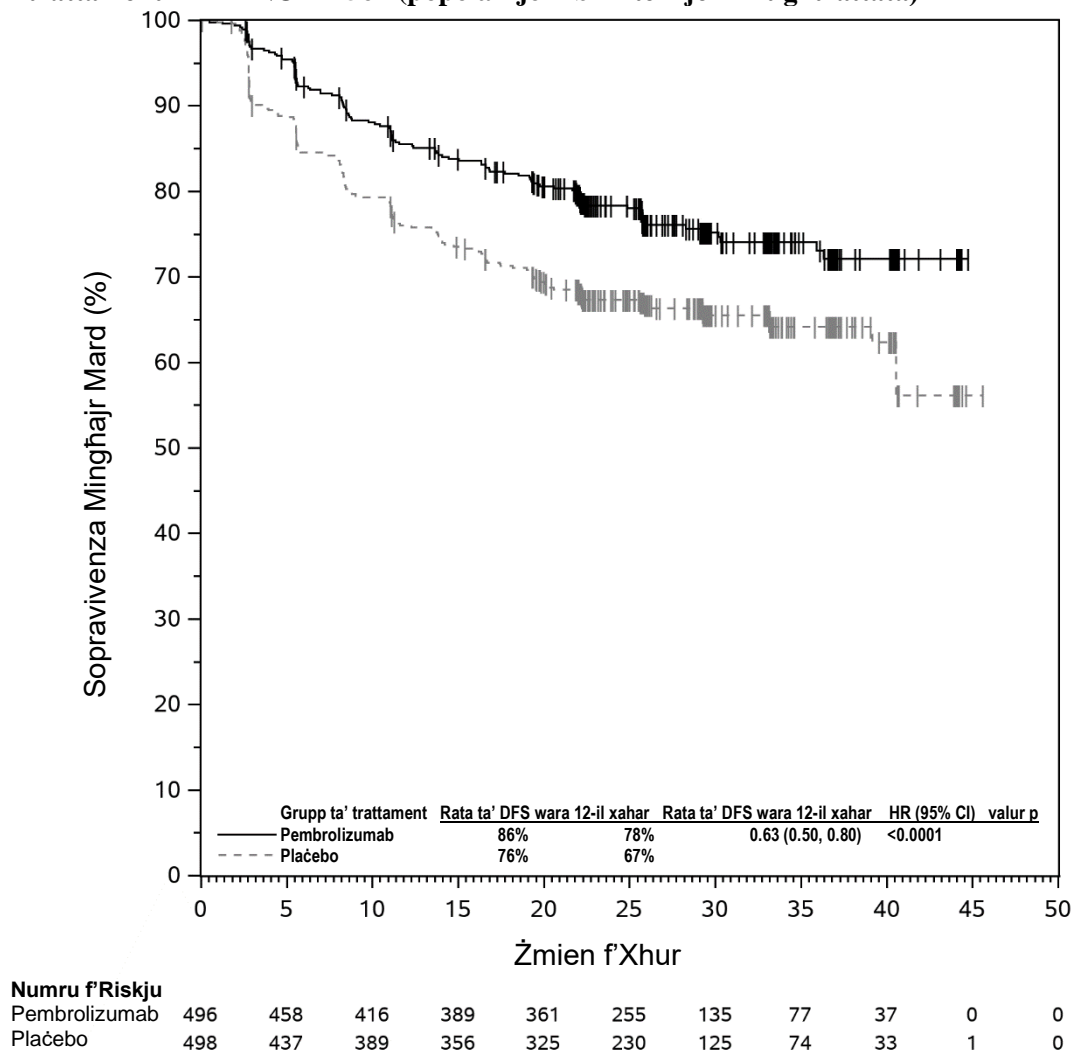
<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=496</b>	<b>Plaċebo  n=498</b>
<b>DFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	114 (23%)	169 (34%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR	NR
Proporzjon ta' periklu* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	
Valur p <sup>†</sup>	< 0.0001	

\* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat

NR, not reached =, ma ntlahaqx

**Figura 30: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza mingħajr mard skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-564 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Fiz-żmien tal-analiżi aġġornata, il-proporzjon ta' periklu ta' DFS (95% CI) kien 0.68 (0.52, 0.89) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'M0-riskju minn intermedju sa għoli ta' rikorrenza, 0.60 (0.33, 1.10) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'M0-riskju kbir ta' rikorrenza, u 0.28 (0.12, 0.66) fis-sottogrupp ta' pazjenti NED b'M1. Ir-riżultati ta' OS ma kinux għadhom maturi bi 23 mewt minn 496 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab u 43 mewt minn 498 pazjent fil-grupp tal-placebo.

#### Kancers MSI-H jew dMMR

##### Kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum

##### KEYNOTE-177: Studju kkontrollat f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li qatt ma kienu ħadu trattament qabel fl-ambjent metastatiku

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-177, studju b'ħafna ċentri, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR metastatiku li ma kienux ġie trattat qabel. L-istat t-tumur MSI jew MMR (tiswija ta' tqabbil ħażin) ġie determinat lokali bl-użu tar-reazzjoni tal-katina tal-polimerase (PCR) jew IHC, rispettivament. Pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjoni li teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eligibbli.

Il-pazjenti intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jirċievu pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimgħat jew l-għażla tal-investigatur tar-reġimens ta' kimoterapija li ġejjin mogħtija minn ġol-vini kull ġimgħatejn:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, u FU) jew mFOLFOX6 flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (jew levoleucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>), u FU 400 mg/m<sup>2</sup> f'daqqa f' Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f' Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m<sup>2</sup> fil-gimgha.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, u FU) jew FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab jew cetuximab: Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (jew levoleucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>), u FU 400 mg/m<sup>2</sup> f'daqqa f' Jum 1, imbagħad FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> fuq 46-48 siegħa. Bevacizumab 5 mg/kg bw f' Jum 1 jew cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel infużjoni, imbagħad 250 mg/m<sup>2</sup> fil-gimgha.

It-trattament b'pembrolizumab kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST v1.1 determinata mill-investigatur jew tossicità mhux aċċettabbli. Pazjenti trattati b'pembrolizumab mingħajr progressjoni tal-marda setgħu jiġu trattati sa 24 siegħa. L-istima tat-tumur saret kull 9 ġimghat. Il-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu kimoterapija ġew offruti pembrolizumab fiż-żmien tal-progressjoni tal-marda.

Total ta' 307 pazjenti ġew irreġistrati u magħzula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab (n=153) jew kimoterapija (n=154). Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: medjan tal-età 63 sena (firxa: 24 sa 93), 47% età ta' 65 sena jew akbar; 50% irġiel; 75% Bojod u 16% Asjatiċi; 52% u 48% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament. Stat ta' mutazzjoni: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Għal 143 pazjent trattati b'kimoterapija, 56% irċievu mFOLFOX6 b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom u 44% rċievu FOLFIRI b'bevacizumab jew cetuximab jew mingħajrhom.

Il-kejl tar-rizultati primarji ta' effikaċja kien PFS stmat permezz ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS. Kejl tar-rizultati sekondarji kien ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS (HR 0.60; 95% CI 0.45, 0.80; Valur p 0.0002) għall-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab meta mqabbel mal-kimoterapija fl-analiżi finali speċifikata minn qabel għal PFS. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn pembrolizumab u l-kimoterapija fl-analiżi finali ta' OS li fiha 60% tal-pazjenti li kienu ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu l-kimoterapija nqalbu biex sussegwentement bdew jirċievu terapiji kontra PD-1/PD-L1 inkluż pembrolizumab. Tabella 38 tiġbor fil-qosor il-kejl tal-effikaċja l-aktar importanti u l-Figuri 31 u 32 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS aġġornati abbażi tal-analiżi finali bi żmien medjan ta' segwitu ta' 38.1 xhur (firxa: 0.2 sa 58.7 xhur).

**Tabella 38: Rizultati ta' effikċja f'KEYNOTE-177**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat n=153</b>	<b>Kimoterapija n=154</b>
<b>PFS*</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	86 (56%)	117 (76%)
Medjan f'xhur (95% CI)	16.5 (5.4, 38.1)	8.2 (6.1, 10.2)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.59 (0.45, 0.79)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.0001	
<b>OS<sup>§</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	62 (41%)	78 (51%)
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valur p <sup>§</sup>	0.0359	
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37.1, 53.3)	33% (25.8, 41.1)
Rispons shiħ	13%	4%
Rispons parzjali	32%	29%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.3+, 53.5+)	10.6 (2.8, 48.3+)
% b'tul ta' ≥ 24 xahar <sup>¶</sup>	84%	34%

\* Bit-12-il xahar ta' segwitu addizzjonali wara l-analiżi ta' PFS speċifikata minn qabel.

† Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox

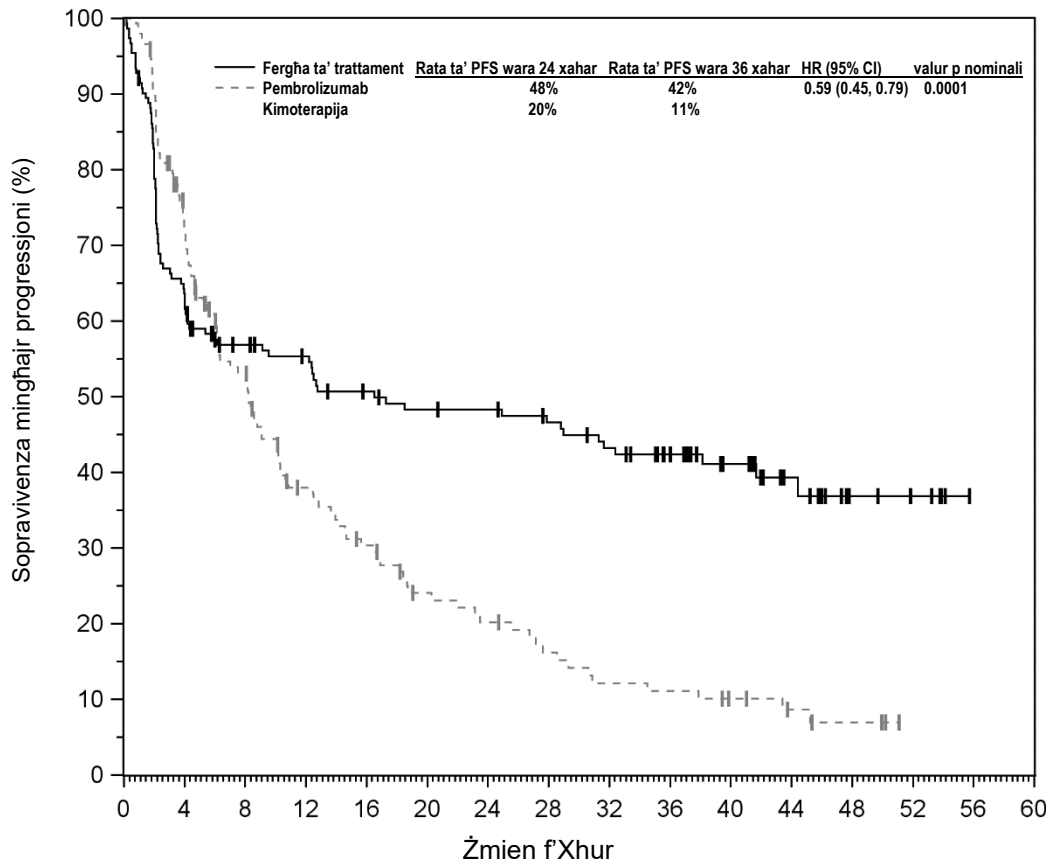
‡ Il-valur p huwa nominali.

§ Mhux sinifikanti b'mod statistiku wara aġġustament għall-multipliċità

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

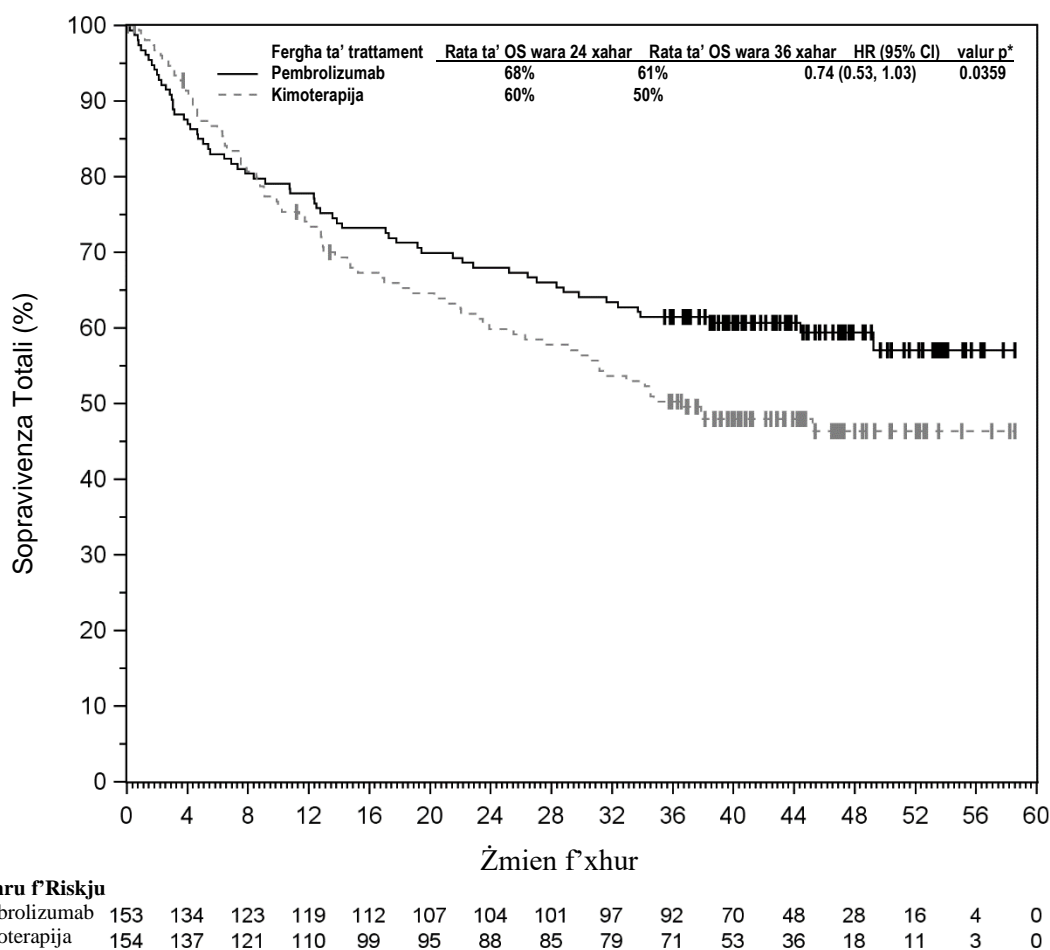
NR, not reached = ma ntlahaqx

**Figura 31: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	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
Kimoterapija	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

**Figura 32: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-177 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



\*M'huwix sinifikanti b'mod statistiku wara agġustament għall-multipliċità

KEYNOTE-164: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitnehħa b'operazzjoni jew metastatiku li rċivew terapija preċedenti

L-effikaċja ta' pembrolizumab ġiet investigata f'KEYNOTE-164, studju ta' Fażi II, b'hafna ċentri, mingħajr għażla arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'koorti multipli, li rreġistra fih pazjenti b'CRC MSI-H jew dMMR li ma setax jitnehħa b'operazzjoni jew metastatiku li pprogressa wara terapija preċedenti abbażi ta' fluoropyrimidine flimkien ma' irinotecan u/jew oxaliplatin.

Il-pazjenti rċivew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm ġiet ikkonfermata progressjoni tal-marda. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost il-124 pazjent irreġistrati f'KEYNOTE-164, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 56 sena (35% b'età ta' 65 sena jew aktar); 56% irġiel; 68% Bojod, 27% Asjatiċi; 41% u 59% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tnax fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet BRAF u 36% kellhom mutazzjonijiet RAS; 39% u 34% ma kinux determinati għall-mutazzjonijiet BRAF u RAS, rispettivament. Sebġha u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 3% kellhom marda M0 (avanzata lokali li ma tistax titnehħa b'operazzjoni). Sitta u sebġin fil-mija tal-pazjenti rċivew żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar.



Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi tul ta' żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien ta' 37.3 (firxa: 0.1 sa 65.2). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 39.

**Tabella 39: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-164**

Skop finali	n=124
<b>Rata ta' rispons oġġettiv*</b>	
ORR % (95% CI)	34% (25.6, 42.9)
Rispons shih	10%
Rispons parzjali	24%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons*</b>	
Medjan f'xhur (firxa)	NR (4.4, 58.5+)
% b'tul ta' żmien ta' $\geq$ 36 xahar <sup>#</sup>	92%

\* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bhala rispons shih jew parzjali

# Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemm mard progressiv saż-żmien tal-aħjar stima tal-marda

NR = ma ntlahaqx

Ġew osservati risponsi oġġettivi rrispettivament mill-istat tal-mutazzjoni BRAF jew RAS.

Kanċers li mhumiex tal-musrna l-kbira jew tar-rektum

KEYNOTE-158: Studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'kanċer MSI-H jew dMMR li ma setax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żghira jew tal-marrara li kienu rċivew terapija preċedenti  
L-effikaċja ta' pembrolizumab giet investigata fi 355 pazjent b'tumuri solidi MSI-H jew dMMR mhux CRC li ma setgħux jitneħħew b'operazzjoni jew metastatiċi ġew irregjistrati fi studju ta' Fazi II, b'hafna ċentri, mingħajr għażla arbitrarja fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża (KEYNOTE-158), inkluż pazjenti b'kanċer tal-endometriju, tal-istonku, tal-musrana ż-żghira jew tal-marrara. L-istat MSI jew MMR tat-tumur ġie determinat prospettivament bl-użu ta' PCR jew IHC, rrispettivament.

Il-pazjenti rċivew pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimġhat sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Pazjenti stabbli b'mod kliniku bi xhieda inizjali ta' progressjoni tal-marda thallew jibqgħu fuq it-trattament sakemm giet ikkonfermata l-progressjoni tal-marda. Pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda ġew trattati sa 24 xahar (sa 35 ċiklu). L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimġhat matul l-ewwel sena, imbagħad kull 12-il ġimġha minn hemm 'il quddiem.

Fost it-83 pazjent b'kanċer tal-endometriju, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 64 sena (firxa: 42 sa 86), 46% b'età ta' 65 sena jew aktar; 84% Bojod, 6% Asjatiċi, u 4% Suwed; u PS ta' ECOG ta' 0 (46%) u 1 (54%). Tmienja u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda M1 u 2% kellhom marda M0. Sebgha u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost il-51 pazjent b'kanċer tal-istonku, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 67 sena (firxa: 41 sa 89); 57% b'età ta' 65 sena jew aktar; 65% irġiel, 63% Bojod, 28% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (45%) u 1 (55%). Il-pazjenti kollha kellhom marda M1. Ħamsa u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Fost is-27 pazjent b'kanċer tal-musrana ż-żghira, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 58 sena (firxa: 21 sa 77); 33% b'età ta' 65 sena jew aktar; 63% irġiel, 81% Bojod, 11% Asjatiċi; u PS ta' ECOG ta' 0 (56%) u 1 (44%). Sitta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard M1 u 4% kellhom mard M0. Sebgha u tletin fil-mija tal-pazjenti rċivew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar. Il-pazjenti kollha kellhom adenokarċinoma bhala istoloġija tat-tumur.

Fost it-22 pazjent b'kanċer tal-marrara, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: 40 sa 77); 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 73% irġiel, 91% Bojod, 9% Asjatiċi; PS ta' ECOG ta' 0 (45%) u 1 (55%); u 82% b'mard M1 u 18% b'mard M0. Wiehed u erbghin fil-mija tal-pazjenti rċievew 2 linji ta' terapija preċedenti jew aktar.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR kif stmat minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien jinkludi t-tul taż-żmien tar-rispons, PFS, u OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'xhur kien 21.9 (firxa: 1.5 sa 64.0) għal kanċer tal-endometriju, 13.9 (firxa: 1.1 sa 66.9) għal kanċer tal-istonku, 29.1 (4.2 sa 67.7) għal kanċer tal-musrana ż-żghira, u 19.4 (firxa: 1.1 sa 60.8) għal kanċer tal-marrara. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f' Tabella 40.

**Tabella 40: Riżultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-158**

Skop finali	Kanċer tal-endometriju n=83	Kanċer tal-istonku n=51	Kanċer tal-musrana ż-żghira n=27	Kanċer tal-marrara n=22
<b>Rata ta' rispons oġġettiv*</b>				
ORR % (95% CI)	51% (39.4, 61.8)	37% (24.1, 51.9)	56% (35.3, 74.5)	41% (20.7, 63.6)
Rispons shih	16%	14%	15%	14%
Rispons parzjali	35%	24%	41%	27%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons*</b>				
Medjan f'xhur (firxa)	NR (2.9, 60.4+)	NR (6.2, 63.0+)	NR (3.7+, 57.3+)	30.6 (6.2, 46.0+)
% b'tul ta' żmien ta' $\geq$ 12-il xahar <sup>#</sup>	85%	90%	93%	89%
% b'tul ta' żmien ta' $\geq$ 36 xahar <sup>#</sup>	60%	81%	73%	42%

\* Abbażi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv ikkonfermat bhala ripons shih jew parzjali

<sup>#</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-aħhar stima tal-marda  
NR = ma ntlahaqx

### Karċinoma tal-esofagu

#### KEYNOTE-590: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'karċinoma tal-esofagu li ma jkunux hađu trattament qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija giet investigata f'KEYNOTE-590, studju b'hafna centri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollata bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'karċinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika jew karċinoma GEJ (tip 1 ta' Siewert). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, kondizzjoni medika li tkun teħtieġ immunosoppressjoni jew pazjenti b'adenokarċinoma GEJ pożittiva għal HER-2 ma kinux eliġibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata permezz tal-istoloġija tat-tumur (karċinoma taċ-ċellula skwamuża vs. adenokarċinoma), reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux fl-Asja), u l-istat ta' esekuzzjoni ta' ECOG (0 vs. 1).

Il-pazjenti intaġħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.
- Placebo f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' 80 mg/m<sup>2</sup> IV f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat sa sitt ċikli u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV kuljum f'Jum 1 sa Jum 5 ta' kull ċiklu ta' tliet ġimgħat, jew skont l-istandard lokali għal għoti ta' 5-FU.

It-trattament b'pembrolizumab jew bil-kimoterapija tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda jew massimu ta' 24 xahar. Il-pazjenti li ntaġħzlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab thallew ikomplu wara l-ewwel progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 jekk kienu stabbli b'mod kliniku sakemm kien hemm l-ewwel evidenza

radjugrafika ta' progressjoni tal-marda giet ikkonfermata mill-anqas 4 ġimgħat wara b'repetizzjoni tal-immagini. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 9 ġimgħat.

Fost is-749 pazjent f'KEYNOTE-590, 383 (51%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  10 abbażi tal- Kitt ta' PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn it-383 pazjent kienu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 28 sa 89), 41% b'età ta' 65 sena jew aktar; 82% irġiel; 34% Bojod u 56% Asjatiċi; 43% u 57% kellhom stat ta' esekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1, rispettivament. Tlieta u disgħin fil-mija kellhom mard M1. Ħamsa u sebghin fil-mija kellhom istoloġija tat-tumur ta' karċinoma ta' ċelluli skwamużi, u 25% kellhom adenokarċinoma.

Il-kejl primarji tar-riżultati tal-effikaċja kienu OS u PFS kif stmat permezz tal-investigatur skont RECIST 1.1 f'istoloġija ta' ċelluli skwamużi, CPS  $\geq$  10, u fil-pazjenti kollha. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u PFS għall-popolazzjonijiet kollha tal-istudju speċifikati minn qabel. Fil-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija, meta mqabbla ma' kimoterapija l-HR ta' OS kien 0.73 (95% CI 0.62-0.86) u l-HR ta' PFS HR kien 0.65 (95% CI 0.55-0.76). Kejl sekondarju tar-riżultati tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST 1.1 kif stmat mill-investigatur. Tabella 41 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti minn analiżi speċifikata minn qabel f'pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS  $\geq$  10 f'KEYNOTE-590 li saret fi żmien ta' segwitu medjan ta' 13.5 xhur (firxa: 0.5 sa 32.7 xhur). Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS qed jintwerew f'Figuri 33 u 34.

**Tabella 41: Riżultati ta' effikaċja għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija f'KEYNOTE-590 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq$  10)**

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b'Cisplatin 5-FU n=186	Trattamento Standard* n=197
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	124 (66.7%)	165 (83.8%)
Medjan f'xhur <sup>†</sup> (95% CI)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
Proporzjon ta' periklu <sup>‡</sup> (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
Valur p <sup>§</sup>	< 0.0001	
<b>PFS<sup>¶</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	140 (75.3%)	174 (88.3%)
Medjan f'xhur <sup>†</sup> (95% CI)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
Proporzjon ta' periklu <sup>‡</sup> (95% CI)	0.51 (0.41, 0.65)	
Valur p <sup>§</sup>	< 0.0001	
<b>Rata oġġettiva ta' rispons<sup>¶</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	51.1 (43.7, 58.5)	26.9 (20.8, 33.7)
Rispons sħiħ	5.9%	2.5%
Rispons parzjali	45.2%	24.4%
Valur p <sup>#</sup>	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>p</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	10.4 (1.9, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)
% b'tul ta' żmien ta' $\geq$ 6 xhur <sup>†</sup>	80.2%	47.7%

Skop finali	pembrolizumab Kimoterapija b' Cisplatin 5-FU n=186	Trattament Standard* n=197
% b'tul ta' żmien ta' $\geq 12$ -il xahar <sup>†</sup>	43.7%	23.2%
% b'tul ta' żmien ta' $\geq 18$ -il xahar <sup>†</sup>	33.4%	10.4%

\* Cisplatin u 5-FU

<sup>†</sup> Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

<sup>‡</sup> Abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

<sup>§</sup> Valur p one sided abbaži tat-test log-rank stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Asja versus il-Kumplament tad-Dinja) u l-istoloġija tat-tumur (Adenokarcinoma versus Karcinoma taċ-Ċellula Skwamuża) u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 versus 1)

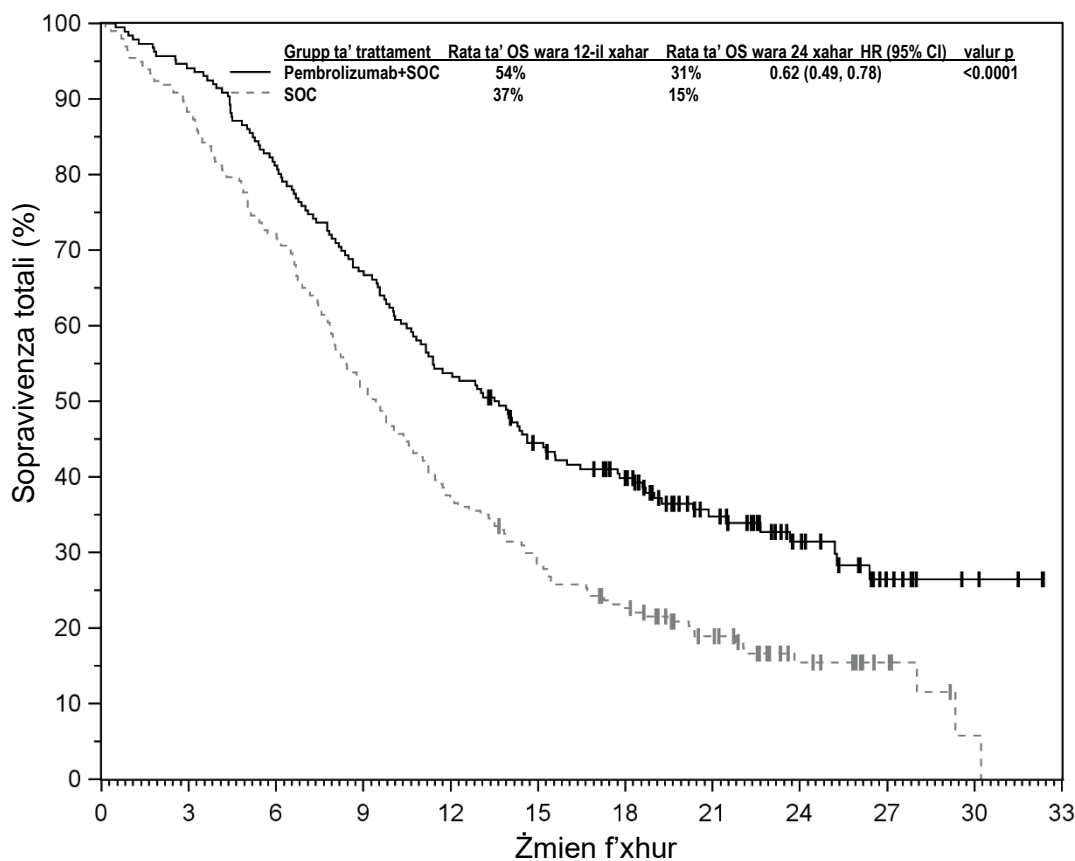
<sup>¶</sup> Smaat mill-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.1

<sup>#</sup> Valur p one-sided għall-ittestjar. H0: differenza  $f^{\%} = 0$  versus H1: differenza  $f^{\%} > 0$

<sup>Ⓛ</sup> L-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat.

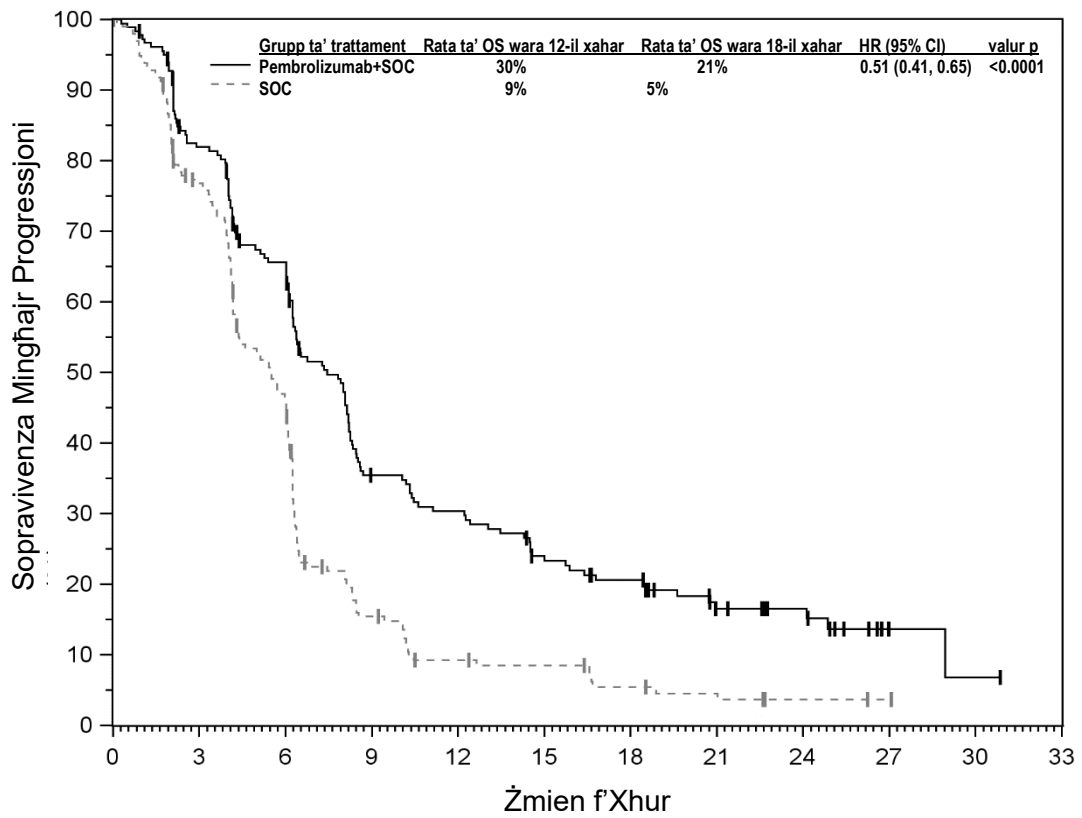
Total ta' 32 pazjent b'età  $\geq 75$  sena għal PD-L1 CPS  $\geq 10$  ġew irreġistrati f'KEYNOTE-590 (18 fil-kombinazzjoni ta' pembrolizumab u 14 fil-kontroll). Data dwar l-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija huma limitati wisq f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

**Figura 33: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f' KEYNOTE-590 b'espressjoni PD-L1 (CPS  $\geq 10$ )**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

**Figura 34: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-590 b'esspressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)**



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Numru f'Riskju	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
Pembrolizumab+SOC	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0
SOC												

Kanċer tas-sider negattiv tripplu

KEYNOTE-522: Studju kkontrollat ta' terapija addizzjonali mogħtija qabel u terapija addizzjonali f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokali, infjammatorju jew fi stadju bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija bħala trattament addizzjonali mogħti qabel li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament addizzjonali wara l-operazzjoni ġie investigat fl-istudju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża KEYNOTE-522. Jekk indikat, il-pazjenti rievew terapija b'radjazzjoni addizzjonali qabel jew fl-istess waqt ma' pembrolizumab mogħti b'mod addizzjonali qabel jew placebo. Il-kriterji ta' eleggibilità l-aktar importanti għal dan l-istudju kienu TNBC avanzat lokali, infjammatorju, jew fi stat bikri b'riskju kbir ta' rikorrenza (daqs tat-tumur dijametru ta' > 1 cm iżda ≤ 2 cm b'involvement tan-noduli jew daqs tat-tumur dijametru ta' > 2 cm irrISPETTIVAMENT mill-involvement tan-noduli), irrISPETTIVAMENT mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jeħtieġ terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eleggibbli għall-istudju. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont l-istat tan-noduli (pożittivi vs. negattivi), id-daqs tat-tumur (T1/T2 vs. T3/T4), u l-għażla ta' carboplatin (mogħti darba kull 3 ġimgħat vs. darba fil-ġimgħa). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (2:1) biex jirċievu pembrolizumab jew placebo permezz ta' infużjoni ġol-vini:

- Erba' ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
  - Carboplatin
    - AUC 5 mg/mL/min kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament  
**jew** AUC 1.5 mg/mL/min kull ġimgħa f'Jum 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament **u**
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> kull ġimgħatejn fil-Jiem 1, 8, u 15 taċ-ċikli 1-4 tar-reġimen ta' trattament
- Segwiti minn erba' ċikli addizzjonali ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali qabel b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament flimkien ma':
  - Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> **jew** epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament **u**
  - Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat f'Jum 1 taċ-ċikli 5-8 tar-reġimen ta' trattament
- Wara l-operazzjoni, ingħataw 9 ċikli ta' pembrolizumab mogħti bħala trattament addizzjonali b'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo.

Trattament b'pembrolizumab jew placebo kompla sat-tmien tat-trattament (17-il ċiklu), sakemm kien hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva, rikorrenza tal-marda fil-faži ta' trattament addizzjonali qabel, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 1 174 pazjent intagħzlu b'mod arbitrarju. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: medjan tal-età 49 sena (firxa: 22 sa 80); 11% età ta' 65 sena jew aktar; 99.9% nisa; 64% Bojod; 20% Asjatiċi, 5% Suwed, u 2% Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (87%) u 1 (13%); 56% kienu fl-istat qabel il-menopawsa u 44% kienu fl-istat wara l-menopawsa; 7% kienu Tumour 1 (T1), 68% T2, 19% T3, u 7% T4; 49% kienu involviment tan-noduli 0 (N0), 40% N1, 11% N2, and 0.2% N3; 1.4% tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju; globalment 75% tal-pazjenti kienu fl-Istadju II u 25% kienu fl-Istadju III.

Il-kejl tar-riżultati doppji tal-effikaċja primarja kienu rata sħiħa ta' rispons patoloġiku (pCR, pathological complete response) u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival). pCR kien iddefinit bħala n-nuqqas ta' koanċer invażiv f'is-sider u l-għoqiedi tal-limfa (ypT0/Tis ypN0) u ġie stmat mill-patoloġist lokali li ma kienx jaf liema sistanza kienet qed tintuża fiż-żmien tal-operazzjoni definittiva. EFS ġie ddefinit bħala ż-żmien mill-għażla arbitrarja għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe waħda mill-avvenimenti li ġejjin: progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni

definittiva, rikorrenza lokali jew imbiegħda, it-tieni tumur malinn primarju, jew mewt minn kwalunkwe kawża. L-istudju wera titjib sinifikanti b' mod statistiku fir-rata ta' differenza ta' pCR fl-analizi primarja tagħha speċifikata minn qabel (n=602), ir-rati ta' pCR kienu 64.8% (95% CI: 59.9%, 69.5%) fil-grupp ta' pembrolizumab u 51.2 % (95% CI: 44.1%, 58.3%) fil-grupp tal-plaċebo, b' differenza fit-trattament ta' 13.6% (95% CI: 5.4%, 21.8%; Valur p 0.00055). L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b' mod statistiku fl-EFS fl-analizi speċifikata minn qabel tiegħu. Il-kejl tar-rizultat ta' effikaċja sekondarja kien OS. Fiż-żmien tal-analizi ta' EFS, ir-rizultati ta' OS kienu għadhom mhumiex maturi (45% tal-avvenimenti meħtieġa għal analizi finali). Fl-analizi interim speċifikata minn qabel, iż-żmien medjan ta' segwitu għall-pazjenti kollha kien 37.8 xhur (firxa: 2.7-48 xahar). Tabella 42 tiġbor fil-qosor il-miżuri l-aktar importanti ta' effikaċja minn analizi speċifikati minn qabel. Il-kurva Kaplan-Meier għal EFS u OS qed jintwerew fil-Figuri 35 u 36.

**Tabella 42: Rizultati ta' effikaċja f' KEYNOTE-522**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab ma' Kimoterapija/Pembrolizumab</b>	<b>Plaċebo ma' Kimoterapija/Plaċebo</b>
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Numru ta' pazjenti b'pCR	428	182
Rata ta' pCR (%) (95% CI)	64.0 (60.2, 67.6)	54.7 (49.1, 60.1)
Stima (95% CI) tad-differenza fit-trattament (%) <sup>†</sup>	9.2 (2.8, 15.6)	
Valur-p <sup>‡</sup>	0.00221	
<b>EFS<sup>§</sup></b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	123 (15.7%)	93 (23.8%)
24 xahar tar-rata ta' EFS (95% CI)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>¶</sup>	0.63 (0.48, 0.82)	
Valur p <sup>#</sup>	0.00031	
<b>OS<sup>p</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	80 (10.2%)	55 (14.1%)
24-xahar ta' rata ta' OS (95% CI)	92.3 (90.2, 94.0)	91.0 (87.7, 93.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>¶</sup>	0.72 (0.51, 1.02)	

\* Abbaži ta' analizi finali pCR speċifikata minn qabel (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0028)

<sup>†</sup> Abbaži tal-metodu Miettinen u Nurminen skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

<sup>‡</sup> Valur p one sided għall-ittestjar. H0: differenza fil-% = 0 versus H1: differenza fil-% > 0

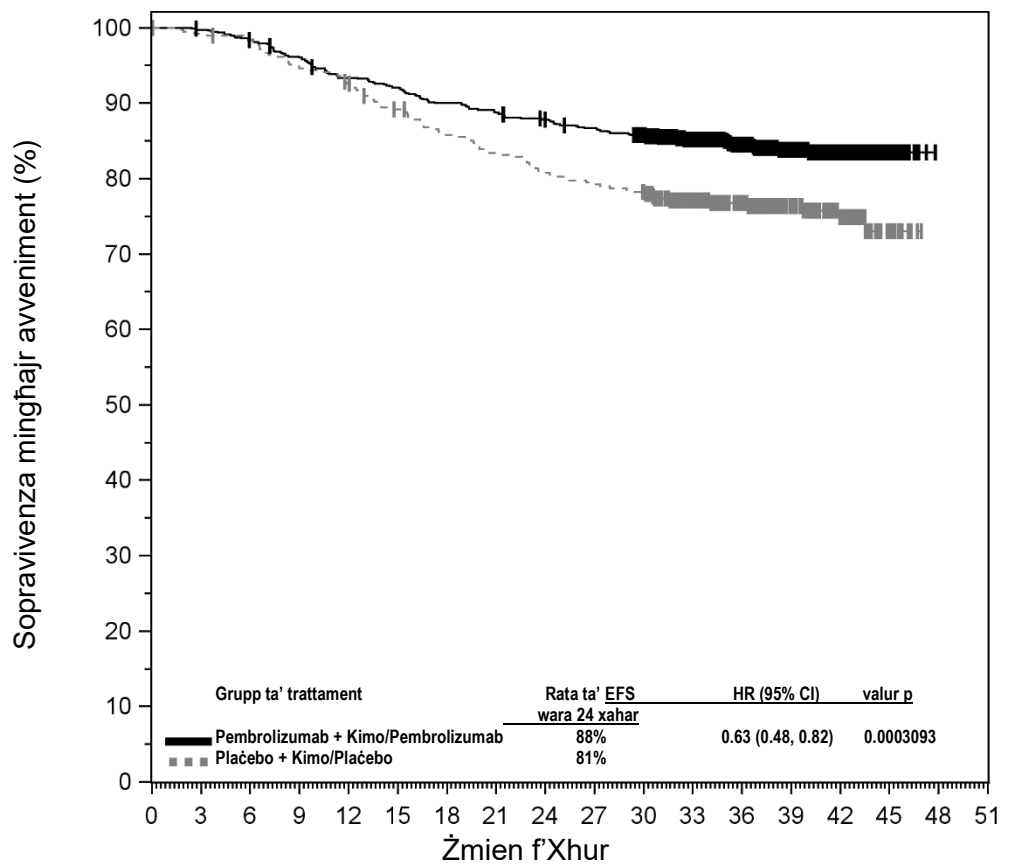
<sup>§</sup> Abbaži ta' analizi interim speċifikata minn qabel ta' EFS (imqabbla ma' livell ta' sinifikanza ta' 0.0052)

<sup>¶</sup> Abbaži tal-mudell ta' regressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immuniġġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bhala kovarjant stratifikat skont l-istat nodali, daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

<sup>#</sup> Valur p one sided abbaži tal-log rank test stratifikat skont l-istat nodali, id-daqs tat-tumur, u l-għażla ta' carboplatin

<sup>p</sup> Rizultati ta' OS fl-analizi interim ma ssodisfax il-limitu ta' effikaċja ta' 0.00085861 għal sinifikanza statistika.

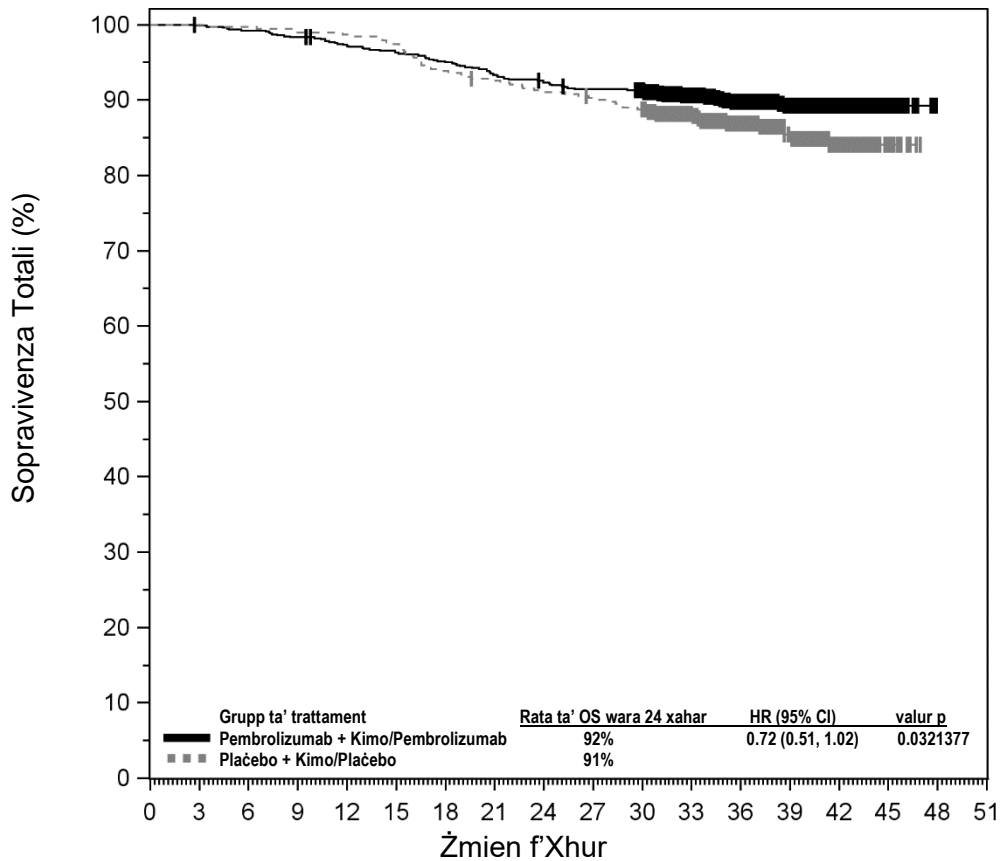
**Figura 35: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza mingħajr avveniment skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembrolizumab + Kimo/Pembrolizumab:	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo + Kimo/Placebo:	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0



**Figura 36: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-522 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



**Numru f'Riskju**

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

**KEYNOTE-355: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'TNBC li ma kinux ġew trattati qabel għal mard metastatiku**

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin ġiet investigata f'KEYNOTE-355, studju b'għażla arbitrarja, b'hafna centri, ikkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-kriterji l-aktar importanti għal eligibilità kienu TNBC rikurrenti lokali li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, li ma kinu ġew trattati b'kimoterapija preċedenti fl-ambjent avanzat. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv li kien jehtieg terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kondizzjoni medika li kienet tehtieg immunosoppressjoni ma kinux eligibbli. L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont il-kimoterapija tat-trattament (paclitaxel jew nab-paclitaxel vs. gemcitabine u carboplatin), l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CPS  $\geq$  1 vs. CPS  $<$  1), u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Il-pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju (2:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin permezz ta' infużjoni minn ġol-vini:

- Pembrolizumab 200 mg f'jum 1 kull 3 ġimgħat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

- Placebo f'Jum 1 kull 3 ġimghat flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> fil-Jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum, jew ma' paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> fil-Jiem 1, 8, u 15 kull 28 jum, jew ma' gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> u carboplatin AUC 2 mg/mL/min fil-Jiem 1 u 8 kull 21 jum.

It-trattament b'pembrolizumab jew placebo, it-tnejn li huma flimkien mal-kimoterapija, tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST 1.1 kif determinat mill-investigatur, tossicità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Il-kimoterapija setgħet titkompli skont il-kura standard. Inġhata permess biex l-ġhoti ta' pembrolizumab jitkompli wara li tkun seħħet progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST jekk il-pazjent ikun qed jieħu benefiċċju kliniku kif determinat mill-investigatur. Stima tal-istat tat-tumur saret fil-Ġimghat 8, 16, u 24, imbagħad 9 ġimghat għall-ewwel sena, u kull 12-il ġimgha wara dan.

Fost it-847 pazjent magħżula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-355, 636 (75%) kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 u 323 (38%) kellhom espressjoni ta' PD-L1 b'CPS  $\geq$  10 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup> ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tat-323 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS  $\geq$  10 kienu jinkludu: medjan tal-età ta' 53 sena (medda: 22 sa 83); 20% b'età ta' 65 jew aktar; 100% nisa; 69% Bojod, 20% Asjatiċi, u 5% Suwed; stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (61%) u 1 (39%); 67% bi stat wara l-menopawsa; 3% kellhom storja medika ta' metastasi fil-moħħ; u 20% kellhom interval ta' < 12-il xahar mingħajr mard.

Il-kejl tar-riżultati primarji doppji tal-effikaċja kienu PFS kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 u OS. Il-kejl tar-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu ORR u t-tul ta' żmien ta' rispons kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS fl-analiżi interim tiegħu speċifikata minn qabel (HR 0.65; 95% CI 0.49, 0.86; valur p 0.0012) u OS fl-analiżi finali għal pazjenti b'tumur li jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  10 magħżula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija imqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 43 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti ta' effikaċja u Figuri 37 u 38 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' żmien ta' 20.2 xhur (firxa: 0.3 sa 53.1 xhur) għal pazjenti b'tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  10.

**Tabella 43: Rizultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-355 f'pazjenti b'CPS  $\geq$  10**

Skop finali	Pembrolizumab mal-kimoterapija* n=220	Plaċebo mal-kimoterapija* n=103
<b>PFS<sup>†</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	144 (65%)	81 (79%)
Proporzjon ta' periklu <sup>‡</sup> (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)	
Valur p <sup>§</sup>	0.0018	
Medjan f'xhur (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	155 (70%)	84 (82%)
Proporzjon ta' periklu <sup>‡</sup> (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valur p <sup>¶</sup>	0.0093	
Medjan f'xhur (95% CI)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
<b>Rata oġġettiva ta' rispons<sup>†</sup></b>		
ORR % (95% CI)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Rispons sħiħ	17%	14%
Rispons parzjali	35%	27%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>†</sup></b>		
Medjan f'xhur (firxa)	12.8 (1.6+, 45.9+)	7.3 (1.5, 46.6+)
% b'tul ta' żmien $\geq$ 6 xhur <sup>#</sup>	82%	60%
% b'tul ta' żmien $\geq$ 12-il xhur <sup>#</sup>	56%	38%

\* Kimoterapija: paclitaxel, nab-paclitaxel, jew gemcitabine u carboplatin

<sup>†</sup> Stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox bil-metodu ta' Efron tal-immanigġjar ta' avvenimenti fl-istess waqt bit-trattament bħala kovarjant stratifikat permezz tal-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le)

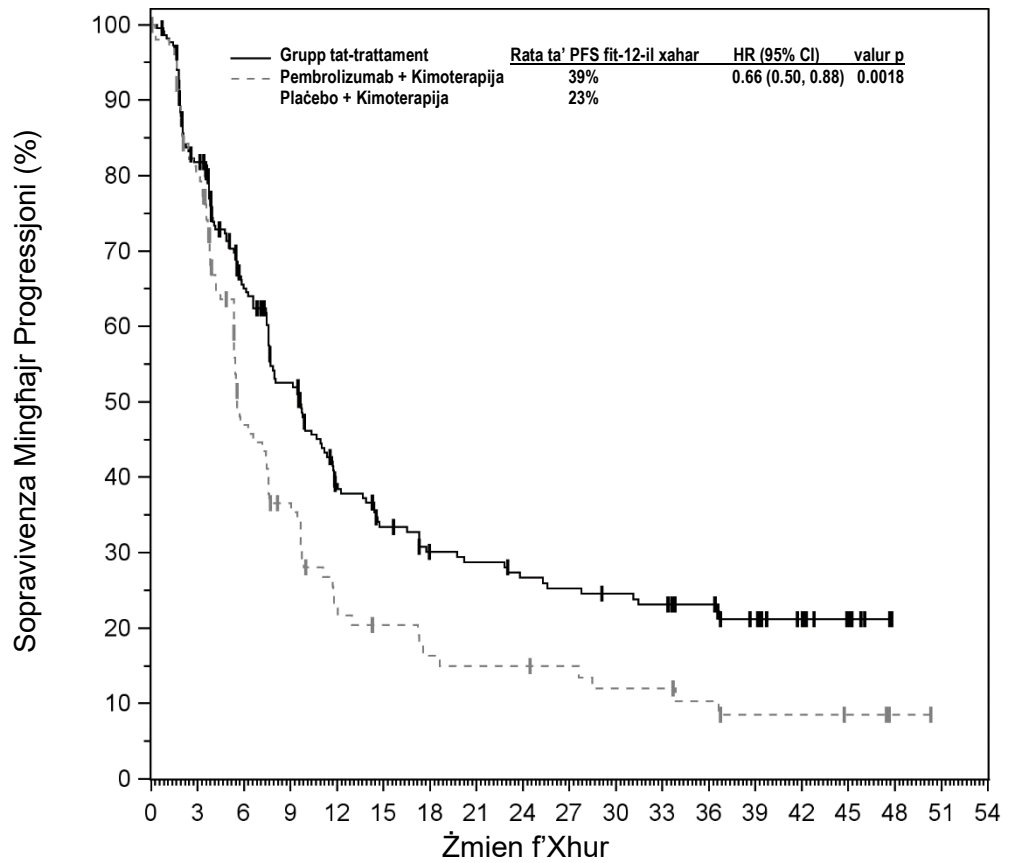
<sup>§</sup> Valur p nominali abbażi tat-test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Fl-analiżi interim ta' PFS speċifikata minn qabel (żmien medjan ta' segwitu ta' 19.2 xahar), inkisbet superjorità sinifikanti b'mod statistiku għal PFS fejn pembrolizumab/kimoterapija tqabbel ma' plaċebo/kimoterapija Valur p 0.0012.

<sup>¶</sup> Valur p one sided abbażi ta' test log-rank stratifikat skont il-kimoterapija tal-istudju (taxane vs. gemcitabine u carboplatin) u trattament preċedenti bl-istess klassi ta' kimoterapija fl-ambjent neoawżiljarju (iva vs. le). Ir-rizultati ta' OS issodisfaw il-limitu tal-effikaċja ta' 0.0113 speċifikat minn qabel għal sinifikat statistiku.

<sup>#</sup> Mill-metodu tal-limitu tal-prodott (Kaplan-Meier) għal data ċċensurata

+ Juri li m'hemmx mard progressiv saż-żmien tal-ahħar evalwazzjoni tal-marda

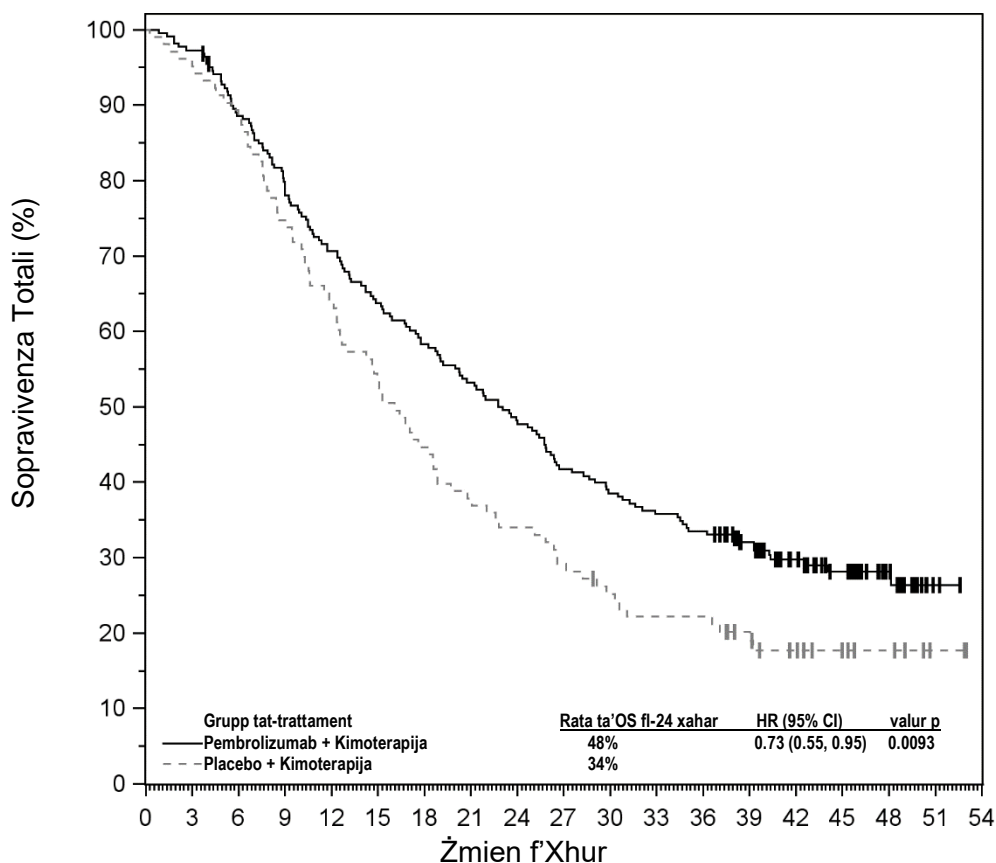
**Figura 37: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp tat-trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'esspressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)**



Numru f'Riskju  
 Pembrolizumab + Kimoterapija  
 Placebo + Kimoterapija

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

**Figura 38: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza totali skont il-fergħa tat-trattament urve f'pazjenti ta' KEYNOTE-355 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 10)**



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

### Karċinoma tal-endometriju

#### KEYNOTE-775: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'EC avvanzata li kienu ġew trattati b'kimoterapija sistemika qabel

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib giet investigata f'KEYNOTE-775, studju arbitrarju, b'hafna ċentri, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li sar f'pazjenti b'EC avvanzata li qabel kienu ġew trattati b'tal-anqas regimen wiehed preċedenti ta' kimoterapija abbażi tal-platinum fi kwalunkwe ambjent, inkluż fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. Il-partecipanti setgħu kienu rċievew b'kollox sa 2 terapiji li kien fihom il-platinum, ladarba waħda minnhom tkun ingħatat fl-ambjent ta' trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju. L-istudju eskcluda pazjenti b'sarkoma tal-endometriju, karċinosarkoma, fistula ta' Grad ≥ 3 li kienet diġà preżenti, BP (> 150/90 mmHg) mhux ikkontrollata, indeboliment kardjovaskulari sinifikanti jew avvenimenti fi żmien it-12-il xahar preċedenti, jew pazjenti li kellhom mard awtoimmuni attiv jew kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat tal-MMR (dMMR jew pMMR [proficjent ta' tiswija ta' tqabbil hażin]) bl-użu ta' test validat tal-IHC. L-istratum pMMR gie stratifikat aktar permezz tal-istat ta' esekuzzjoni ta' ECOG, reġjun ġeografiku u passat mediku ta' radjazzjoni tal-pelviċi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattamenti li ġejjin:

- pembrolizumab 200 mg minn ġol-vini kull 3 ġimghat flimkien ma' lenvatinib 20 mg darba kuljum mill-halq.
- għażla tal-investigatur li tikkonsisti f'doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimghat, jew paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> kull ġimgha, 3 ġimghat iva/ġimgha le.

It-trattament b'pembrolizumab u lenvatinib kompli sad-definizzjoni ta' RECIST v1.1 ta' progressjoni tal-marda vverifikat permezz ta' BICR, tossicità mhux aċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-għoti tat-trattament tal-istudju seta' jitkompli wara l-progressjoni tal-marda definita minn RECIST jekk il-pazjent kien kien meqjus mill-investigatur li qed jikseb benefiċċju kliniku u li t-trattament kien ittollerat. Total ta' 121/411 (29%) pazjent trattati b'pembrolizumab u lenvatinib irċivew it-tkomplija tat-terapija tal-istudju wara l-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST. It-tul ta' żmien medjan tat-terapija wara l-progressjoni kien ta' 2.8 xhur. L-istima tal-istat tat-tumur saret kull 8 ġimgħat.

Total ta' 827 pazjent ġew irreġistrati u ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' lenvatinib (n=411) jew l-għażla tal-investigatur ta' doxorubicin (n=306) jew paclitaxel (n=110). Il-karatterisitiċi fil-linja bażi ta' dawn il-pazjenti kienu: età medjana ta' 65 sena (firxa: 30 sa 86), 50% b'età ta' 65 sena jew aktar; 61% Bojod, 21% Asjatiċi, u 4% Suwed; PS ta' ECOG ta' 0 (59%) jew 1 (41%), u 84% bi stat tat-tumur pMMR u 16% bi stat tat-tumur dMMR. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrojdi (60%), serous (26%), karċinoma taċ-ċellula ċara (6%), imħallta (5%), u oħra (3%). Kull wieħed mit-827 pazjent kienu rċivew terapija sistemika preċedenti għal EC: 69% ħadu terapija sistemika preċedenti waħda, 28% ħadu tnejn, u 3% ħadu tliet terapiji sistemiki preċedenti jew aktar. 37% tal-pazjenti kienu rċivew biss trattament qabel dak awżiljarju u trattament awżiljarju.

Il-kejl tar-riżultati tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-kejl tar-riżultati sekondarji kien jinkludi ORR, kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (firxa: 0.3 sa 26.9 xhur), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u PFS. L-analiżi tal-OS finali speċifikata minn qabel b'madwar 16-il xahar ta' dewmien ta' segwitu addizzjonali mill-analiżi interim (żmien medjan ta' segwitu globali ta' 14.7 xhur [firxa: 0.3 sa 43.0 xhur]) twettqet mingħajr agġustament tal-multipliċità. Ir-riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi MMR kienu konsistenti mar-riżultati globali tal-istudju. Ir-riżultati tal-PFS, tal-ORR u tad-dewmien tar-rispons fl-analiżi interim u r-riżultati tal-OS fl-analiżi finali huma mqassra f'Tabella 44. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-analiżi tal-OS finali u tal-PFS interim qed jintwerew fil-Figuri 39 u 40, rispettivament.

**Tabella 44: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-775**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat Lenvatinib n=411</b>	<b>Kimoterapija*  n=416</b>
<b>OS</b>		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	276 (67%)	329 (79%)
Medjan f'xhur (95% CI)	18.7 (15.6, 21.3)	11.9 (10.7, 13.3)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.65 (0.55, 0.77)	
Valur p <sup>p</sup>	< 0.0001	
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Numru ta' pazjenti (%) bl-avveniment	281 (68%)	286 (69%)
Medjan f'xhur (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.0001	
<b>Rata Ogġettiva ta' Rispons<sup>§</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Rispons shih	7%	3%
Rispons parzjali	25%	12%
Valur p <sup>¶</sup>	< 0.0001	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>§</sup></b>		
Medjan f'xhur <sup>#</sup> (firxa)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

\* Doxorubicin jew Paclitaxel

<sup>†</sup> Abbażi tal-mudell ta' regressjoni Cox stratifikat

<sup>p</sup> Valur p nominali one sided għal analiżi finali bbażat fuq it-test log-rank stratifikat. FI-analiżi interim speċifikata minn qabel tal-OS bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), superjorità statistikament sinifikanti nkisbet għall-OS imqabbel mal-kombinament ta' pembrolizumab u lenvatinib b'kimoterapija (HR: 0.62 [95% CI: 0.51, 0.75] Valur p < 0.0001)

<sup>§</sup> FI-analiżi interim speċifikata minn qabel

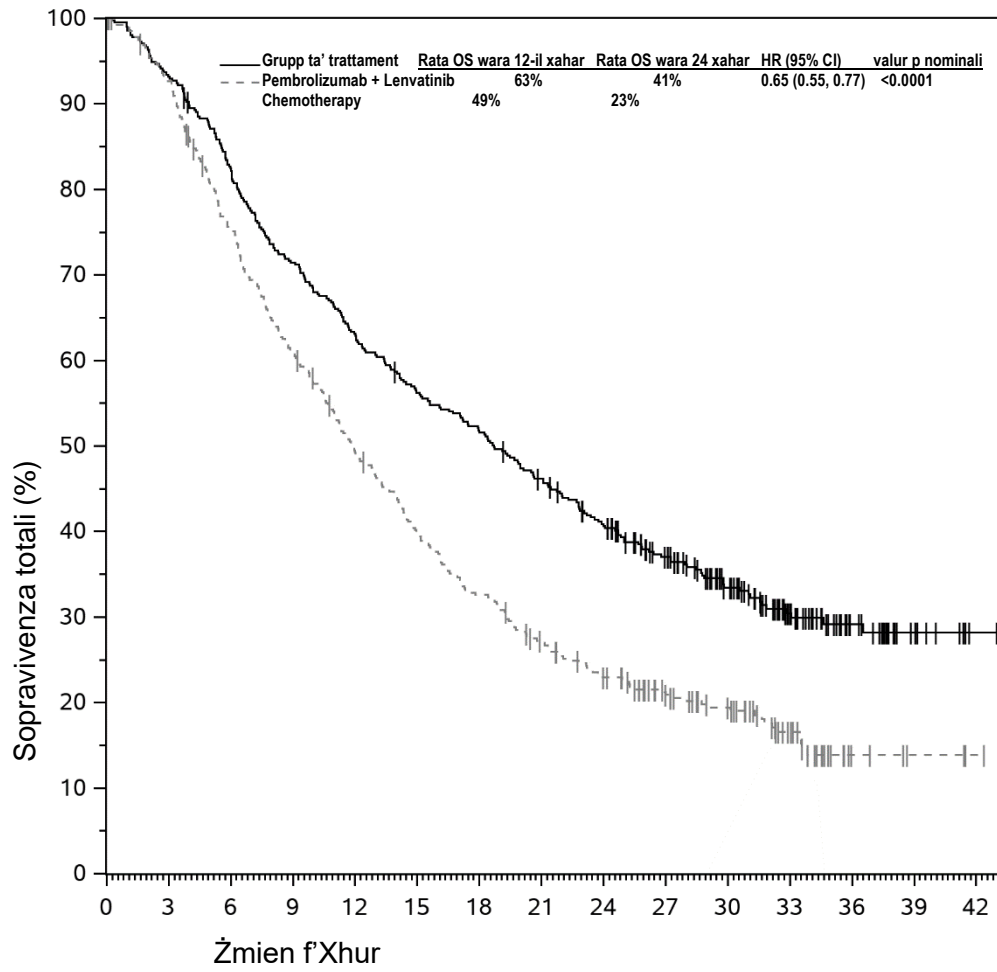
<sup>‡</sup> Valur p one sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat

<sup>§</sup> Rispons: L-aħjar rispons ogġettiv bħala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

<sup>¶</sup> Abbażi tal-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-istat ta' MMR, l-istat ta' eżekuzzjoni ECOG, reġjun ġeografiku, u passat mediku ta' radjazzjoni fil-pelviċi

<sup>#</sup> Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

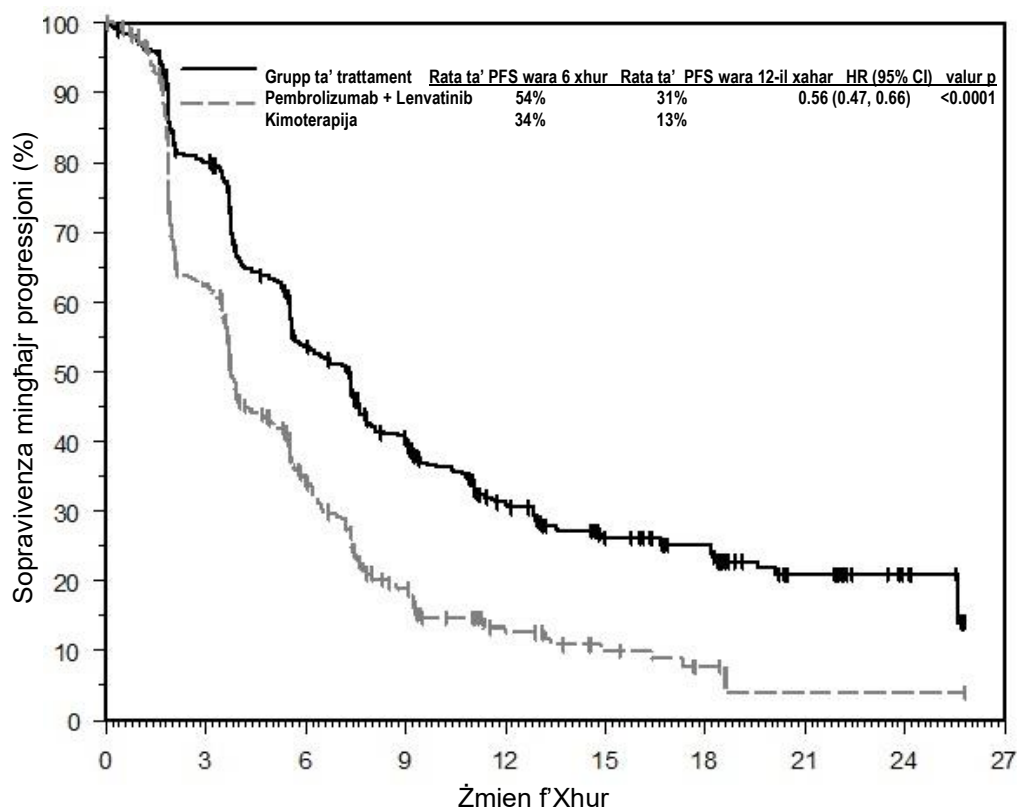
**Figura 39: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza totali skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numbru fir-Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Kimoterapija	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1



**Figura 40: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'KEYNOTE-775 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab + Lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Kimoterapija:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Kancer tal-għonq tal-utru

KEYNOTE-826: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'kancer persistenti, rikorrenti jew metastatiku tal-għonq tal-utru

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin, flimkien ma' bevacizumab jew mingħajru, giet investigata f'KEYNOTE-826, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li rreġistra fih 617-il pazjent b'kancer persistenti, rikorrenti jew metastatiku inizjali tal-għonq tal-utru li ma kinux ġew trattati b'kimoterapija ħlief meta din fl-istess waqt intużat bħala sustanza li tqawwi r-radjuoterapija. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPETTIVAMENT mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont l-istat metastatiku fid-dijanjsi originali, id-deċiżjoni tal-investigatur jużax bevacizumab, u l-istat ta' PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 sa < 10 vs. CPS ≥ 10). Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament:

- Grupp 1 ta' Trattament: Pembrolizumab 200 mg flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru
- Grupp 2 ta' Trattament: Placebo flimkien mal-kimoterapija b'bevacizumab jew mingħajru

L-investigatur għażel wahda mill-erba' reġimens ta' trattamenti li ġejjin qabel l-għażla arbitrarja:

1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15-il mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatin AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatin AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15-il mg/kg

Il-mediċini kollha tal-istudju ngħataw bħala infużjoni fil-vini. It-trattamenti kollha tal-istudju ngħataw f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat. Cisplatin seta' jingħata f'Jum 2 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat. L-għażla li jintuża bevacizumab saret b'għażla tal-investigatur qabel l-għażla arbitrarja. It-trattament b'pembrolizumab kompli sa progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. L-għoti ta' pembrolizumab kien permess wara l-progressjoni tal-marda ddefinit permezz ta' RECIST jekk il-pazjent kien stabbli b'mod kliniku u meqjus mill-investigatur li kien qed jiehu benefiċċju. Stima tal-istat tat-tumur saret f'Ġimgħa 9 imbagħad kull 9 ġimgħat fl-ewwel sena, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Mis-617-il pazjent irreġistrat, 548 pazjent (89%) kellhom tumuri jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 abbażi tas-Sett PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Fost dawn il-548 pazjent irreġistrati b'tumuri li jesprimu PD-L1, 273 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru, u 275 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju għal placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-548 pazjent kienu: età medjana ta' 51 sena (firxa: 22 sa 82), 16% b'età ta' 65 sena jew aktar; 59% Bojod, 18% Asjatiċi, u 1% Suwed; 37% Ispaniċi jew Latino; 56% u 43% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, rispettivament; 63% irċiew bevacizumab bħala trattament tal-istudju; 21% kellhom adenokarcinoma u 5% kellhom istologija adenoskwamuża; għall-pazjenti b'mard persistenti jew rikurrenti b'metastasi bogħod mis-sors jew mingħajrha, 39% kienu rċiew kimoradjazzjoni biss qabel u 17% kienu rċiew kimoradjazzjoni flimkien ma' operazzjoni.

Il-kejl tar-rizultati ta' effikaċja primarja kienu OS u PFS kif stmat mill-investigatur skont RECIST v1.1. Il-kejl tar-rizultati ta' effikaċja sekondarja kienu ORR u t-tul ta' żmien tar-rispons, skont RECIST v1.1, kif stmat mill-investigatur. F'analizi interim speċifikata minn qabel, l-istudju wera titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS (HR 0.64; 95% CI 0.50, 0.81; Valur p = 0.0001) u PFS (HR 0.62; 95% CI 0.50, 0.77; Valur p < 0.0001) għal pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 u li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru mqabbel ma' placebo flimkien mal-kimoterapija u ma' bevacizumab jew mingħajru. L-istudju wera wkoll titjib sinifikanti b'mod statistiku fl-OS u PFS fil-popolazzjoni globali. Tabella 45 tiġbor fil-qosor il-miżuri ta' effikaċja l-aktar importanti għal pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 f'KEYNOTE-826 fl-analizi finali b'medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu ta' 21.3 xahar. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS abbażi tal-analizi finali qed jintwerew fil-Figuri 41 u 42.

**Tabella 45: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-826 ghal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat flimkien mal- Kimoterapija* u ma' bevacizumab jew mingħajru n=273</b>	<b>Plaċebo flimkien mal-Kimoterapija * u ma' bevacizumab jew mingħajru n=275</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	153 (56%)	201 (73%)
Medjan f'xhur(95% CI)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.60 (0.49, 0.74)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.0001	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	171 (63%)	220 (80%)
Medjan f'xhur (95% CI)	10.5 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Proporzjon ta' periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.58 (0.47, 0.71)	
Valur p <sup>‡</sup>	< 0.0001	
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR <sup>¶</sup> (95% CI)	69% (63, 74)	51% (45, 57)
Rispons shiħ	26%	15%
Rispons parzjali	43%	36%
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	19.2 (1.3+, 40.9+)	10.4 (1.5+, 40.7+)
% b'tul ta' żmien $\geq 12$ -il xahar <sup>#</sup>	56	45
% b'tul ta' żmien $\geq 24$ xahar <sup>#</sup>	48	30

\* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin)

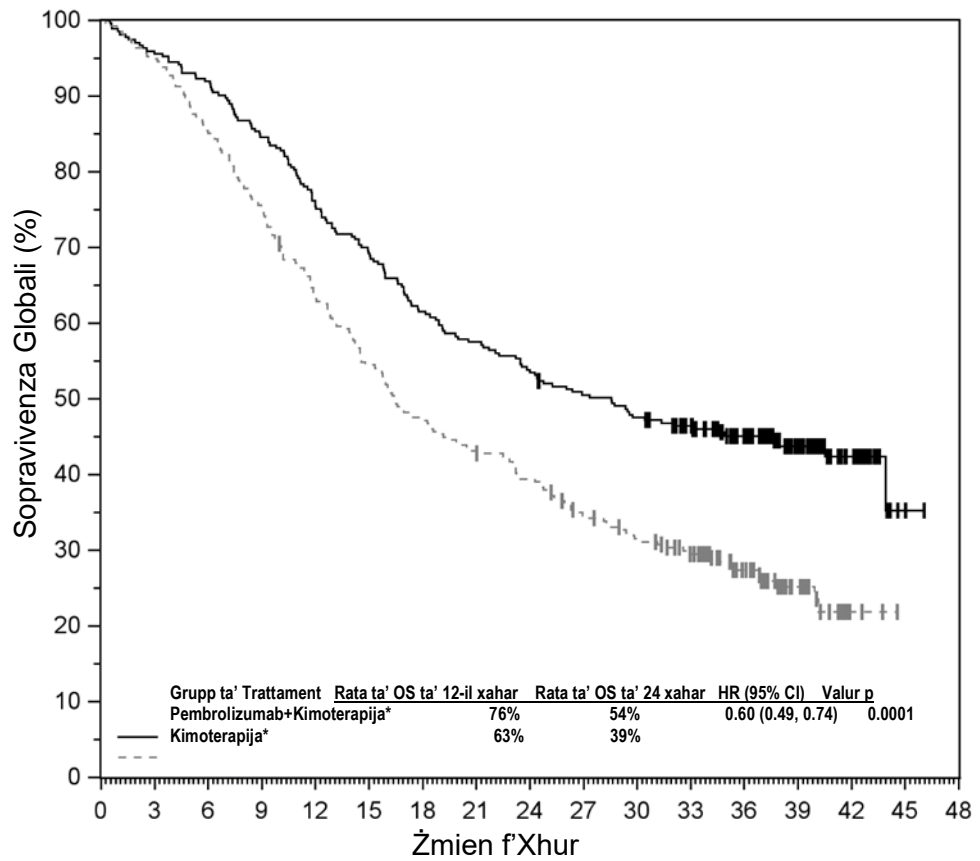
<sup>†</sup> Abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

<sup>‡</sup> Valur p nominali abbaži ta' test log-rank stratifikat

<sup>¶</sup> Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons shiħ jew rispons parzjali kkonfermat

<sup>#</sup> Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 41: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'esspressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**

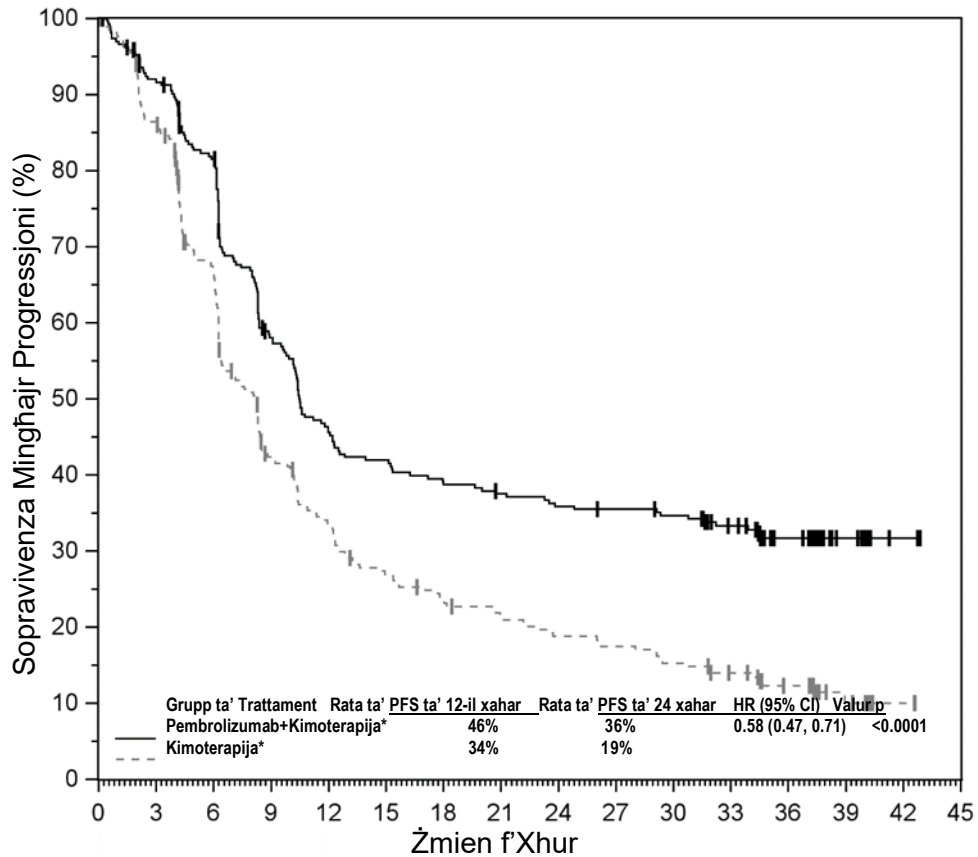


**Numru f'Riskju**

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

\* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew minghajru

**Figura 42: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-826 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**



**Numru f'Riskju**

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

\* Kimoterapija (paclitaxel u cisplatin jew paclitaxel u carboplatin) ma' bevacizumab jew mingħajru

Adenokarcinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu (GEJ)

KEYNOTE-811: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarcinoma avanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu pożittiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel.

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum ġiet evalwata f'KEYNOTE-811, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 698 pazjent b'adenokarcinoma avanzata tal-istonku jew GEJ pożittiva għal HER2 irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċievew terapija sistemika għal mard metastatiku. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli.

L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 1 jew < 1), regimen ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumpliment tad-Dinja). Il-pazjenti intagħzlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin; il-medicini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bħala infużjoni fil-vini għal kull ciklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'cikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> sa 6 cikli u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> sa 6-

8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> bid għal 14-il jum (CAPOX). Pembrolizumab ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

- Il-plaċebo, trastuzumab 8 mg/kg fl-ewwel infużjoni u 6 mg/kg f'ċikli sussegwenti, segwiti mill-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> sa 6 ċikli u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> sa 6-8 ċikli u capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> bid għal 14-il jum (CAPOX). Il-plaċebo ingħata qabel trastuzumab u l-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab, trastuzumab u kimoterapija jew plaċebo, trastuzumab u kimoterapija kompli sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimghat.

Fost is-698 pazjent magħzula b'mod arbitrarju f'KEYNOTE-811, 594 (85%), kellhom tumuri li kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 abbażi tal-Kitt IHC 22C3 pharmDx™ ta' PD-L1. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-594 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 kienu jinkludu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 19 sa 85); 43% b'età ta' 65 jew aktar; 80% irġiel; 63% Bojod, 33% Asjatiċi, u 0.7% Suwed; 42% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 u 58% bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1. Tmienja u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 2% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa u disghin fil-mija (n=562) kellhom tumuri li ma kinux MSI H, 1% (n=8) kellhom tumuri li kienu MSI H, u f'4% (n=24) l-istat ma kienx magħruf. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċevew CAPOX.

Il-kejl tar-riżultati primarji ta' effikaċja kienu PFS abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1, u OS. Il-kejl tar-riżultati ta' effikaċja sekondarja kienu jinkludu ORR u DoR abbażi ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

Fit-tieni analiżi interim fil-popolazzjoni globali, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS (HR 0.72; CI ta' 95% 0.60, 0.87; Valur p 0.0002) għal pazjenti magħzula b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pembrolizumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija. F'din l-analiżi interim, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fir-rigward ta' OS. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 15.4 xhur (medda: 0.3 sa 41.6 xhur). Fl-ewwel analiżi interim imwettqa fuq l-ewwel 264 pazjent magħzula b'mod arbitrarju fil-popolazzjoni globali (133 pazjent fil-grupp ta' pembrolizumab u 131 fil-grupp tal-plaċebo), ġie osservat titjib statistikament sinifikanti f'ORR (74.4% kontra 51.9%, li jirrapreżenta differenza ta' 22.7% f'ORR, [CI ta' 95%: 11.2, 33.7]; Valur p 0.00006).

Tabella 46 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ewlenin ta' effikaċja fit-tieni analiżi interim għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 u Figuri 43 u 44 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS.

**Tabella 46: Riżultati tal-effikaċja f'KEYNOTE-811 għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**

<b>Skop finali</b>	<b>Pembrolizumab Trastuzumab u Kimoterapija n=298</b>	<b>Plaċebo Trastuzumab u Kimoterapija n=296</b>
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	199 (67%)	215 (73%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	10.8 (8.5, 12.5)	7.2 (6.8, 8.4)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.7 (0.58, 0.85)	
Valur p <sup>†</sup>	0.0001	
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	167 (56%)	183 (62%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	20.5 (18.2, 24.3)	15.6 (13.5, 18.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.79 (0.64, 0.98)	
Valur p <sup>†</sup>	0.0143	
<b>Rata oġġettiva ta' rispons</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (CI ta' 95%)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
Rispons shih	14%	10%
Rispons parzjali	59%	49%
Valur p <sup>#</sup>	0.00008	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur (firxa)	11.3 (1.1+, 40.1+)	9.5 (1.4+, 38.3+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur <sup>¶</sup>	75%	67%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xhur <sup>¶</sup>	49%	41%

\* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali Cox mhux stratifikat

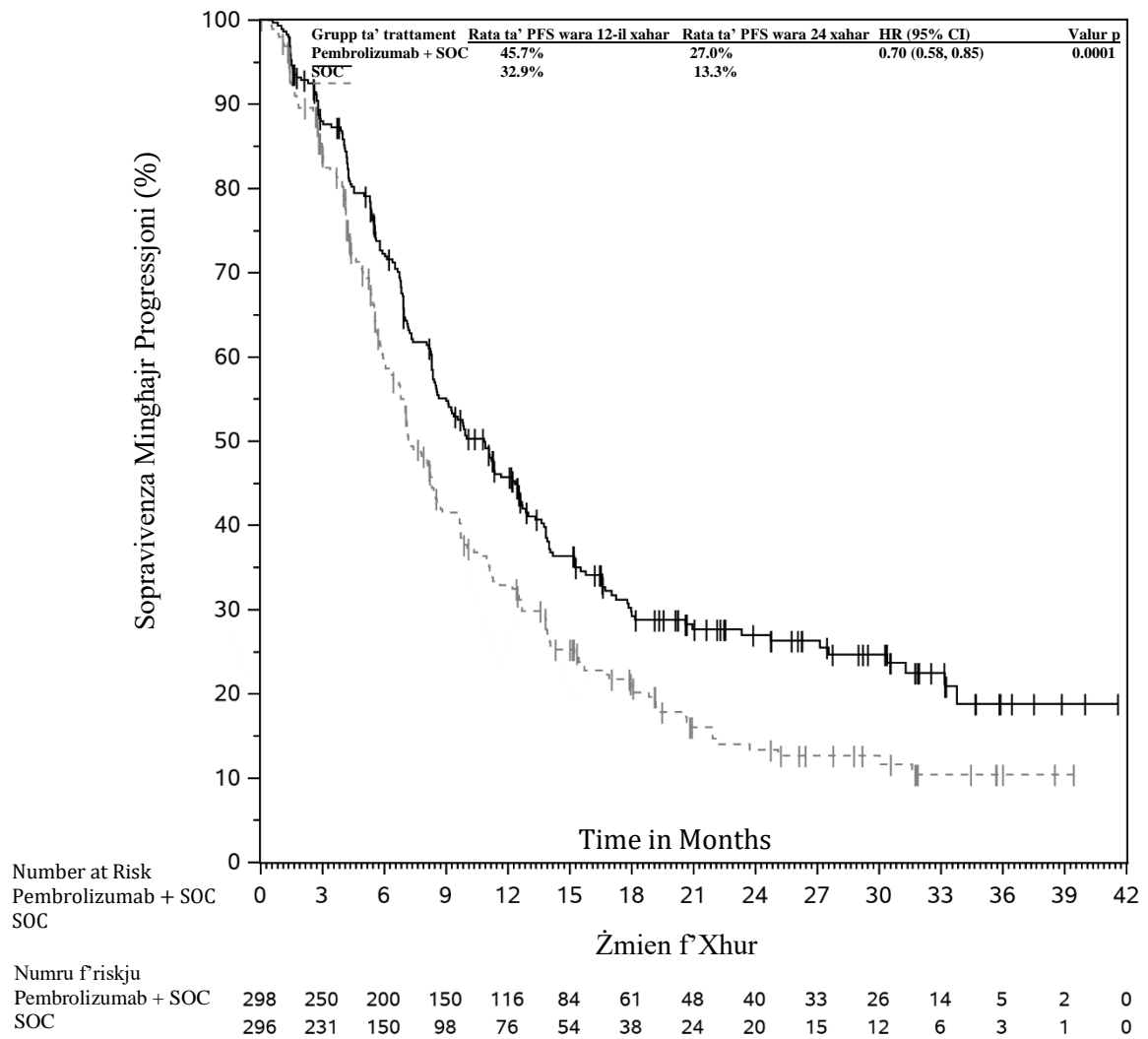
† Valur p nominali abbażi tat-test log-rank mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1).

‡ Rispons: L-ahjar rispons oġġettiv bhala rispons shih jew rispons parzjali kkonfermat

# Valur p nominali abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen mhux stratifikat; l-ebda test formali ma sar għal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1).

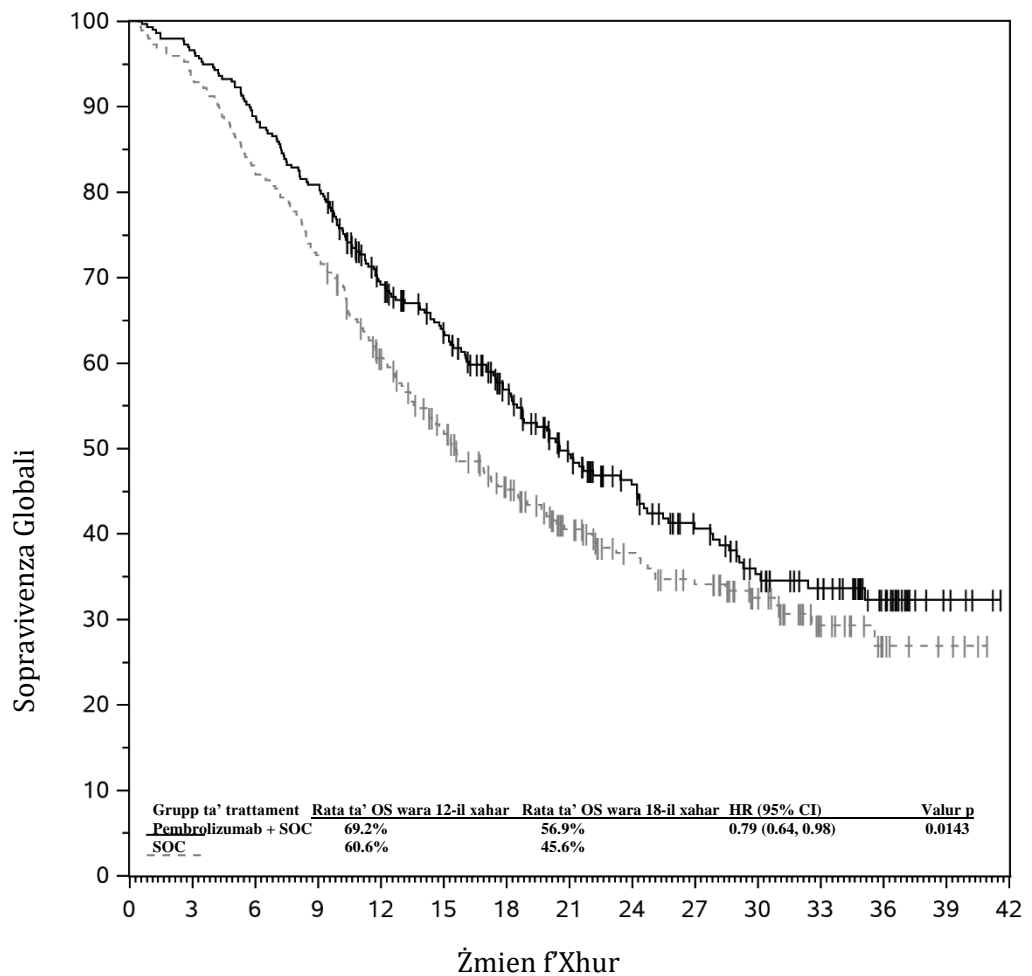
¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 43: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f' pazjenti ta' KEYNOTE-811 b' espressjoni ta' PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**





**Figura 44: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-811 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**



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

**KEYNOTE-859: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'adenokarcinoma lokali avvanzata li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika tal-gastro-oesophageal junction negattiva għal HER2 li ma jkunux ħadu trattament qabel**

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' fluoropyrimidine u kimoterapija li fiha l-platinum ġiet evalwata f'KEYNOTE-859, studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistra fih 1 579 pazjent b'adenokarcinoma avvanzata tal-istonku jew GEJ negattiva għal HER2 irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1, li qatt ma kienu rċivew terapija sistemika għal mard metastatiku. It-terapija neoawżiljarja u/jew awżiljarja minn qabel kienet permessa jekk tkun tlestiet mill-inqas 6 xhur qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament; kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni, jew pazjenti li kienu rċivew trattament minn qabel b'inibituri tal-punti ta' kontroll immuni ma kinux eligibbli.

L-għażla arbitrarja ġiet stratifikata skont espressjoni PD-L1 (CPS ≥ 1 jew < 1), kors ta' kimoterapija (5-FU flimkien ma' cisplatin [FP] jew capecitabine flimkien ma' oxaliplatin [CAPOX]), u r-reġjun ġeografiku (l-Ewropa/l-Iżrael/l-Amerika ta' Fuq/l-Awstralja, l-Asja jew il-Kumplament tad-Dinja).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li għejjin; il-medicini kollha tal-istudju, barra capecitabine orali, ingħataw bhala infużjoni fil-vini għal kull ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat:

- Pembrolizumab 200 mg, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> u capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Pembrolizumab ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.
- Il-plaċebo, l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija ta' kombinazzjoni bbażata fuq cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> u 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 5 ijiem (FP) jew oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> u capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> bid għal 14-il jum (CAPOX) sa 35 ċiklu. Id-dewmien tat-trattament b'cisplatin jew b'oxaliplatin jista' jiġi limitat sa 6 ċikli skont linji gwida lokali tal-pajjiż. Il-plaċebo ingħata qabel il-kimoterapija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

It-trattament b'pembrolizumab u l-kimoterapija jew bil-plaċebo u l-kimoterapija kompla sal-progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' RECIST v1.1 skont kif determinat permezz ta' BICR, tossiċità mhux aċċettabbli, jew massimu ta' 24 xahar. Stima tal-istat tat-tumur saret kull 6 ġimgħat.

Fost l-1 579 pazjent f'KEYNOTE-859, 1 235 (78%) kellhom tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 abbażi tal-kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-1 235 pazjent b'tumur b'espressjoni ta' PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 kienu jinkludu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 24 sa 86); 40% b'età ta' 65 jew aktar; 70.4% irġiel; 55.5% Bojod, 33.1% Asjatiċi; 36.5% PS ta' ECOG ta' 0 u 63.5% PS ta' ECOG ta' 1. Sitta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku (stadju IV) u 4% kellhom mard avanzat lokali li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Hamsa fil-mija (n=66) kellhom tumuri li kienu MSI-H. Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċivew CAPOX.

Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien OS. Kejl tar-rizultati sekondarji tal-effikaċja addizzjonali kien jinkludi PFS, ORR, u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS (HR 0.78; 95% CI 0.70, 0.87; valur p < 0.0001), fil-PFS (HR 0.76; 95% CI 0.67, 0.85; valur p < 0.0001) u fl-ORR (51% [95% CI 47.7, 54.8] vs 42% [95% CI 38.5, 45.5]; valur p 0.00009) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' chemotherapy meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' kimoterapija fil-popolazzjoni globali. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 12-il xahar (firxa: 0.1 sa 45.9-il xahar). Tabella 47 tiġbor fil-qosor ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS  $\geq$  1 u Figuri 45 u 46 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS.

**Tabella 47: Rizultati ta' effikaċja f'KEYNOTE-859 ghal pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal-Platinum n=618</b>	<b>Plaċebo Fluoropyrimidine u Kimoterapija tal- Platinum n= 617</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	464 (75%)	526 (85%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.74 (0.65, 0.84)	
Valur p‡	< 0.0001	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	443 (72%)	483 (78%)
Medjan f'xhur* (95% CI)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)
Proporzjon ta' periklu† (95% CI)	0.72 (0.63, 0.82)	
Valur p‡	< 0.0001	
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>		
ORR§ (95% CI)	52% (48.1, 56.1)	43% (38.7, 46.6)
Rispons sħih	10%	6%
Rispons parzjali	42%	37%
Valur p¶	0.00041	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons</b>		
Medjan f'xhur* (firxa)	8.3 (1.2+, 41.5+)	5.6 (1.3+, 34.2+)
% bid-dewmien > 12-il xahar*	41%	26%

\* Abbaži tal-istima Kaplan-Meier

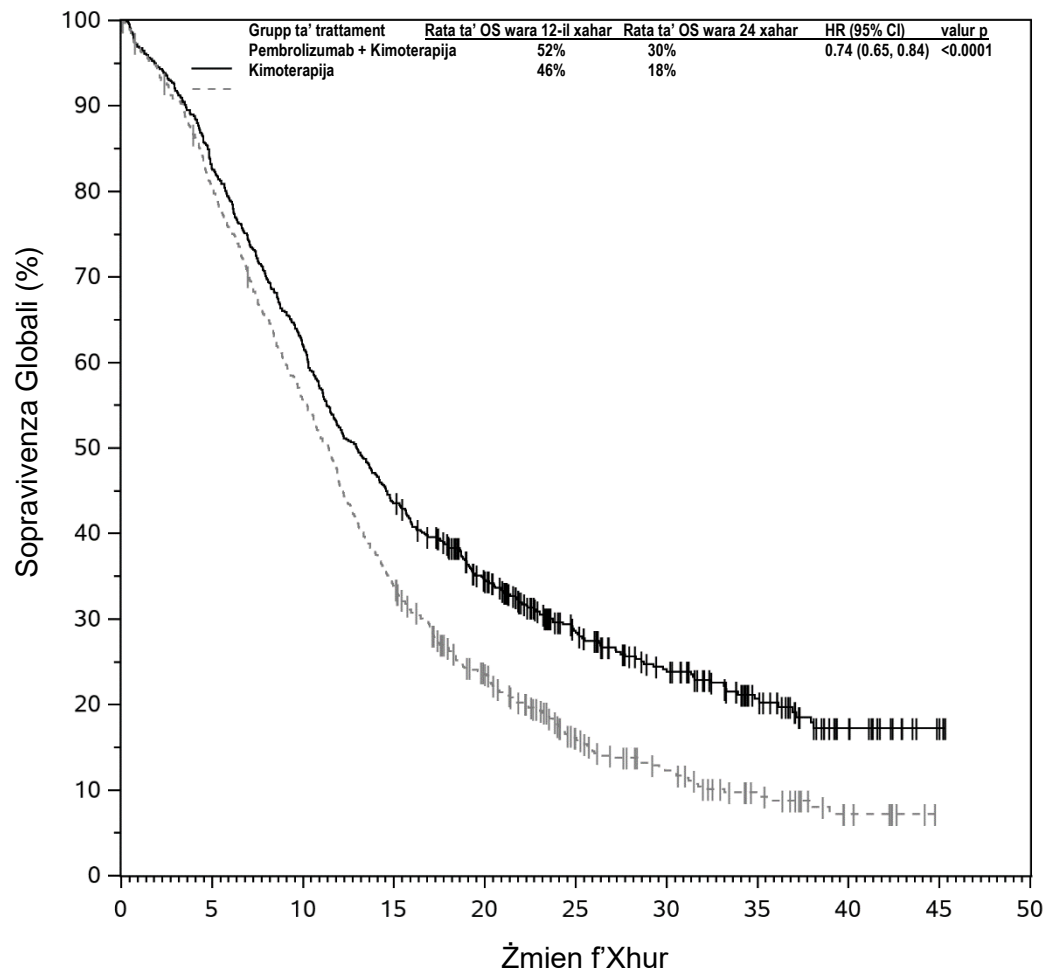
† Abbaži tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

‡ Valur p one-sided abbaži tat-test log-rank stratifikat

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons sħih ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

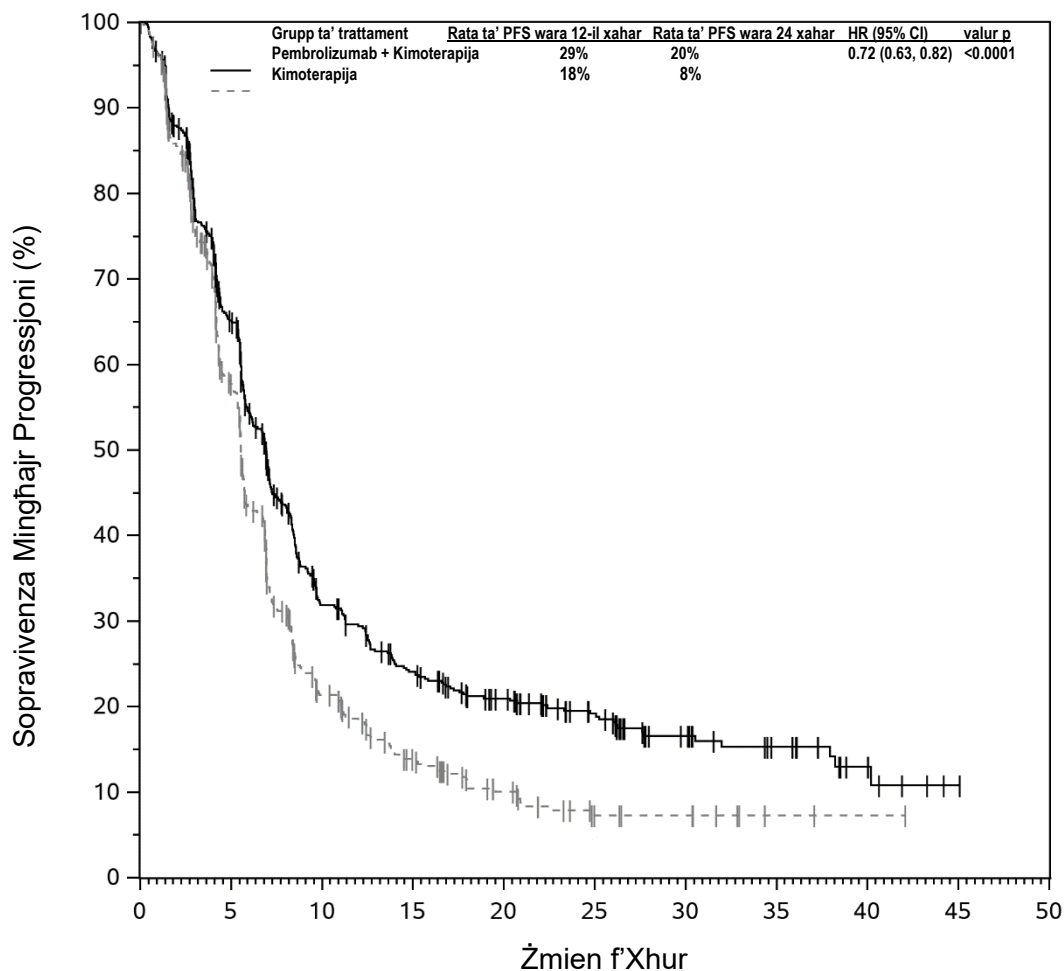
¶ Valur p one-sided abbaži tal-metodu Miittinen u Nurminen stratifikat

**Figura 45: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Numru f'Riskju	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kimoterapija	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

**Figura 46: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni skont il-grupp ta' trattament f'pazjenti ta' KEYNOTE-859 b'espressjoni ta' PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Numru f'Riskju	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Pembrolizumab + Kimoterapija	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kimoterapija	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Saret analiżi f'KEYNOTE-859 f'pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu jesprimu PD-L1 b'CPS ≥ 1 sa < 10 jew CPS ≥ 10 fiż-żewġ gruppi (ara Tabella 48).

**Tabella 48: Riżultati ta' effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'KEYNOTE-859**

Punt finali	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=337	Kimoterapija n=345	Terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab n=279	Kimoterapija n=272
	CPS ≥ 1 sa < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95% CI)	0.83 (0.70, 0.98)*		0.65 (0.53, 0.79)†	
PFS HR (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)

\* Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikat ta' Cox

† Proporzjon ta' periklu (terapija ta' kombinazzjoni b'pembrolizumab meta mqabbla mal-kimoterapija) abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

§ Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons sħiħ ikkonfermat jew rispons parzjali kkonfermat

### Karċinoma tal-passaġġ tal-bila

#### KEYNOTE-966: Studju kkontrollat ta' terapija ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika

L-effikaċja ta' pembrolizumab flimkien ma' gemcitabine u cisplatin giet evalwata f'KEYNOTE-966, studju b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, ikkontrollat bi placebo fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li rreġistrat fiha 1 069 pazjent b'BTC avvanzata lokali li ma tistax titneħħa b'operazzjoni jew metastatika, li ma kinux irċivew terapija sistemika minn qabel fl-ambjent ta' mard avvanzat. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrISPettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-pazjenti ried ikollhom livelli aċċettabbli ta' bilirubin fis-serum ( $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  jew bilirubin dirett  $\leq \text{ULN}$  għal parteċipanti b'livelli tal-bilirubin totali  $> 1.5 \times \text{ULN}$ ) u kwalunkwe ostruzzjoni tal-bila klinikament sinifikanti kellha tgħaddi qabel l-għażla arbitrarja. Pazjenti b'mard awtoimmuni li kienu jeħtieġu terapija sistemika fi żmien sentejn mit-trattament jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ma kinux eliġibbli. L-għażla arbitrarja giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (Asja vs. mhux l-Asja), avvanzata lokali versus metastatika, u s-sit tal-orijini (marrara, kolangjokarċinoma intraepatika jew estraepatika).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Pembrolizumab 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> u cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat
- Placebo f'Jum 1 flimkien ma' gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> u cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 u Jum 8 kull 3 ġimgħat

Il-medicini kollha tal-istudju ngħataw bhala infużjoni fil-vini. It-trattament tkompla sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda. Għal pembrolizumab, it-trattament tkompla għal massimu ta' 35 ċiklu, jew madwar 24 xahar. Għal cisplatin, it-trattament seta' jingħata għal massimu ta' 8 ċikli u għal gemcitabine, it-trattament seta' jitkompla wara 8 ċikli. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, imbagħad kull 6 ġimgħat sa 54 ġimgħa, segwita minn kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu età medjana ta' 64 sena (firxa: 23 sa 85), 47% b'età ta' 65 jew aktar; 52% irġiel; 49% Bojod, 46% Asjatiċi; 46% PS ta' ECOG ta' 0 u 54% PS ta' ECOG ta' 1; 31% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite B, u 3% kellhom storja medika ta' infezzjoni b'epatite Ċ.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien OS u l-kejl sekondarju tal-effikaċja kien PFS, ORR u DoR kif stmat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS fl-analiżi finali għal pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju għal pembrolizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla mal-placebo flimkien mal-kimoterapija. Tabella 49 tiġbor fil-qosor il-kejl l-aktar importanti tal-effikaċja u Figuri 47 u 48 juru l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS abbażi tal-analiżi finali b'segwitu medjan ta' 11.6-il xahar (firxa: 0.2 sa 37.5 xahar).

**Tabella 49: Rizultati tal-effikaccja f'KEYNOTE-966**

<b>Punt finali</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimghat b'gemcitabine/cisplatin n=533</b>	<b>Plaċebo b'gemcitabine/cisplatin n=536</b>
<b>OS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	414 (78%)	443 (83%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valur p <sup>†</sup>	0.0034	
<b>PFS</b>		
Numru (%) ta' pazjenti bl-avveniment	428 (80%)	448 (84%)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (4.9, 6.5)
Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%)	0.87 (0.76, 0.99)	
Valur p <sup>‡</sup>	0.0171	
<b>Rata oġġettiva ta' ripons</b>		
ORR% (CI ta' 95%)	29.3% (25.4, 33.3)	28.4% (24.6, 32.4)
Rispons shih	2.6%	1.7%
Rispons parzjali	26.6%	26.7%
Valur p <sup>α</sup>	0.3610	
<b>Tul ta' żmien tar-rispons<sup>§, ¶</sup></b>		
Medjan f'xhur (medda)	8.3 (1.2+, 33.0+)	6.8 (1.1+, 30.0+)
% b'tul ta' żmien ≥ 6 xhur <sup>¶</sup>	65%	55%
% b'tul ta' żmien ≥ 12-il xhur <sup>¶</sup>	38%	27%

\* Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox

† Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-rizultat ta' OS issodisfa l-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0200

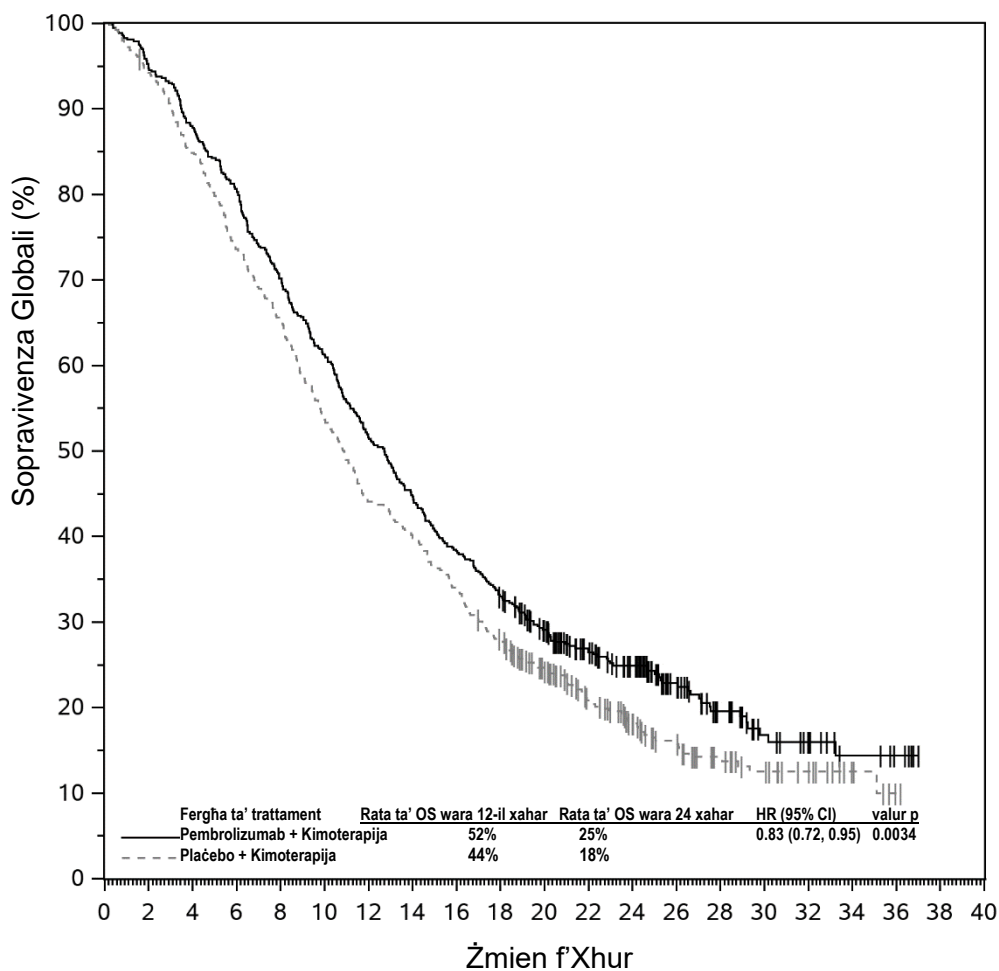
‡ Valur p one-sided ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat. Ir-rizultat PFS ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

α Valur p one-sided abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikata. Ir-rizultat ORR ma ssodisfax il-livell ta' sinifikat one-sided speċifikat minn qabel ta' 0.0125

§ Ibbażat fuq pazjenti b'rispons oġġettiv bhala rispons shih jew parzjali kkonfermat

¶ Abbażi tal-istima Kaplan-Meier

**Figura 47: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza globali skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**

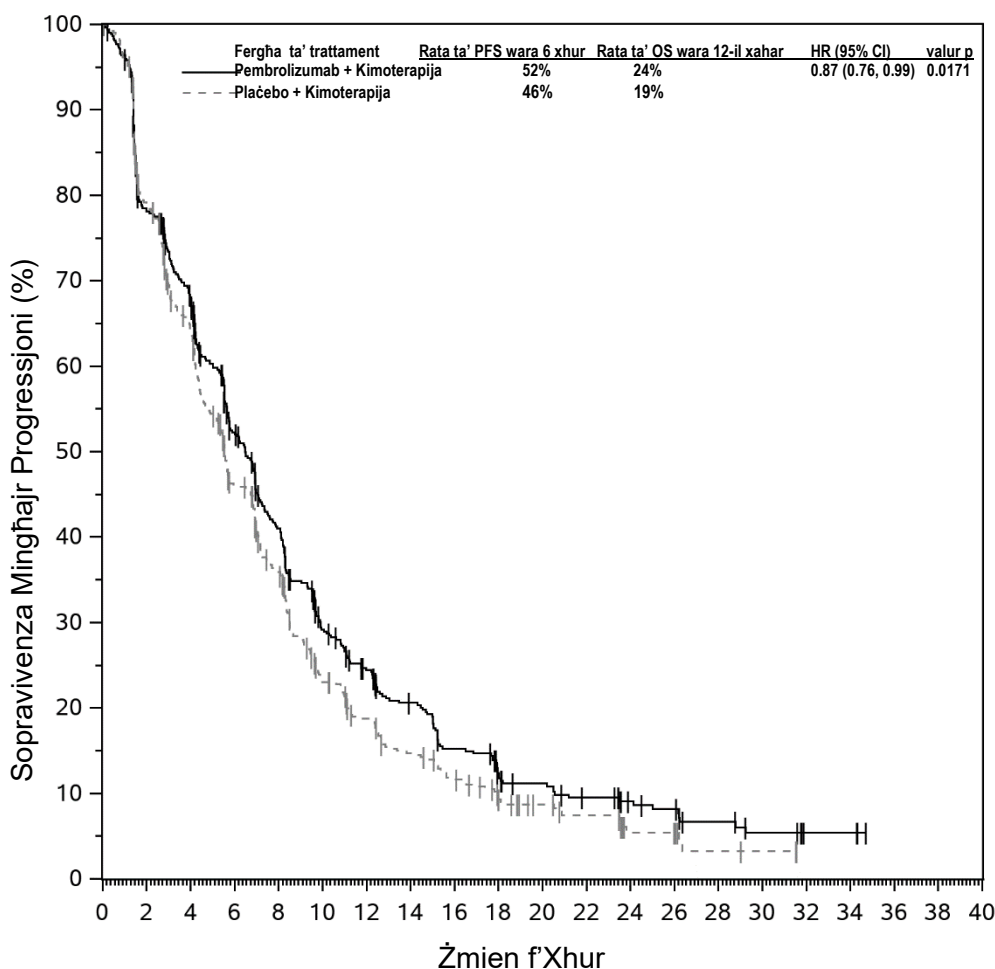


**Numru f'Riskju**

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



**Figura 48: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni skont il-fergha ta' trattament f'KEYNOTE-966 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)**



**Numru f'Riskju**

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

**Popolazzjoni anzjana**

Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà f'pazjenti b'età  $\geq 75$  sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu monoterapija b'pembrolizumab. Abbażi ta' data limitata dwar is-sigurtà minn pazjenti b'età  $\geq 75$  sena, meta jinghata flimkien ma' kimoterapija pembrolizumab wera tollerabilità anqas f'pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Għal data dwar effikaċja f'pazjenti b'età  $\geq 75$  sena jekk jogħġbok irreferi ghas-sezzjoni rilevanti ta' kull indikazzjoni.

**Popolazzjoni pedjatrika**

F'KEYNOTE-051, 161 pazjent pedjatriku (62 tifel u tifla b'età minn 9 xhur sa inqas minn 12-il sena u 99 adolexxent b'età minn 12-il sena sa 17-il sena) b'melanoma avvanzata jew tumuri solidi pożittivi għal PD-L1, avvanzati, li rkadew, jew li ma rrispondewx għat-trattament jew limfoma ngħataw pembrolizumab 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat. Il-pazjenti kollha rċievew pembrolizumab għal medjan ta' 4 dozi (firxa: 1-35 dozi), b'138 pazjent (85.7%) li rċievew pembrolizumab għal 2 dozi jew aktar. Il-partecipanti ġew irregġistrati minn 28 tip ta' tumur skont id-dijanjsi primarja. L-aktar tipi ta' tumuri komuni skont l-istologija kienu limfoma ta' Hodgkin (13.7%), glioblastoma multiforme (9.3%), neuroblastoma (6.2%), osteosarkoma (6.2%) u melanoma (5.6%). Mill-161 pazjent, 137 ġew irregġistrati b'tumuri solidi, 22 b'limfoma ta' Hodgkin, u 2 b'limfomi oħra. F'pazjenti b'tumuri solidi u limfomi oħra, l-ORR kien ta' 5.8%, l-ebda pazjent ma kellu rispons shiħ u 8 pazjenti (5.8%) kellhom rispons parzjali. Fil-popolazzjoni tal-limfoma ta' Hodgkin, (n=22), f'pazjenti b'età minn 11-il sena sa 17-il sena, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu età medjana ta' 15-il sena; 64% kienu rġiel; 68% kienu Bojod; 77% kellhom skala 90-100 u 23% kellhom skala 70-80 ta' Lansky/Karnofsky. Sitta u tmenin

fil-mija kellhom żewġ linji ta' terapija preċedenti jew aktar u 64% kellhom Stadju 3 jew aktar. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi b'cHL, l-ORR stmat permezz ta' BICR skont il-kriterji tal-IWG tal-2007 kien ta' 54.5%, pazjent 1 (4.5%) kellu rispons sħiħ u 11-il pazjent (50.0%) kellhom rispons parzjali, u l-ORR stmat permezz tal-kriterji Lugano tal-2014 kien 63.6%, 4 pazjenti (18.2%) kellhom rispons sħiħ u 10 pazjenti (45.5%) kellhom rispons parzjali. *Data* minn provi kliniċi f'pazjenti adolexxenti b'melanoma hija limitata ħafna u ntużat estrapolazzjoni minn *data* fl-adulti biex tistabbilixxi l-effikaċja. Fost il-5 parteċipanti adolexxenti b'melanoma avvanzata trattati f'KEYNOTE-051, l-ebda pazjent ma kellu rispons sħiħ jew rispons parzjali, u pazjent wieħed kellu marda stabbli.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'pembrolizumab f'wieħed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament ta' limfoma ta' Hodgkin (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġiet studjata f'2 993 pazjent b'melanoma li ma setgħetx titneħħa b'operazzjoni jew li kienet metastatika, NSCLC, jew karċinoma li rċivew doži li varjaw: minn 1 sa 10 mg/kg bw kull ġimgħatejn, 2 sa 10 mg/kg bw kull 3 ġimgħat jew 200 mg kull 3 ġimgħat.

### Assorbiment

Pembrolizumab jingħata permezz tar-rotta fil-vini u għalhekk ikun bijodisponibbli immedjatament u kompletament.

### Distribuzzjoni

B'mod konsistenti ma' distribuzzjoni ekstravaskulari limitata, il-volum ta' distribuzzjoni ta' pembrolizumab fl-istat fiss huwa żgħir (~6.0 L; CV: 20%). Kif mistenni minn antikorp, pembrolizumab ma jintrabatx mal-proteini tal-plażma b'mod speċifiku.

### Bijotrasformazzjoni

Pembrolizumab jiġi kkatabolizzat permezz ta' sensiela ta' reazzjonijiet mhux speċifiċi; il-metaboliżmu ma jikkontribwixxix għat-tneħħija tiegħu.

### Eliminazzjoni

Is-CL ta' pembrolizumab hija madwar 23% aktar baxxa (medja ġeometrika, 195 mL/jum [CV%: 40%]) wara li tinkiseb l-ogħla bidla fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża (252 mL/jum [CV%: 37%]); dan it-tnaqqis fis-CL mal-ħin mhuwiex meqjus li għandu sinifikat kliniku. Il-valur ġeometriku medju (CV%) għal *half-life* terminali huwa 22 jum (32%) fl-istat fiss.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponent għal pembrolizumab kif irrappreżentat mill-konċentrazzjoni massima ( $C_{max}$ ) jew l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u l-ħin (AUC - *area under curve*) żdied fi proporzjon mad-doża fil-firxa li fiha d-doża kienet effikaċi. Il-konċentrazzjonijiet ta' pembrolizumab fl-istat fiss intlaħqu mas-16 il-ġimgħa ta' għoti ta' doži ripetuti b'reġimen ta' kull 3 ġimgħat u l-akkumulazzjoni sistemika kienet 2.1 darba aktar. Il-medjan tal-inqas konċentrazzjonijiet ( $C_{min}$ ) fl-istat fiss kienu madwar 22 mcg/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 29 mcg/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat. Il-medjan tal-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin fi stat fiss fuq 3 ġimgħat ( $AUC_{0-3\text{ġimgħat}}$ ) kien 794 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimgħat u 1 053 mcg•kuljum/mL bid-doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat.

Wara l-għoti ta' pembrolizumab 200 mg kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'cHL, il-medjan tas- $C_{min}$  osservat fi stat fiss kien sa 40% oghla minn dak f'tipi ta' tumuri oħra ttrattati bl-istess dożaġġ; madankollu il-firxa tal-inqas konċentrazzjonijiet hija simili. M'hemm l-ebda differenzi notevoli fis- $C_{max}$  medjan bejn cHL u tipi ta' tumuri oħra. Abbażi tad-*data* ta' sigurtà disponibbli f'cHL u tipi ta' tumuri oħra, dawn id-differenzi mhumiex klinikament sinifikanti.

### Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' diversi kovarjati fuq il-farmakokinetika ta' pembrolizumab ġew ivvalutati f' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett importanti b'mod kliniku fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab: età (firxa: minn 15-94 sena), sess, razza, indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi, indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied u l-kwantità ta' tumor fil-ġisem. Ir-relazzjoni bejn il-piż tal-ġisem u t-tneħħija ssostni l-użu ta' doża fissa jew għoti ta' doži abbażi tal-piż tal-ġisem biex jiġi pprovdut kontroll xieraq u simili tal-esponiment. L-esponiment għal pembrolizumab bl-għoti ta' doži abbażi tal-piż ta' 2 mg/kg bw kull 3 ġimġat f' pazjenti pedjatriċi ( $\geq 3$  sa 17-il sena) huma kumparabbli ma' dawk ta' adulti bl-istess doża.

### Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab ġie ivvalutat permezz ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f' pazjenti b' indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tneħħija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi u pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Pembrolizumab ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' pembrolizumab ġie vvalutat permezz ta' analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f' pazjenti b' indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (kif iddefinit bl-użu tal-kriterji ta' funzjoni ħażina tal-fwied tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti) mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-fwied. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fit-tneħħija ta' pembrolizumab bejn pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied u b' funzjoni normali tal-fwied. Pembrolizumab ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Is-sigurtà ta' pembrolizumab ġiet ivvalutata fi studju ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur f' xadini Cynomolgus li ngħataw doži ta' 6, 40 jew 200 mg/kg bw mill-vini darba fil-ġimġha fl-istudju ta' xahar u darba kull ġimagħtejn fl-istudju ta' 6 xhur, segwiti minn perjodu ta' 4 xhur mingħajr trattament. Ma ġew osservati l-ebda sejbiet ta' sinifikat tossikoloġiku u l-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL – no observed adverse effect level) fiż-żewġ studji kien  $\geq 200$  mg/kg bw, li pproduċa multipli ta' esponiment ta' 19-il darba u 94 darba aktar mill-esponiment fil-bnedmin bid-doži ta' 10 u 2 mg/kg bw, rispettivament. Il-multiplu tal-esponiment bejn in-NOAEL u d-doża tal-bniedem ta' 200 mg kien 74.

Ma sarux studji dwar riproduzzjoni fl-annimali b' pembrolizumab. Is-sensiela ta' reazzjonijiet PD-1/PD-L1 hija maħsuba li hija involuta biex tinżamm it-tolleranza għall-fetu matul it-tqala kollha. L-imblokk ta' għoti ta' sinjali minn PD-L1 f' mudelli ta' tqala tal-ġrieden jew annimali bħalhom intwera li jisfratta t-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal żieda fit-telf tal-fetu.

Ma sarux studji ta' fertilità fl-annimali b' pembrolizumab. Fl-istudji ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' xahar u ta' 6 xhur fix-xadini, ma kien hemm l-ebda effetti li setgħu jiġu nnutati fl-organi ta' riproduzzjoni tal-irġiel u n-nisa; mandankollu, ħafna annimali f' dawn l-istudji ma kinux maturi sesswalment.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine  
L-histidine hydrochloride monohydrate  
Sucrose  
Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

## 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjett mhux miftuh

Sentejn.

### Wara l-preparazzjoni għall-infużjoni

Mill-aspett mikrobijoloġiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatement, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' KEYTRUDA waqt l-użu ntweriet għal 96 siegħa f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C. Din iż-żamma ta' 96 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra (ta' 25 °C jew anqas). Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

4 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1 ta' 10 mL, b'tapp griz tal-chlorobutyl jew bromobutyl miksi u sigill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'daqqa ta' saba' ta' lewn blu skur, li fih 100 mg pembrolizumab.

Kull kaxxa tal-kartun fiha kunjett wieħed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

### Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infużjoni

- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f'temperatura ta' 25 °C jew anqas).
- Qabel id-dilwizzjoni, il-kunjett tal-likwidu jista' jkun ilu barra mill-frigġ (f'temperatura ta' 25 °C jew anqas) sa 24 siegħa.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jingħataw. Il-konċentrat huwa soluzzjoni minn ċara sa ftit tkanġi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- Iġbed il-volum meħtieġ sa 4 mL (100 mg) ta' konċentrat u ttrasferixxi go borża għal għoti fil-vini li fiha 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) glucose biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 10 mg/mL. Kull kunjett ikollu mili żejjed ta' 0.25 mL (kontenut totali 4.25 mL f'kull kunjett) biex jiġi aċċertat l-irkupru ta' 4 mL ta' konċentrat. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatement, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' KEYTRUDA waqt l-użu ntweriet għal 96 siegħa f'temperatura minn 2 °C sa 8 °C. Din iż-żamma ta' 96 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra (ta' 25 °C jew anqas). Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw. Fis-soluzzjoni ddilwita jista' jidher frak

magħmul mill-proteina li jkun minn semitrasparenti sa abjad. Aġti s-soluzzjoni tal-infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew filtru li jżied appart, sterili, mhux piroġeniku, ta' 0.2 sa 5 µm bi rbit baxx mal-proteini.

- Tagħtix prodotti mediċinali oħra flimkien miegħu mill-istess pajp tal-infużjoni.
- KEYTRUDA qiegħed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1024/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Lulju 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Marzu 2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland 21703  
L-Istati Uniti tal-Amerika

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

MSD Biotech B.V.  
Vollenhovermeer 2  
5347 JV Oss  
L-Olanda

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, California 94555  
L-Istati Uniti tal-Amerika

MSD International GmbH (DUB)  
Drynam Road  
Swords, Dublin K67 P263  
l-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-introduzzjoni ta' KEYTRUDA fis-suq f'kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fuq il-kontenut u l-prezentazzjoni tal-programm ta' edukazzjoni, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modi ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm.

Il-programm ta' edukazzjoni huwa mmirat biex ikabbar l-għarfien tal-pazjenti u/jew tal-persuni li jiehdu hsiebhom dwar is-sinjali u s-sintomi rilevanti ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni (imARs - *immune-mediated adverse reactions*) possibbli biex huma jingharfu/jiġu identifikati mill-bidu.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn KEYTRUDA jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom li huma mistennija li jordnaw u jużaw KEYTRUDA jkollhom aċċess għall-/jingħatalhom il-materjal ta' edukazzjoni għall-pazjent.

**Il-materjal ta' edukazzjoni għall-pazjent** għandu jkun fih:

- Il-kard tal-pazjent

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-prinċipji l-aktar importanti li ġejjin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi prinċipali tal-imARs u l-importanza li t-tabib li qed jittrathom jiġi infurmat immedjatament jekk isehhu s-sintomi
- L-importanza li l-persuni ma jippruvawx jitrattaw xi sintomu huma stess mingħajr mal-ewwel jikkonsultaw il-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom
- L-importanza li wiehed dejjem iġġorr miegħu l-kard tal-pazjent u li juriha f'kull vista medika lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li mhumiex it-tabib li ordna l-mediċina (eż. professjonisti ta' emerġenza fil-qasam tal-kura tas-saħħa).

Il-kard tfakkar lill-pazjenti dwar is-sintomi prinċipali li jeħtieġu li jiġu rrappurtati immedjatament lit-tabib/lill-infermier. Hija fiha wkoll parti biex wiehed jiftakar jikteb id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jagħti t-trattament u li twissi tobbja oħra li l-pazjent qed jiġi ttrattat b'KEYTRUDA.



• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>1. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): L-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għall-istudju P204: Prova Klinika Każwali, ta' Fażi III, fejn kemm l-Investigaturi Kif Ukoll l-Individwi Kienu Jafu Liema Sustanza Qed Tintuża biex Tqabbel Pembrolizumab ma' Brentuximab Vedotin f'Individwi b'Limfoma Klassika ta' Hodgkin li Reggħet Tfaċċat jew li Ma Rispondietx għat-Trattament – Rapport Finali tal-Istudju</p>	<p>Ir-raba' kwart tal-2025</p>
<p>2. Il-valur ta' bijomarkaturi biex titbassar l-effikaċja ta' pembrolizumab għandu jiġi esplorat aktar, b'mod speċifiku:</p> <p>Bijomarkaturi addizzjonali apparti l-istat ta' espressjoni PD-L1 permezz ta' Immunoistokimika (IHC - <i>Immunohistochemistry</i>) (eż. PD-L2, RNA <i>signature</i>, eċċ.) li jfassru l-effikaċja ta' pembrolizumab għandhom jiġu investigati flimkien ma' aktar informazzjoni dwar il-modi ta' espressjoni ta' PD-L1 miksuba mill-istudju li għadu għaddej dwar trattament addizzjonali ta' melanoma ta' Stadju II mneħħija b'operazzjoni (KN716):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizi ġenomika bl-użu ta' sekwenzar shiħ tal-eksom u/jew RNAseq (eż. <i>Nanostring RNA gene signature</i>)</li> <li>• Tilwin b'IHC għal PD-L2</li> <li>• <i>Data</i> dwar RNA u profil tas-serum proteomiku</li> </ul>	<p>Ir-raba' kwart tal-2024</p>
<p>3. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): L-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju ta' <i>data</i> dwar RFS/DMFS u OS għall-istudju KN054: Prova Klinika ta' Fażi III ta' Pembrolizumab (MK-3475) f'Individwi bi tneħħija shiħa b'operazzjoni ta' melanoma ta' Stadju III b'riskju għoli – Rapport Finali tal-Istudju</p>	<p>Ir-raba' kwart tal-2027</p>
<p>4. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' Keytruda f'pazjenti b'kanċers MSI-H/dMMR tal-istonku, tal-marrara, u tal-musrana ż-żgħira, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati inkluż <i>data</i> ta' ORR mill Koorti K u L tal-istudju KEYNOTE-158, studju ta' Fażi II li jinvestiga pembrolizumab (MK-3475) f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati li jkunu ġew trattati qabel.</p>	<p>L-ewwel kwart tal-2025</p>
<p>5. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): ): sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' pembrolizumab bhala trattament addizzjonali ta' adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena u aktar b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC, l-MAH għandu jissottometti l-analizi interim ta' OS speċifikati skont il-protokoll għall-istudju KN716: Prova Klinika ta' Fażi III ta' Pembrolizumab (MK 3475) f'Individwi bi tneħħija shiħa b'operazzjoni ta' melanoma ta' Stadju II b'riskju għoli – Rapport tal-Istudju Kliniku</p>	<p>Ir-raba' kwart tal-2028</p>
<p>6. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jikkarakterizza aktar l-effikaċja ta' Keytruda għat-trattament addizzjonali ta' adulti b'karċinoma tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-analizi finali tal-OS ta' studju KEYNOTE-091. L-MAH għandu jissottometti <i>data</i> aġġornata dwar it-trattament wara l-progressjoni, u b'mod partikolari dwar l-użu u l-attività ta' anti-PD(L)1 f'pazjenti li kienu ġew ittrattati b'pembrolizumab awżiljarju – Rapport Finali tal-Istudju</p>	<p>It-tielet kwart tal-2026</p>

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
pembrolizumab  
100 mg/4 mL

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' pembrolizumab. Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
kunnett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.  
Biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawdux.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Is-soluzzjoni ddilwita tista' tinħażen sa 96 siegħa fi frigg (2 °C – 8 °C).

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1024/002 (kunjett 1)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

KEYTRUDA 25 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
pembrolizumab  
100 mg/4 mL  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### KEYTRUDA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni pembrolizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kard miegħek waqt it-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu KEYTRUDA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KEYTRUDA
3. Kif se tinghata KEYTRUDA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen KEYTRUDA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu KEYTRUDA u għalxiex jintuża**

KEYTRUDA fih is-sustanza attiva pembrolizumab, li huwa antikorp monoklonali. KEYTRUDA jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer.

KEYTRUDA jintuża fl-adulti għat-trattament ta':

- tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ melanoma
- tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar
- tip ta' kanċer imsejjaħ limfoma klassika ta' Hodgkin
- tip ta' kanċer imsejjaħ kanċer tal-bużżieqa tal-awrina (karċinoma uroteljali)
- tip ta' kanċer tar-ras u l-għonq imsejjaħ karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tar-ras u l-għonq
- tip ta' kanċer tal-kliewi msejjaħ karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi
- tip ta' kanċer determinat li jkollu instabilità mikrosatellita kbira (MSI-H microsatellite instability-high) jew nuqqas ta' tiswija tal-pari jew ta' partijiet tad-DNA mhux imqabbla (dMMR, mismatch repair deficient) fil-musrana l-kbira jew fir-rektum (imsejjaħ kanċer tal-musrana l-kbira jew tar-rektum), fl-utru (imsejjaħ kanċer tal-endometriju), fl-istonku (msejjaħ kanċer gastriku), fil-musrana ż-żgħira (imsejjaħ kanċer tal-musrana ż-żgħira) jew fl-apparat tal-bila jew fil-marrara (imsejjaħ kanċer tal-passaġġ tal-bila)
- tip ta' kanċer msejjaħ karċinoma tal-esofagu
- tip ta' kanċer tas-sider msejjaħ kanċer tas-sider negattiv tripplu
- tip ta' kanċer tal-utru msejjaħ karċinoma tal-endometriju
- tip ta' kanċer imsejjaħ kanċer tal-għonq tal-utru
- tip ta' kanċer tal-istonku msejjaħ adenokarċinoma tal-istonku jew tal-punt fejn jiltaqgħu l-istonku u l-esofagu
- tip ta' kanċer tal-apparat tal-bila jew tal-marrara msejjaħ karċinoma tal-passaġġ tal-bila

KEYTRUDA jintuża fi tfal u adolexxenti:

- b'età ta' 3 snin u aktar għat-trattament ta' tip ta' kanċer imsejjaħ limfoma klassika ta' Hodgkin
- b'età ta' 12-il sena u aktar għat-trattament ta' tip ta' kanċer imsejjaħ melanoma.

Il-persuni jinghataw KEYTRUDA meta l-kanċer tagħhom ikun infirex jew ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni.



Il-persuni jingħataw KEYTRUDA wara li tkun saritilhom operazzjoni biex titneħha l-melanoma, il-kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar, jew il-kanċer tal-kliewi biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna (terapija addizzjonali).

Il-persuni jingħataw KEYTRUDA qabel (terapija addizzjonali mogħtija qabel) l-operazzjoni biex titratta kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli ż-żgħar jew kanċer tas-sider negattiv tripplu mbagħad ikompli jieħdu KEYTRUDA wara l-operazzjoni (terapija addizzjonali) biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna.

KEYTRUDA jista' jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer. Huwa imporanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata KEYTRUDA

Inti m'għandekx tingħata KEYTRUDA

- jekk inti allergiku għal pembrolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). Kellek lit-tabib tiegħek jekk għandek xi dubju.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tirċievi KEYTRUDA.

Qabel jingħatalek KEYTRUDA, għid lit-tabib tiegħek jekk inti:

- għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)
- għandek pneumonja jew infjammazzjoni tal-pulmuni (msejħa pulmonite)
- ngħatajt ipilimumab qabel, mediċina oħra biex titratta l-melanoma, u kellek effetti sekondarji serji minhabba dik il-mediċina
- kellek reazzjoni allergika għal terapiji b'antikorpi monoklonali oħra
- għandek jew kellek infezzjoni kronika tal-fwied b'virus, inkluż epatite B (HBV —*hepatitis B virus*) jew epatite C (HCV *hepatitis C virus*)
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV —*human immunodeficiency virus*) jew sindromu akkwizit ta' deficijenza immuni (AIDS —*acquired immune deficiency syndrome*)
- għandek ħsara fil-fwied
- għandek ħsara fil-kliewi
- kellek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun tal-għadam (ċelluli stem) fejn intużaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku)

Meta jingħatalek KEYTRUDA, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu xi drabi jsiru ta' periklu għall-ħajja u jistgħu jwasslu għall-mewt. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jiġru fi kwalunkwe żmien matul it-trattament jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wieħed fl-istess ħin.

Jekk inti għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin, ċempel jew ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex tevita kumplikazzjonijiet aktar qawwi u tnaqqas is-sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' ma jagħtikx id-doża ta' KEYTRUDA li jkun imiss jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'KEYTRUDA.

- infjammazzjoni tal-pulmuni, li tista' tinkludi qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider jew sogħla
- infjammazzjoni tal-musrana, li tista' tinkludi dijarea jew ippurgar aktar mis-soltu, ippurgar iswed, aħmar skur ħafna u jdellek jew ippurgar bid-demem jew bil-mukus, uġiġħ qawwi jew sensitività fl-istonku, dardir, rimettar
- infjammazzjoni tal-fwied, li tista' tinkludi nawsja jew rimettar, tħossok inqas bil-ġuħ, uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn, awrina skura jew ħruġ ta' demem jew tbenġil aktar faċli mis-soltu

- infjammazzjoni tal-kliewi, li tista' tinkludi bidla fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina tiegħek
- infjammazzjoni tal-glandoli tal-ormoni (speċjalment il-glandoli tat-tirojde, pitwitarja u adrenali), li tista' tinkludi qalb thabbat tgħaġġel, telf ta' piż, żieda fil-hruġ ta' għaraq, żieda fil-piż, telf ta' xagħar, thoss il-bard, stitikezza, lehen eħxen, uġiġh fil-muskoli, sturdament jew hass ħażin, uġiġh ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġh ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoacidożi tad-dijabete (aċtu fid-demem magħmul mid-dijabete), is-sintomi jistgħu jinkludu thossok iktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx mis-soltu, bżonn tagħmel l-awrina iktar ta' spiss jew telf ta' piż, thossok għajjen/a jew imdardar/ra, uġiġh fl-istonku, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas mhux tas-soltu, riħa helwa man-nifs, toghma helwa jew toghma ta' metall, jew awrina jew għaraq jinxtammu differenti
- infjammazzjoni fl-għajnejn, li tista' tinkludi bidliet fil-vista
- infjammazzjoni fil-muskoli, li tista' tinkludi uġiġh jew dgħufija fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tinkludi qtuġh ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, thossok għajjen/a, jew uġiġh fis-sider
- infjammazzjoni tal-frixa, li tista' tinkludi uġiġh fl-addome, dardir u rimettar
- infjammazzjoni fil-ġilda, li tista' tinkludi raxx, ħakk, infafet, taqzir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieħer, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, il-ġilda, l-għajnejn u/jew l-ġhoqiedi tal-limfa (sarkojożi)
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite)
- uġiġh, titrix, tingiż, jew dgħufija fid-dirġajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużzieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite)
- infjammazzjoni u ċikatriċi fil-passaġġi tal-bila, li jistgħu jinkludu uġiġh fil-parti tal-lemin tan-naħa ta' fuq tal-istonku, nefħa fil-fwied u fil-marrara, għejja, ħakk, jew sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn (kolanġite li tisklerotizza)
- infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jinkludi bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija (ipoparatirojdizmu)
- reazzjonijiet għall-infużjoni, li jistgħu jinkludu qtuġh ta' nifs, ħakk jew raxx, sturdament jew deni.

**Kumplikazzjonijiet, inkluż marda tal-graft kontra l-persuna li tirċiviha (GVHD - graft-versus-host-disease), f'persuni bi trapjant tal-mudullun tal-ghadam (ċelluli stem) li fih jinużaw ċelluli stem ta' donatur (alloġenejku).** Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jkunu severi u jwasslu għall-mewt. Huma jistgħu jseħħu jekk inti kellek dan it-tip ta' trapjant fil-passat jew jekk isirlek fil-futur. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi, li jistgħu jinkludu raxx fil-ġilda, infjammazzjoni tal-fwied, uġiġh fl-addome jew dijarea.

### **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix KEYTRUDA lil tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena, hlief għal tfal:

- b'limfoma klassika ta' Hodgkin b'età ta' 3 snin u aktar
- b'melanoma b'età ta' 12-il sena u aktar.

### **Mediċini oħra u KEYTRUDA**

Għid lit-tabib tiegħek

- Jekk inti qed tieħu mediċini oħra li jdġħajfulek is-sistema immuni tiegħek. Eżempji ta' dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi, bħal prednisone. Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' KEYTRUDA. Madankollu, ladarba tiġi ttratat b'KEYTRUDA, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex tnaqqas l-effetti sekondarji li jista' jkollok b'KEYTRUDA. Il-kortikosteroidi jistgħu jingħatawlek ukoll qabel tirċievi KEYTRUDA flimkien mal-kimoterapija biex jiġu evitati u/jew ittrattati nawsja, rimettar, u effetti sekondarji oħra kkawżati mill-kimoterapija.
- Jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

### **Tqala**

- Inti m'għandekx tuża KEYTRUDA jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomadahulekx speċifikament.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- KEYTRUDA jista' jagħmel hsara jew jikkawża mewt lit-tarbija tiegħek mhux imwiilda.
- Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża kontroll xieraq tat-tqala waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'KEYTRUDA u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

### **Treddiġh**

- Jekk inti qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.
- Treddax waqt li tkun qed tiehu KEYTRUDA.
- Mhux magħruf jekk KEYTRUDA jgħaddix gol-ħalib tas-sider tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

KEYTRUDA għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Li thossok stordut, għajjen/a, jew debboli huma effetti sekondarji possibbli ta' KEYTRUDA. Issuqx u thaddimx magni wara li tkun ingħatajt KEYTRUDA ħlief jekk tkun ċert li qed thossok tajjeb.

## **3. Kif se tinghata KEYTRUDA**

KEYTRUDA se jingħatalek fi sptar jew klinika taħt is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

- Id-doża rrakkomandata ta' KEYTRUDA fl-adulti hija 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat.
- Id-doża rrakkomandata ta' KEYTRUDA fi tfal u adolexxenti b'età ta' 3 snin u aktar b'limfoma klassika ta' Hodgkin u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar b'melanoma, hija 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem (sa massimu ta' 200 mg) kull 3 ġimgħat.
- It-tabib tiegħek se jagħtik KEYTRUDA permezz ta' infużjoni ġol-vina tiegħek (fil-vini) għal madwar 30 minuta.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament se jkollok bżonn.

### **Jekk tfalli appuntament biex jingħatalek KEYTRUDA**

- Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tagħmel appuntament mill-ġdid.
- Huwa importanti hafna li inti ma titlifx doża ta' din il-medicina.

### **Jekk tieqaf tirċievi KEYTRUDA**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek jista' jieqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx trattament b'KEYTRUDA sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Inti tista' ssib din l-informazzjoni wkoll fuq il-kard tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li inti żżomm din il-kard u turiha lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil min jiehu hsiebek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tinghata KEYTRUDA, inti jista' jkollok xi effetti sekondarji serji. Ara sezzjoni 2.

L-effetti sekondarji li ġejjin gew irrappurtati b'pembrolizumab waħdu:

### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm

- attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde
- thossok anqas bil-ġuħ
- uġiġħ ta' ras
- qtuġħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġħ fl-istonku; nawsjja; rimettar; stitikezza
- ħakk; raxx fil-ġilda
- uġiġħ fil-muskoli u fl-ġhadam; uġiġħ fil-ġogi
- thossok ġhajjien; ġhejja jew dġhufija mhux tas-soltu; nefħa; deni

### **Komuni (jistġhu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (titbenġel jew johroġ id-demmm aktar faċilment); tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofil; limfoċiti)
- reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni tal-medicina
- glandola tat-tirojde attiva żzejjed; fawra
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium, jew fil-calcium fid-demmm
- diffikultà biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dġhufija, tneimm jew uġiġħ bħal ħruq fid-dirġhajj u fir-riglejn; nuqqas ta' energija; bidla fis-sens tat-togħma
- ġhajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni tad-demmm ġholja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- nawsjja; uġiġħ fl-istonku; stitikezza; rimettar
- raxx aħmar u mqabbeż fil-ġilda xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; irqajja' fil-ġilda li tilfu l-kulur; ġilda xotta, tieklok; jaqa' x-xaġħar; problema fil-ġilda tixbah lill-akne
- uġiġħ, wegħat jew sensitività fil-muskoli; uġiġħ fid-dirġhajj jew fir-riglejn; uġiġħ fil-ġogi flimkien ma' nefħa
- mard jixbah lill-influenza; tkexkix ta' bard
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demmm; zieda fil-kalcju fid-demmm; riżultat mhux normali ġhal test tal-funzjoni tal-kliewi

### **Mhux komuni (jistġhu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)**

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoċiti); rispons infjammatorju kontra l-plejtlits; zieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofili)
- disturb awtoimmuni li jista' jaffettwa l-pulmuni, l-ġilda, l-ġhajnejn u jew l-ġhoqiedi tal-limfa (sarkojdoži)
- tnaqqis ta' sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-baži tal-moħħ; infjammazzjoni tat-tirojde
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoaċidoži tad-dijabete
- kondizzjoni li fiha l-muskoli jiddġhajfu u jġhejjew malajr; aċċessjoni
- infjammazzjoni tal-ġhajnejn; uġiġħ, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-ġhajnejn; sensitività skomda ġhad-dawl; tara tikek fil-vista
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li jista' jidher bħala qtuġħ ta' nifs, taħbit mhux regolari tal-qalb, thossok ġhajjien, jew uġiġħ fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni fl-istonku; selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żġhira
- tkabbir ta' ġilda ħoxna, xi drabi bil-qxur; ħotob, boċċi jew feriti żġħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xaġħar
- infjammazzjoni tal-kisja ta' madwar l-ġheruq li jġhaqqdu muskolu ma' ġhadma
- infjammazzjoni tal-kliewi
- zieda fil-livell ta' amylase, enzima li tkisser il-lamtu

### **Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)**

- kundizzjoni msejha limfoistjocitozi emofagocitika fejn is-sistema immuni tipproduci wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet imsejha istjociti u limfoċiti li jistghu jikkawżaw diversi sintomi; rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demmm; thossok dgħajjed/dgħajfa, ikollok mejt, qtugh ta' nifs jew jekk il-ġilda tiegħek tidher pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, possibilment minħabba tip ta' anemija msejha aplażja pura taċ-ċelluli ħomor)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieg jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija
- infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġh, dgħufija, u paralizi fid-dirgħajn u r-riglejn (sindrome ta' Guillain-Barré); infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (enċefalite); uġiġh, titrix, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew problemi fl-imsaren inkluż ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, inkontinenza tal-awrina, diffikultà biex tagħmel l-awrina u stitikezza (mijelite); nefha tan-nerv ottiku li tista' tirrizulta f'telf tal-vista f'għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġh mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika); infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv tas-sinsla u l-moħħ, li tista' tidher bħala ebusija fl-għonq, uġiġh ta' ras, deni, sensitività tal-għajnejn għad-dawl, nawsja jew rimettar (meningite)
- infjammazzjoni tal-važi
- toqba fl-imsaren iż-żgħar
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson jew nekrolisi tossika tal-epidermide); hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġu
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugh u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tipprezenta ruħha bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġh, urgenza biex tghaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġh jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome

L-effetti sekondarji li għejjin kienu rrapportati fl-istudji kliniċi b'pembrolizumab flimkien mal-kimoterapija:

### **Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengiġ jew hrug ta' demm aktar mis-soltu)
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- tnaqqis ta' potassium fid-demmm; thossok inqas bil-ġuħ
- diffikultà biex torqod
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tmemnim jew uġiġh bħal hrug fid-dirgħajn u r-riglejn; uġiġh ta' ras
- qtugh ta' nifs; sogħla
- dijarea; rimetter; nawsja; uġiġh fl-istonku; stitikezza
- jaqa' x-xagħar; ħakk; raxx fil-ġilda
- uġiġh fil-muskoli u l-għadam; uġiġh fil-ġogi
- thossok għajjen; għejja jew dgħufija mhux tas-soltu; deni
- zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alanine aminotransferase fid-demmm; zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied aspartate aminotransferase fid-demmm

### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) bid-deni; tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoċiti, limfoċiti)
- reazzjoni marbuta mal-infużjoni tal-medicina
- tnaqqis ta' sekrezzjoni ta' ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; infjammazzjoni tat-tirojde; glandola tat-tirojde attivata żżejjed
- tnaqqis ta' sodium jew calcium fid-demmm

- sturdament; bidla fis-sens tat-toghma; nuqqas ta' enerġija
- għajnejn xotti
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- pressjoni għolja
- infjammazzjoni tal-pulmuni
- infjammazzjoni tal-intestini; infjammazzjoni fl-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar u mqabbez fil-ġilda xi drabi bl-inafjet; infjammazzjoni fil-ġilda; problema fil-ġilda tixbah lill-akne; ġilda xotta u bil-ħakk
- uġiġħ, wegġħat jew sensitività fil-muskoli; uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riglejn; uġiġħ fil-gogi flimkien ma' nefħa
- ħsara f'daqqa fil-kliewi
- nefħa; mard jixbah lill-influenza; tkexkix ta' bard
- zieda fil-bilirubin fid-demmi; zieda fil-livell tal-enzima tal-fwied alkaline phosphatase fid-demmi; riżultat mhux normali għal test tal-funzjoni tal-kliewi; zieda fil-calcium fid-demmi

### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)**

- zieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinstab fil-bażi tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluż ketoacidożi tad-dijabete
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (encefalite); aċċessjoni
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtuġħ ta' nifs, taħbit mhux regolari tal-qalb, thossok għajjen, jew uġiġħ fis-sider; akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb; infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni fl-arterji jew fil-vini
- infjammazzjoni tal-frixa; selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' gewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira
- tkabbir ta' ġilda aktar ħoxna, xi drabi bil-qxur; rqajja' fil-ġilda li jkunu tilfu l-kulur; hotob, boċċi jew feriti żgħar fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma
- infjammazzjoni tal-kliewi; infjammazzjoni tal-bużżejqa tal-awrina, li tista' tidher bħala awrina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demmi fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome
- zieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu

### **Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)**

- rispons infjammatorju kontra ċelluli ħomor tad-demmi jew plejtlets
- disturb immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda, l-għajnejn u/jew l-għoqiedi tal-limfa (sarkojdosi)
- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufja
- kundizzjoni fejn il-muskoli jsiru dgħajfa u jgħejjew malajr; infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġħ, dgħufja, u paralizi fl-idejn u s-saqajn (sindrome ta' Guillain-Barré); nefħa tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f'telf tal-vista f'għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġħ mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika)
- infjammazzjoni fl-għajnejn; uġiġħ, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensitività skomda għad-dawl; tara dbabar bojod
- toqba fil-musrana ż-żgħira
- infjammazzjoni tal-passaġġ tal-bila
- ħakk, inafjet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson), hotob ħomor taħt il-ġilda li juġġħu; hotob, bidliet fil-kulur tax-xagħar
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fl-istudji kliniċi b'pembrolizumab flimkien ma' axitinib jew lenvatinib:

### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (żieda fil-frekwenza li biha tagħmel l-awrina u uġiġh meta tagħmel l-awrina)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demmm
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde
- thossok inqas bil-ġuħ
- uġiġh ta' ras; bidla fis-sens tat-togħma
- pressjoni għolja
- qtugħ ta' nifs; sogħla
- dijarea; uġiġh fl-istonku; nawsja; rimettar; stitikezza
- raxx fil-ġilda; ħakk
- uġiġh fil-ġogi; uġiġh fil-muskoli u fl-ghadam; uġiġh, wegħhat jew sensitività fil-muskoli; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- thossok għajjen; għejja jew dgħufija mhux tas-soltu; nefħa; deni
- żieda fl-livelli tal-lipase, enzima li tkisser ix-xaħmijiet; żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demmm; riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-kliewi

### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjoni fil-pulmun
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili, limfoċiti, lewkoċiti); tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (tbengil jew johroġ id-demmm b'mod aktar faċli)
- reazzjoni marbuta mal-infuzjoni tal-medicina
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni magħmula mill-glandoli adrenali; glandola tat-tirojde attiva żzejjed infjammazzjoni tat-tirojde
- tnaqqis fis-sodium, fil-potassium jew fil-calcium fid-demmm
- tbat biex torqod
- sturdament; infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża titrix, dgħufija, tingiż jew uġiġh jaħraq fl-idejn u s-saqajn; nuqqas ta' enerġija
- għajn xotta
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali
- infjammazzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-imsaren; infjammazzjoni tal-frixa; infjammazzjoni tal-istonku; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied
- raxx aħmar imqabbeż, xi drabi bl-infafet; infjammazzjoni fil-ġilda; ġilda xotta; problema fil-ġilda tixbaħ l-akne; jaqa' x-xagħar
- uġiġh fil-ġogi flimkien ma' nefħa
- infjammazzjoni fil-kliewi
- mard jixbah l-influenza; tkexkix ta' bard
- żieda fil-livell tal-amylase, enzima li tkisser il-lamtu; żieda fil-birilubina fid-demmm; żieda fil-livelli ta' enzima tal-fwied magħrufa bħala alkaline phosphatase fid-demmm; żieda fil-calcium fid-demmm

### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)**

- żieda fin-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod (eosinofili)
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ
- dijabete tat-tip 1, inkluz ketoacidoži tad-dijabete
- kundizzjoni fejn il-muskoli jiddgħajfu u jgħajjew malajr; infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tidher bħala konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (encefalite)
- infjammazzjoni fl-għajnejn; uġiġh, irritazzjoni, ħakk jew ħmura fl-għajnejn; sensitività skomda għad-dawl; tara dbabar tonidi
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtugħ ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, thossok għajjen/a, jew uġiġh fis-sider; akkumulu ta' fluwidu madwar il-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm
- selħa li tiżviluppa fl-inforra ta' ġewwa tal-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-musrana ż-żgħira

- ġilda xotta, bil-ħakk; injammazzjoni fil-ġilda; tkabbir fil-ġilda li jehxien u xi drabi jkun bil-qoxra; rqajja' li jitilfu l-kulur fil-ġilda; hotob, boċċi jew selhiet żgħar fil-ġilda; bidliet fil-kulur tax-xagħar
- infjammazzjoni tal-kisja madwar l-għerq li jgħaqqad il-muskolu ma' għadma

#### **Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)**

- tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola paratirojde, li jista' jidher bħala bugħawwieg jew spażmi fil-muskoli, għejja u dgħufija
- nefha tan-nerv ottiku li tista' tirriżulta f' telf tal-vista f' għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, uġiġ mal-moviment tal-għajnejn, u/jew telf tal-vista tal-kulur (newrite ottika);
- toqba fil-musrana ż-żgħira
- ħakk, infafet, taqxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew fiż-żona ġenitali (nekrolisi tossika tal-epidermide jew sindrome ta' Stevens-Johnson)
- marda li fiha s-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jipproduċu l-ilma fil-ġisem, bħalma huma d-dmugħ u l-bżiq (sindrome ta' Sjogren)
- infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina, li tista' tidher bħala urina frekwenti u/jew bl-uġiġ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen KEYTRUDA**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Mill-aspett mikrobijologiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatement, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' KEYTRUDA waqt l-użu ntweriet għal 96 siegħa f'temperatura minn  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ . Din iż-żamma ta' 96 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra (ta'  $25^{\circ}\text{C}$  jew anqas). Jekk ikunu fil-friġġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jiġihallew jilhq t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw.

Taħzinx xi parti mis-soluzzjoni tal-infuzjoni li ma tkunx intużat biex terġa' tintuża. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

#### **X'fih KEYTRUDA**

Is-sustanza attiva hija pembrolizumab.

Kunjett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' pembrolizumab.

Kull mL ta' konċentrat ikun fih 25 mg ta' pembrolizumab.



Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

**Kif jidher KEYTRUDA u l-kontenut tal-pakkett**

KEYTRUDA huwa soluzzjoni ċara sa ftiit tkanġi, minn bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2 – 5.8. Huwa disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom kunjett wiehed tal-ħġieġ.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**Manifattur**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

### **It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:**

Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infuzjoni

- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f' temperatura ta' 25 °C jew anqas).
- Qabel id-dilwizzjoni, il-kunjett tal-likwidu jista' jkun ilu barra mill-frigġ (f' temperaturi ta' 25 °C jew inqas) sa 24 siegħa.
- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel jinghataw. Il-konċentrat huwa soluzzjoni minn ċara sa ftit tkangi, u minn bla kulur sa kemxejn safra. Armi l-kunjett jekk ikun jidher fih frak.
- Iġbed il-volum meħtieġ sa 4 mL (100 mg) ta' konċentrat u ttrasferixxi go borża għal għoti fil-vini li fiha 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) glucose biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 10 mg/mL. Kull kunjett ikollu mili żejjed ta' 0.25 mL (kontenut totali 4.25 mL f'kull kunjett) biex jiġi aċċertat l-irkupru ta' 4 mL ta' konċentrat. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatement, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' KEYTRUDA waqt l-użu ntweriet għal 96 siegħa f' temperatura minn 2 °C sa 8 °C. Din iż-żamma ta' 96 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f' temperatura tal-kamra (ta' 25 °C jew anqas). Jekk ikunu fil-frigġ, il-kunjetti u/jew il-boroż ta' għoti fil-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel ma jintużaw. Fis-soluzzjoni ddilwita jista' jidher frak magħmul mill-proteina li jkun minn semitrasparenti sa abjad. Aġti s-soluzzjoni tal-infuzjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew filtru li jizdied apparti, sterili, mhux piroġeniku, ta' 0.2 sa 5 µm bi rbit baxx mal-proteini.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra flimkien miegħu mill-istess pajp tal-infuzjoni.
- KEYTRUDA qiegħed biex jintuża darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.