

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg pembrolizumabo.

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg pembrolizumabo.

Pembrolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG4/kappa izotipas su stabilizuojančiąja sekos pakaita Fc regione) prieš programuotos ląstelės žūties antigeną-1 (angl. *anti-programmed cell death-1 (PD-1)*), pagamintas kininio žiurkėnuko patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, kurio pH 5,2 – 5,8.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melanoma

Monoterapija KEYTRUDA skirta suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams išplitusios (nerezekuotinos arba metastazavusios) melanomos gydymui.

Monoterapija KEYTRUDA skirta adjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems nustatyta IIB, IIC arba III stadijų melanoma ir kuriems buvo atlikta visiška rezekcija (žr. 5.1 skyrių).

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV)

KEYTRUDA derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ir skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, skirtas rezekuotinam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių suaugusiųjų, kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika, gydymui (atrankos kriterijai nurodyti 5.1 skyriuje).

Monoterapija KEYTRUDA skirta nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių suaugusiųjų, kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika po radiklios rezekcijos ir chemoterapijos platinos vaistiniais preparatais, adjuvantiniam gydymui (atrankos kriterijai nurodyti 5.1 skyriuje).

Monoterapija KEYTRUDA yra skirta metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais (angl. *tumour proportion score (TPS)*) yra $\geq 50\%$, o EGFR ar ALK naviko mutacijų nenustatyta.

KEYTRUDA derinant su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais skirtas metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiems, kurių navikuose nenustatyta EGFR ar ALK mutacijų.

KEYTRUDA derinant su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skirtas metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems.

Monoterapija KEYTRUDA yra skirta vietiškai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui suaugusiesiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška yra ≥ 1 % TPS ir kuriems jau buvo taikytas bent vienas chemoterapijos kursas. Be to, pacientams, kuriems yra nustatytos EGFR ar ALK naviko mutacijos, prieš paskiriant KEYTRUDA turėjo būti taikyta taikinių terapija.

Klasikinė Hodžkino limfoma (kHL)

Monoterapija KEYTRUDA yra skirta recidyvuojančios arba refrakteriškos klasikinės Hodžkino limfomos gydymui suaugusiesiems pacientams bei 3 metų ir vyresniems vaikams, kai autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT) nepadėjo arba kai vaistinis preparatas skiriamas po bent dviejų ankstesnių gydymo būdų, o AKLT atlikti negalima.

Urotelio karcinoma

Monoterapija KEYTRUDA yra skirta lokaliai išplitusiai arba metastazavusiai urotelio karcinomai gydyti suaugusiesiems, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapija KEYTRUDA yra skirta lokaliai išplitusiai arba metastazavusiai urotelio karcinomai gydyti suaugusiesiems, jeigu netinka chemoterapija, kurios sudėtyje yra cisplatinos, ir jeigu jų navikai ekspresuoja PD-L1 ir sudėtinis teigiamas rodmuo (angl. *Combined Positive Score*, CPS) yra ≥ 10 (žr. 5.1 skyrių).

Galvos ir kaklo plokščialąstelinė karcinoma (GKPLK)

KEYTRUDA monoterapija arba derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos preparatų ir 5-fluorouracilo (5-FU), skirta metastazavusios ar nerezekuotinos recidyvavusios galvos ir kaklo plokščialąstelinės karcinomos pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 1 (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapija KEYTRUDA skirta recidyvavusiai arba metastazavusiai galvos ir kaklo plokščialąstelinei karcinomai gydyti suaugusiesiems, kurių navikuose PD-L1 raiška yra ≥ 50 % TPS ir kurių navikai progresuoja skiriant chemoterapiją, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ar po šios chemoterapijos pabaigos (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

KEYTRUDA derinant su aksitinibu skirtas išplitusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

KEYTRUDA derinant su lenvatinibu skirtas suaugusiųjų išplitusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapija KEYTRUDA skirta suaugusiųjų inkstų ląstelių karcinomos, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, adjuvantiniam gydymui (atrankos kriterijai nurodyti 5.1 skyriuje).

Vėžys, kai nustatytas didelis mikrosatelitų nestabilumo rodmuo (angl. *microsatellite instability-high, MSI-H*) arba klaidingai suporuotų nukleotidų DNR pažeidimų taisymo sistemos stoka (angl. *mismatch repair deficient, dMMR*)

Storosios ir tiesiosios žarnos vėžys (STŽV)

KEYTRUDA monoterapija skirta suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas MSI-H ar dMMR teigiamas storosios ir tiesiosios žarnos vėžys, gydyti toliau nurodytais atvejais:

- metastazavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžio pirmaeiliam gydymui;
- nerezekuotino ar metastazavusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui po anksčiau skirto gydymo vaistinių preparatų deriniu su fluoropirimidinu.

Kitoks nei storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

KEYTRUDA monoterapija skirta toliau išvardytų MSI-H ar dMMR teigiamų navikų gydymui suaugusiems, kuriems yra:

- išplitusi ar recidyvavusi endometriumo karcinoma, kai nustatytas ligos progresavimas skiriant bet kurios eilės gydymą platinos vaistiniais preparatais arba po šio gydymo ir kai nenumatoma taikyti radikalių chirurginių operacijų ar radioterapijos;
- nerezekuotinas ar metastazavęs skrandžio, plonųjų žarnų ar tulžies latakų vėžys, kai nustatytas ligos progresavimas gydymo metu arba po bent vieno ankstesnio gydymo būdo.

Stemplės karcinoma

KEYTRUDA derinant su chemoterapija platinos vaistiniais preparatais ir fluoropirimidinu skirtas vietiškai išplitusios nerezekuotinos ar metastazavusios stemplės karcinomos pirmaeiliam gydymui suaugusiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 10 (žr. 5.1 skyrių).

Trigubai neigiamas krūties vėžys (TNKV)

KEYTRUDA derinant su chemoterapija neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant monoterapiją adjuvantiniam gydymui po chirurginės operacijos, skirtas vietiškai išplitusio arba ankstyvos stadijos trigubai neigiamo krūties vėžio gydymui suaugusiems, kuriems yra padidėjusi ligos recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių).

KEYTRUDA derinant su chemoterapija skirtas vietiškai recidyvavusio nerezekuotino ar metastazavusio trigubai neigiamo krūties vėžio gydymui suaugusiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 10 bei kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija dėl metastazavusios ligos (žr. 5.1 skyrių).

Endometriumo karcinoma (EK)

KEYTRUDA derinant su lenvatinibu skirtas suaugusiųjų išplitusios ar recidyvavusios endometriumo karcinomos gydymui, kai nustatytas ligos progresavimas skiriant bet kurios eilės gydymą platinos vaistiniais preparatais arba po šio gydymo ir kai nenumatoma taikyti radikalių chirurginių operacijų ar radioterapijos.

Gimdos kaklelio vėžys

KEYTRUDA derinant su chemoterapija ir bevacizumabu arba be jo skirtas suaugusiųjų persistuojančio, recidyvavusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 1 .

Skrandžio arba gastroezofaginės jungties (GEJ) adenokarcinoma

KEYTRUDA derinant su trastuzumabu, fluoropirimidinu ir chemoterapija platinos vaistiniais preparatais skirtas vietiškai išplitusios nerezekuotinos ar metastazavusios HER2 teigiamos skrandžio

ar gastroezofaginės jungties adenokarcinomos pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 1 .

KEYTRUDA derinant su fluoropirimidinu ir chemoterapija platinos vaistiniais preparatais skirtas vietiškai išplitusios nerezekuotinos ar metastazavusios HER2 neigiamos skrandžio ar gastroezofaginės jungties adenokarcinomos pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra ≥ 1 (žr. 5.1 skyrių).

Tulžies latakų karcinoma (TLK)

KEYTRUDA derinant su gemcitabinu ir cisplatina yra skirtas vietiškai išplitusios nerezekuotinos ar metastazavusios tulžies latakų karcinomos pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą privalo paskirti ir prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Ištyrimas dėl PD-L1 raiškos

Jei nurodyta indikacijoje, pacientai gydymui KEYTRUDA turi būti atrenkami remiantis validuotu tyrimu patvirtinta naviko PD-L1 raiška (žr. 4.1, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Ištyrimas dėl MSI/MMR

Jei nurodyta indikacijoje, pacientai gydymui KEYTRUDA turi būti atrenkami remiantis validuotu tyrimu patvirtintu teigiamu naviko MSI-H/dMMR rodmeniu (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama KEYTRUDA dozė suaugusiesiems yra po 200 mg kas 3 savaites arba po 400 mg kas 6 savaites; ji sulašinama į veną per 30 minučių.

Rekomenduojama KEYTRUDA monoterapijos dozė kHL sergantiems 3 metų ir vyresniems vaikams bei melanoma sergantiems 12 metų ir vyresniems paaugliams yra po 2 mg/kg kūno svorio (iki didžiausios 200 mg dozės) kas 3 savaites; ji sulašinama į veną per 30 minučių.

Skiriant KEYTRUDA derinius, žiūrėkite kartu vartojamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas (PCS).

Pacientai turi būti gydomi KEYTRUDA iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo (skiriant ilgiausią gydymo trukmę, jei tai nurodyta konkrečiai indikacijai). Yra stebėtas nebūdingas atsakas, pvz., iš pradžių, per pirmuosius kelis mėnesius, navikas laikinai padidėja arba atsiranda naujų mažų pažaidų, po to navikas pradeda mažėti. Kliniškai stabilios būklės pacientus, kuriems yra pradinių ligos progresavimo požymių, rekomenduojama toliau gydyti, iki kol ligos progresavimas bus patvirtintas.

Adjuvantiniam melanomos, NSLPV ar ILK gydymui KEYTRUDA reikia skirti iki ligos atsinaujinimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba iki vienerių metų trukmės gydymui.

Kai skiriamas neoadjuvantinis ir adjuvantinis rezekuotino NSLPV gydymas, pacientams kartu su chemoterapija neoadjuvantiniam gydymui reikia skirti 4 KEYTRUDA dozes po 200 mg kas 3 savaites arba 2 dozes po 400 mg kas 6 savaites, arba iki ligos progresavimo, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, o vėliau adjuvantiniam gydymui reikia skirti KEYTRUDA monoterapiją vartojant 13 dozių po 200 mg kas 3 savaites arba 7 dozes po 400 mg kas 6 savaites, arba iki ligos recidyvo nustatymo, arba iki

nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Pacientams, kuriems KEYTRUDA skiriamas neoadjuvantiniam gydymui kartu su chemoterapija pasireiškia ligos progresavimas, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, arba nebepriimtinas toksinis poveikis, vėliau adjuvantiniam gydymui negalima skirti KEYTRUDA monoterapijos.

Kai skiriamas neoadjuvantinis ir adjuvantinis TNKV gydymas, pacientams kartu su chemoterapija neoadjuvantiniam gydymui reikia skirti 8 KEYTRUDA dozes po 200 mg kas 3 savaites arba 4 dozes po 400 mg kas 6 savaites, arba iki ligos progresavimo, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, o vėliau adjuvantiniam gydymui reikia skirti KEYTRUDA monoterapiją vartojant 9 dozes po 200 mg kas 3 savaites arba 5 dozes po 400 mg kas 6 savaites, arba iki ligos recidyvo nustatymo, arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Pacientams, kuriems KEYTRUDA skiriamas neoadjuvantiniam gydymui kartu su chemoterapija pasireiškia ligos progresavimas, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, arba nebepriimtinas toksinis poveikis, vėliau adjuvantiniam gydymui negalima skirti KEYTRUDA monoterapijos.

Dozės atidėjimas arba gydymo nutraukimas (taip pat žr. 4.4 skyrių)

KEYTRUDA dozės mažinti nerekomenduojama. Siekiant suvaldyti pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, reikia laikinai ar visam laikui nutraukti KEYTRUDA vartojimą, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydymo KEYTRUDA keitimo rekomendacijos

Imuninės nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Gydymo keitimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių*
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių arba pasikartojantis 2-ojo laipsnio	Nutraukti visam laikui
Kolitas	2-ojo arba 3-iojo laipsnių	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių*
	4-ojo laipsnio arba atsinaujinęs 3-iojo laipsnio	Nutraukti visam laikui
Nefritas	2-ojo laipsnio, kai kreatinino kiekis didesnis nuo > 1,5 iki ≤ 3 kartų už viršutinę normos ribą (VNR)	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių*
	3-iojo ar didesnio laipsnio, kai kreatinino kiekis daugiau kaip 3 kartus didesnis už VNR	Nutraukti visam laikui
Endokrinopatijos	2-ojo laipsnio antinksčių nepakankamumas ir hipofizės uždegimas	Atidėti gydymą, kol šios reakcijos nebus kontroliuojamos pakeičiamąja hormonų terapija

Imuninės nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Gydymo keitimas
	<p>3-iojo ar 4-ojo laipsnių antinksčių nepakankamumas arba simptominis hipofizės uždegimas</p> <p>I tipo cukrinis diabetas, susijęs su 3-iojo ar didesnio laipsnio hiperglikemija (gliukozės kiekis > 250 mg/dl arba > 13,9 mmol/l) arba su ketoacidoze</p> <p>3-iojo arba didesnio laipsnio hipertirozė</p>	<p>Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-iojo ar 1-ojo laipsnių*</p> <p>Pacientams, kuriems 3-iojo arba 4-ojo laipsnių endokrinopatijos palengvėjo iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio ir yra, jei skirtina, kontroliuojamos pakeičiamąja hormonų terapija, galima apsvarstyti, ar po laipsniško kortikosteroidų dozės sumažinimo nevertėtų gydymą pembrolizumabu, jeigu reikia, atnaujinti. Kitu atveju gydymą reikia nutraukti visam laikui.</p>
	Hipotirozė	Hipotirozę galima kontroliuoti pakeičiamąja hormonų terapija neatidėjus gydymo.
<p>Hepatitis</p> <p>PASTABA. ILK sergantiems pacientams, kuriems skiriamas gydymas pembrolizumabo deriniu su aksitinibu ir kuriems yra padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, dozavimo rekomendacijos pateikiamos po šios lentelės.</p>	2-ojo laipsnio, kai aspartato aminotransferazės (AST) arba alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas yra didesnis už VNR nuo daugiau kaip 3 iki 5 kartų arba bendrojo bilirubino kiekis yra didesnis už VNR nuo daugiau kaip 1,5 iki 3 kartų	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-iojo ar 1-ojo laipsnių*
	3-iojo ar didesnio laipsnio, kai AST arba ALT aktyvumas yra didesnis už VNR daugiau kaip 5 kartus arba bendrojo bilirubino kiekis yra didesnis už VNR daugiau kaip 3 kartus	Nutraukti visam laikui
	Jeigu pacientams su metastazėmis kepenyse, kuriems gydymo pradžioje yra 2-ojo laipsnio AST ar ALT aktyvumo padidėjimas, AST ar ALT aktyvumas padidėja $\geq 50\%$ ir tai trunka 1 savaitę ar ilgiau	Nutraukti visam laikui

Imuninės nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Gydymo keitimas
Odos reakcijos	3-iojo laipsnio arba įtariamas Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas (SJS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-io ar 1-ojo laipsnių*
	4-ojo laipsnio arba patvirtintas SJS arba TEN	Nutraukti visam laikui
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos	Pagal reakcijos sunkumą ir pobūdį (2-ojo ar 3-iojo laipsnių)	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-io ar 1-ojo laipsnių*
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių miokarditas 3-iojo ar 4-ojo laipsnių encefalitas 3-iojo ar 4-ojo laipsnių <i>Guillain-Barré</i> sindromas	Nutraukti visam laikui
	4-ojo laipsnio arba atsinaujinusios 3-iojo laipsnio	Nutraukti visam laikui
Su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos	3-iojo arba 4-ojo laipsnių	Nutraukti visam laikui

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių Bendrosios terminologijos kriterijus, ver. 4 (angl. *NCI-CTCAE v.4*).

* Jeigu su gydymu susijęs toksinis poveikis nesulpnėja iki 0-io ar 1-ojo laipsnių per 12 savaičių po paskutinės KEYTRUDA dozės, arba jeigu per 12 savaičių negalima sumažinti kortikosteroido paros dozės iki ≤ 10 mg prednizono arba atitinkamos kito kortikosteroido dozės, tai reikia visam laikui nutraukti KEYTRUDA vartojimą.

Ar saugu vėl pradėti vartoti pembrolizumą pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė imuninis miokarditas, nežinoma.

Pasireiškus 4-ojo laipsnio arba atsinaujinus 3-iojo laipsnio imuninėms nepageidaujamoms reakcijoms, KEYTRUDA monoterapijos vartojimą ar gydymą šio vaistinio preparato deriniais reikia nutraukti visam laikui, išskyrus atvejus, kai 1 lentelėje nurodyta kitaip.

Pasireiškus 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, KEYTRUDA vartojimą reikia atidėti tik kHL sergantiems pacientams, kol nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-io ar 1-ojo laipsnių.

KEYTRUDA derinys su aksitinibu ILK sergantiems pacientams

ILK sergantiems pacientams skiriant gydymą KEYTRUDA deriniu su aksitinibu, pastarojo vaistinio preparato dozavimo rekomendacijas žiūrėkite jo PCS. Skiriant derinį su pembrolizumabu, aksitinibo dozės didinimą virš pradinės 5 mg dozės galima svarstyti kas šešias savaites ar ilgesniais intervalais (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumui ILK sergantiems pacientams, kuriems skiriamas gydymas

KEYTRUDA deriniu su aksitinibu:

- jeigu ALT arba AST aktyvumas ≥ 3 kartus viršija VNR, tačiau yra < 10 kartų virš VNR, o bendrojo bilirubino koncentracija nėra ≥ 2 kartus didesnė nei VNR, tiek KEYTRUDA, tiek aksitinibo skyrimą reikia laikinai nutraukti, kol šios nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių. Galima svarstyti kortikosteroidų skyrimo galimybę. Po to, kai nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių, galima svarstyti gydymo vienu vaistiniu preparatu arba gydymo paeiliui abiem vaistiniais preparatais atnaujinimo galimybę. Atnaujinant gydymą aksitinibu, galima svarstyti aksitinibo dozės sumažinimo poreikį vadovaujantis šio vaistinio preparato PCS;
- jeigu ALT arba AST aktyvumas ≥ 10 kartų viršija VNR arba yra > 3 kartus virš VNR ir kartu bendrojo bilirubino koncentracija yra ≥ 2 kartus didesnė nei VNR, reikia visam laikui nutraukti tiek KEYTRUDA, tiek aksitinibo skyrimą bei apsvarstyti gydymo kortikosteroidais skyrimo poreikį.

KEYTRUDA derinys su lenvatinibu

Skiriant gydymą deriniu su lenvatinibu, prireikus reikia laikinai nutraukti vieno ar abiejų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia laikinai nutraukti lenvatinibo vartojimą, sumažinti vartojamą dozę, arba visam laikui nutraukti jo vartojimą, remiantis lenvatinibo PCS pateikiamais nurodymais dėl vartojimo derinant su pembrolizumabu. KEYTRUDA dozės mažinti nerekomenduojama.

KEYTRUDA gydomiems pacientams privaloma duoti paciento kortelę ir juos supažindinti su KEYTRUDA keliamu pavojumi (taip pat perskaitykite pakuotės lapelį).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančiais pacientais KEYTRUDA netirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančiais pacientais KEYTRUDA netirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

KEYTRUDA saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti, išskyrus melanoma arba kHL sergantiems vaikams. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

KEYTRUDA skirtas leisti į veną. Vaistinio preparato privaloma sulašinti per 30 minučių. Draudžiama KEYTRUDA į veną suleisti greitai arba boliusu.

Kai KEYTRUDA skiriamas derinant su intravenine chemoterapija, KEYTRUDA reikia sulašinti pirmiausia.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

PD-L1 būklės įvertinimas

Norint sumažinti klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų rezultatų skaičių, PD-L1 buvimo navike įvertinimui yra svarbu pasirinkti patvirtintą ir patikimą metodiką.

Imuninės nepageidaujamos reakcijos

Pembrolizumabo vartojantiems pacientams pasireiškė imuninių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant sunkius ir mirtį lėmusius atvejus. Dauguma imuninių nepageidaujamų reakcijų į gydymą pembrolizumabu buvo grįžtamos ir valdomos laikinai nutraukiant gydymą pembrolizumabu, skiriant kortikosteroidų ir (arba) palaikomąjį gydymą. Be to, imuninės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė ir po paskutinės pembrolizumabo dozės. Imuninės nepageidaujamos reakcijos, paveikiančios daugiau nei vieną organų sistemą, gali pasireikšti vienu metu.

Norint patvirtinti įtariamą imuninės nepageidaujamos reakcijos etiologiją arba atmesti kitas priežastis, reikia užtikrinti tinkamą vertinimą. Remiantis nepageidaujamos reakcijos sunkumu, pembrolizumabo dozę reikia atidėti ir paskirti kortikosteroidų. Palengvėjus iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio, reikia pradėti laipsniškai mažinti kortikosteroidų dozę ir tai daryti ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Remiantis klinikinių tyrimų metu gautais ribotais duomenimis apie pacientus, kuriems imuninės nepageidaujamos reakcijos negalėjo būti suvaldytos kortikosteroidais, galima apsvarstyti, ar tokiu atveju nevertėtų paskirti kitokių sisteminių imunosupresantų.

Jeigu 12 savaičių po paskutinės KEYTRUDA dozės nepageidaujama reakcija palengvėja iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ir kortikosteroidų dozė yra sumažinta iki ≤ 10 mg per parą prednizono arba ekvivalento, gydymą pembrolizumabu galima atnaujinti.

Jeigu imuninė nepageidaujama reakcija pasikartoja 3-iojo laipsnio sunkumu arba pasireiškia kitokia 4-ojo laipsnio imuninė nepageidaujama reakcija, išskyrus pakeičiamąją hormonų terapiją kontroliuojamas endokrinopatijas, gydymą pembrolizumabu privaloma nutraukti visam laikui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Imuninis pneumonitas

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėtas pneumonitas (žr. 4.8 skyrių). Pneumonito požymių ir simptomų turinčius pacientus reikia stebėti. Įtariamą pneumonitą turi būti patvirtintas radiologiniu vaizdinimu ir turi būti atmestos kitos priežastys. 2-ojo arba didesnio laipsnio reiškinį atvejais reikia skirti kortikosteroidų (pradinė prednizono dozė 1-2 mg/kg kūno svorio per parą arba ekvivalentinė, po to laipsniškai mažinama), 2-ojo laipsnio pneumonito atveju gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, o 3-iojo laipsnio, 4-ojo laipsnio ar pasikartojančio 2-ojo laipsnio pneumonito atvejais gydymą pembrolizumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis kolitas

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėta kolito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kolito požymių ir simptomų turinčius pacientus reikia stebėti bei atmesti kitas priežastis. 2-ojo arba didesnio laipsnio reiškinį atvejais reikia skirti kortikosteroidų (pradinė prednizono dozė 1-2 mg/kg kūno svorio per parą arba ekvivalentinė, po to laipsniškai mažinama), 2-ojo arba 3-iojo laipsnių kolito atvejais gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, o esant 4-ojo laipsnio ar atsinaujinusiame 3-iojo laipsnio kolitui gydymą pembrolizumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Reikia turėti omenyje galimą virškinimo trakto perforacijos riziką.

Imuninis hepatitas

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėta hepatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientų kepenų funkcijos rodmenų pokyčius (gydymo pradžioje, periodiškai gydymo metu ir, kai to reikia, remiantis klinikiniu vertinimu) ir hepatito simptomus bei atmesti kitas priežastis. Reikia skirti

kortikosteroidų (2-ojo laipsnio reiškinių atveju pradinė prednizono dozė 0,5-1 mg/kg kūno svorio per parą, o 3-iojo arba didesnio laipsnio reiškinių atveju pradinė prednizono dozė 1-2 mg/kg kūno svorio per parą arba ekvivalentinė, po to laipsniškai mažinama) ir, remiantis kepenų fermento aktyvumo padidėjimo sunkumu, gydymą pembrolizumabu reikia atidėti arba nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis nefritas

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėta nefrito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientų inkstų funkcijos pokyčius ir atmesti kitas inkstų funkcijos sutrikimo priežastis. 2-ojo arba didesnio laipsnio reiškinių atvejais reikia skirti kortikosteroidų (pradinė prednizono dozė 1-2 mg/kg kūno svorio per parą arba ekvivalentinė, po to laipsniškai mažinama), ir, remiantis kreatinino kiekio padidėjimo sunkumu, 2-ojo laipsnio nefrito atveju gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, o esant 3-iojo arba 4-ojo laipsnių nefritui gydymą pembrolizumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės endokrinopatijos

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra stebėta sunkių endokrinopatijų, tarp jų antinksčių nepakankamumas, hipofizės uždegimas, I tipo cukrinis diabetas, diabetinė ketoacidozė, hipotirozė ar hipertirozė.

Imuninių endokrinopatijų atvejais gali prireikti taikyti ilgalaikę pakeičiamąją hormonų terapiją.

Pembrolizumabu gydytiems pacientams nustatyta antinksčių nepakankamumo (pirminio ir antrinio) atvejų. Pembrolizumabu gydytiems pacientams taip pat yra pastebėta hipofizės uždegimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl galimų antinksčių nepakankamumo bei hipofizės uždegimo (įskaitant hipopituitarizmą) požymių ir simptomų pasireiškimo bei atmesti kitas priežastis. Antinksčių nepakankamumo gydymui reikia skirti kortikosteroidų arba kitokią pakeičiamąją hormonų terapiją, kokios reikalauja klinikinė būklė. 2-ojo laipsnio antinksčių nepakankamumo ar hipofizės uždegimo atveju gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, kol reiškinys bus suvaldytas pakeičiamąją hormonų terapiją. Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių antinksčių nepakankamumui ar simptominiam hipofizės uždegimui, gydymą pembrolizumabu reikia atidėti arba visam laikui nutraukti. Laipsniškai sumažinus kortikosteroidų dozę, jei reikia, galima apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą pembrolizumabu pratęsti (žr. 4.2 skyrių). Norint užtikrinti tinkamą pakeičiamąją hormonų terapiją, reikia stebėti posmegeninės liaukos veiklą ir hormonų koncentracijas.

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėta I tipo cukrinio diabeto atvejų, įskaitant diabetinę ketoacidozę (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl hiperglikemijos ar kitų cukrinio diabeto požymių ir simptomų. I tipo cukrinio diabeto atveju reikia skirti insulino, o I tipo cukrinio diabeto, susijusio su 3-iojo ar didesnio laipsnio hiperglikemija arba ketoacidoze, atveju gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, kol bus pasiekta medžiagų apykaitos kontrolė (žr. 4.2 skyrių).

Pembrolizumabu gydytiems pacientams yra pastebėta skydliaukės sutrikimų, tokių kaip hipotirozė, hipertirozė ir skydliaukės uždegimas, jie gali atsirasti bet kuriuo gydymo metu. Hipotirozės atvejų dažniau pasireiškė GKPLK sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirta radioterapija. Reikia stebėti paciento skydliaukės veiklos pokyčius (gydymo pradžioje, periodiškai gydymo metu ir kai reikia, remdamiesi klinikiniu vertinimu) bei klinikinius skydliaukės sutrikimų požymius ir simptomus. Hipotirozė gali būti valdoma taikant pakeičiamąją terapiją be gydymo nutraukimo ir be kortikosteroidų. Hipertirozė gali būti gydoma simptomiškai. 3-iojo arba didesnio laipsnio hipertirozės atveju gydymą pembrolizumabu reikia atidėti, kol hipertirozė palengvės iki \leq 1-ojo laipsnio. Norint užtikrinti tinkamą pakeičiamąją hormonų terapiją, reikia stebėti skydliaukės veiklą ir hormonų koncentracijas.

Pacientams, kuriems 3-iojo arba 4-ojo laipsnių endokrinopatijos palengvėjo iki 2-ojo arba mažesnio laipsnio ir yra, jei skirtina, kontroliuojamos pakeičiamąją hormonų terapiją, galima apsvarstyti, ar po laipsniško kortikosteroidų dozės sumažinimo nevertėtų gydymą pembrolizumabu, jeigu reikia, atnaujinti. Kitu atveju gydymą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Imuninės odos nepageidaujamos reakcijos

Pembrolizumabo vartojantiems pacientams užfiksuota sunkių imuninių odos reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Įtarus sunkias odos reakcijas, pacientą reikia atidžiai stebėti ir atmesti kitas priežastis. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, pembrolizumabo vartojimą reikia atidėti (pasireiškus 3-iojo laipsnio odos reakcijoms, kol jos nesusilpnės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio) arba visam laikui nutraukti (pasireiškus 4-ojo laipsnio odos reakcijoms) ir skirti kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Pembrolizumabo vartojantiems pacientams užfiksuota Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Įtarus SJS arba TEN pasireiškimą, pembrolizumabo vartojimą reikia atidėti ir pasiųsti pacientą į specializuotą padalinį tyrimams ir gydymui. Patvirtinus SJS arba TEN, pembrolizumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu, vartojant kitų imunitetą stimuliuojančių vaistinių preparatų nuo vėžio, yra buvusi sunki arba pavojinga gyvybei odos nepageidaujama reakcija, tai gydymo pembrolizumabu galimybę reikia svarstyti atsargiai.

Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu ar poregistracinio stebėjimo metu taip pat pastebėtos šios kliniškai reikšmingos imuninės nepageidaujamos reakcijos: uveitas, artritas, miozitas, miokarditas, pankreatitas, *Guillain-Barré* sindromas, miastenijos sindromas, hemolizinė anemija, sarkoidozė, encefalitas, mielitas, vaskulitas, sklerozuojantis cholangitas, gastritas, neinfekcinis cistitas ir hipoparatirozė (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Remiantis nepageidaujamos reakcijos sunkumu ir jos pobūdžiu, gydymą pembrolizumabu reikia atidėti (pasireiškus 2-ojo arba 3-iojo laipsnių reiškiniams) ir paskirti kortikosteroidų.

Per 12 savaičių po paskutinės KEYTRUDA dozės gydymą pembrolizumabu galima atnaujinti, jeigu nepageidaujama reakcija palengvėja iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ir kortikosteroidų dozė yra sumažinta iki ≤ 10 mg prednizono arba ekvivalento per parą.

Gydymą pembrolizumabu būtina nutraukti visam laikui pasikartojus bet kuriai 3-iojo laipsnio imuninei nepageidaujamai reakcijai arba pasireiškus bet kuriai 4-ojo laipsnio imuninei nepageidaujamai reakcijai.

Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių miokarditui, encefalitui arba *Guillain-Barré* sindromui, pembrolizumabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Su transplantacija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Persodinto solidinio organo atmetimas

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie persodinto solidinio organo atmetimo atvejus pacientams, kurie buvo gydomi PD-1 inhibitoriais. Gydymas pembrolizumabu gali padidinti persodinto solidinio organo atmetimo riziką recipientams, kuriems persodintas solidinis organas. Šiems pacientams turi būti apsvarstyta gydymo pembrolizumabu nauda, palyginti su galima organo atmetimo rizika.

Aloeninės hemopozės kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT) komplikacijos

Alogeninė HKLT po gydymo pembrolizumabu

kHL sirgusiems pacientams užfiksuota transplantato prieš šeimininką ligos (angl. *graft-versus-host-disease*, *GVHD*) ir kepenų venų okliuzinės ligos (VOL) atvejų po alogeninės HKLT, kai pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas pembrolizumabu. Kol bus gauta daugiau duomenų, kiekvienu atveju būtina kruopščiai įvertinti laukiamą HKLT naudą ir galimai padidėjusią transplantacijos komplikacijų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Alogeninė HKLT prieš gydymą pembrolizumabu

Pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta alogeninė HKLT, po gydymo pembrolizumabu buvo nustatyta ūminės GVHD, įskaitant ir mirtinos GVHD, atvejų. Pacientams, kuriems GVHD pasireiškė po jiems atliktos transplantacijos procedūros, gali būti padidėjusi GVHD atsiradimo rizika ir po gydymo pembrolizumabu. Pacientams, kuriems anksčiau atlikta alogeninė HKLT, reikia apsvarstyti gydymo pembrolizumabu naudą ir galimo GVHD pasireiškimo riziką.

Su infuzija susijusios reakcijos

Pembrolizumabu gydytiems pacientams pastebėta sunkių su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant padidėjusį jautrumą ir anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių su infuzija susijusiai reakcijai infuziją reikia sustabdyti ir gydymą pembrolizumabu nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Pacientus, kuriems pasireiškė 1-ojo ar 2-ojo laipsnių su infuzija susijusi reakcija, galima ir toliau gydyti pembrolizumabu, juos atidžiai stebint; galima apsvarstyti, ar nevertėtų taikyti premedikaciją karščiavimą mažinančiais ir antihistamininiais vaistiniais preparatais.

Pembrolizumabo vartojimas derinant su chemoterapija

Pembrolizumabo derinant su chemoterapija ≥ 75 metų pacientams reikia skirti atsargiai ir tik kiekvienam pacientui atidžiai įvertinus galimos naudos ir rizikos santykį (žr. 5.1 skyrių).

Ligai specifinės atsargumo priemonės

Pembrolizumabo vartojimas urotelio karcinoma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų

Prieš pradėdami gydyti pacientus, kurių prognozinės savybės blogesnės ir (arba) liga agresyvi, gydytojai turi įvertinti tai, kad pembrolizumabo poveikis pasireiškia vėlai. Per pirmuosius 2 mėnesius mirė daugiau urotelio karcinoma sirgusių ir pembrolizumabu gydytų pacientų, lyginant su urotelio karcinoma sirgusiais pacientais, kuriems buvo taikyta chemoterapija (žr. 5.1 skyrių). Su ankstyvomis mirtimis buvo susiję greitas ligos progresavimas ankstesnio gydymo platinos vaistiniais preparatais metu ir metastazės kepenyse.

Pembrolizumabo vartojimas urotelio karcinoma sergantiems pacientams, kuriems netinka chemoterapija, kurios sudėtyje yra cisplatinos, ir jeigu jų navikai ekspresuoja PD-L1 bei CPS rodmuo yra ≥ 10

Daliai KEYNOTE-052 tyrimo pacientų pagal pradines ir prognozinės ligos savybes tiko gydymas deriniu, kurio sudėtyje buvo karboplatinos, ir jiems šio gydymo nauda buvo nustatyta lyginamojo tyrimo (KEYNOTE-361) metu. KEYNOTE-361 tyrimo metu pembrolizumabo monoterapiją vartojusių pacientų tarpe buvo nustatytas didesnis mirčių skaičius per 6 mėnesius nuo gydymo pradžios, o vėliau jiems buvo stebima ilgalaikė nauda išgyvenamumui, lyginant su chemoterapijos grupe (žr. 5.1 skyrių). Nebuvo nustatyta jokių specifinių su ankstyvomis mirtimis susijusių veiksnių. Prieš pradėdami skirti gydymą urotelio karcinoma sergantiems pacientams, kuriems gali būti svarstoma chemoterapija deriniais su karboplatinos preparatais, gydytojai turėtų atsižvelgti į uždelstą pembrolizumabo poveikio pradžią. KEYNOTE-052 tyrimo populiacijoje taip pat buvo dalis pacientų, kuriems atsiktinių imčių duomenų nėra, bet kuriems tiko gydymas mono-chemoterapija. Be to, saugumo ir veiksmingumo duomenų silpniesiems pacientams, kuriems chemoterapija laikoma netinkama (pvz., 3 balų funkcinės būklės pagal ECOG), nėra. Nesant tokių duomenų, šios populiacijos pacientams pembrolizumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų rizikos ir naudos santykį.

Pembrolizumabo vartojimas NSLPPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymui

Paprastai skiriant pembrolizumabo derinį pastebėtų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis yra didesnis nei skiriant pembrolizumabo monoterapiją arba vien chemoterapiją, ir tai atspindi kiekvieno iš šių komponentų įtaką (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tiesioginio pembrolizumabo savybių palyginimo, kai vaistinio preparato skiriama derinant su chemoterapija arba skiriama pembrolizumabo monoterapija, duomenų nėra.

Gydytojai turėtų apsvarstyti prieinamų gydymo galimybių (pembrolizumabo monoterapijos ar pembrolizumabo derinio su chemoterapija) naudos ir rizikos santykį prieš pradėdami skirti gydymą anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatytas NSLPV ir PD-L1 raiška navikuose.

KEYNOTE-042 tyrimo duomenimis, skiriant pembrolizumabo monoterapiją nustatytas didesnis mirčių skaičius per 4 mėnesius nuo gydymo pradžios, o vėliau pastebėtas palankesnis poveikis ilgalaikiam išgyvenamumui, lyginant su chemoterapijos poveikiu (žr. 5.1 skyrių).

Pembrolizumabo vartojimas GKPLK sergančių pacientų pirmaeiliam gydymui

Paprastai skiriant pembrolizumabo ir kitų vaistinių preparatų derinį pastebėtų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis yra didesnis nei skiriant pembrolizumabo monoterapiją arba vien chemoterapiją, ir tai atspindi kiekvieno iš šių komponentų įtaką (žr. 4.8 skyrių).

Gydytojai turi apsvarstyti prieinamų gydymo galimybių (pembrolizumabo monoterapijos ar pembrolizumabo derinio su chemoterapija) naudos ir rizikos santykį prieš pradėdami skirti gydymą GKPLK sergantiems pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (žr. 5.1 skyrių).

Pembrolizumabo vartojimas išplitusia ar recidyvavusia MSI-H ar dMMR teigiama endometriumo karcinoma sergančių pacientų gydymui

Tiesioginių palyginamųjų duomenų tarp pembrolizumabo derinio su lenvatinibu ir pembrolizumabo monoterapijos nėra. Gydytojai turi apsvarstyti prieinamų gydymo galimybių (pembrolizumabo monoterapijos ar pembrolizumabo derinio su lenvatinibu) naudos ir rizikos santykį prieš pradėdami skirti gydymą išplitusia ar recidyvavusia MSI-H ar dMMR teigiama endometriumo karcinoma sergančioms pacientėms.

Pembrolizumabo vartojimas adjuvantiniam melanoma sergančių pacientų gydymui

Pastebėta tendencija, kad ≥ 75 metų pacientams yra didesnis ūminių ir sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis. Duomenų apie pembrolizumabo saugumą, jo skiriant adjuvantiniam melanoma sergančių ≥ 75 metų pacientų gydymui, yra nedaug.

Pembrolizumabo vartojimas derinant su aksitinibu ILK sergančių pacientų pirmos eilės gydymui

Kai pembrolizumabo skiriama derinant su aksitinibu, išplitusia ILK sergantiems pacientams nustatyta dažnesnių nei tikėtasi 3-iojo ir 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT ir AST aktyvumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdami skirti gydymą ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama tirti kepenų fermentų aktyvumą. Galima svarstyti dažnesnių kepenų fermentų aktyvumo tyrimų atlikimo poreikį, lyginant su tais atvejais, kai šių vaistinių preparatų skiriama monoterapijai. Reikia vadovautis abiem vaistiniams preparatams pateikiamomis medicininių būklių koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių ir vadovaukitės aksitinibo PCS).

Pembrolizumabo vartojimas STŽV su MSI-H/dMMR rodmeniu sergančių pacientų pirmaeiliam gydymui

KEYNOTE-177 tyrimo duomenimis, bendrojo išgyvenamumo reiškinį rizikos santykiai per pirmuosius 4 gydymo mėnesius buvo palankesni vartojusiesiems pembrolizumabo, lyginant su chemoterapijos grupės pacientais, o tęstinai gydymui pembrolizumabo vartojusiesiems pacientams nustatyta nauda ilgalaikiam išgyvenamumui (žr. 5.1 skyrių).

Pembrolizumabo vartojimas TLK sergančių pacientų pirmaeiliam gydymui

TLK sergantiems pacientams gana dažnai gali pasireikšti cholangitas ir tulžies latakų infekcijos. KEYNOTE-966 tyrimo duomenimis, abejose tiriamosiose grupėse buvo nustatyta cholangito atvejų (11,2 % [n = 59] tiriamųjų asmenų pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio grupėje bei 10,3 % [n = 55] tiriamųjų asmenų placebo ir chemoterapijos derinio grupėje). KEYNOTE-966 tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo įvesta tulžies latakų stentų ar drenų (n = 74), buvo didesnė cholangito ir tulžies latakų infekcijų pasireiškimo rizika (39,4 % [n = 13] tiriamųjų asmenų pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio grupėje, lyginant su 29,3 % [n = 12] tiriamųjų asmenų placebo ir chemoterapijos derinio grupėje). Prieš pradėdami gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia

atidžiai stebėti TLK sergančių pacientų (ypatingai tų, kuriems yra įvesta tulžies latakų stentų) būklę dėl cholangito ar tulžies latakų infekcijų vystymosi.

I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

I klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo šios būklės: aktyvios CNS metastazės; funkcinė būklė pagal ECOG skalę 2 ir daugiau balų (išskyrus sergančius urotelio karcinoma ir ILK); ŽIV infekcija, hepatito B ar hepatito C viruso infekcija (išskyrus sergančiuosius TLK); aktyvi sisteminė autoimuninė liga; intersticinė plaučių liga; anksčiau buvęs pneumonitas, kuriam taikyta sisteminė kortikosteroidų terapija; anksčiau buvęs sunkus padidėjęs jautrumas kitokiam monokloniniam antikūnui; taikoma imunosupresinė terapija ar jau buvo pasireiškusi sunki imuninė nepageidaujama reakcija į gydymą ipilimumabu, apibrėžiama kaip bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis, kurį ilgiau kaip 12 savaičių reikėjo gydyti kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalento). Aktyviomis infekcinėmis ligomis sirgę pacientai nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus, o prieš paskiriant gydymą pembrolizumabu buvo reikalaujama išgydyti infekciją. Pacientams, susirgusiems aktyvia infekcine liga gydymo pembrolizumabu metu, buvo taikyta atitinkama terapija. Pacientai, kuriems buvo kliniškai reikšmingi inkstų (kreatinino kiekis > 1,5 karto didesnis už VNR) arba kepenų (bilirubino kiekis > 1,5 karto didesnis už VNR, o ALT ar AST aktyvumas > 2,5 karto didesnis už VNR, nesant metastazių kepenyse) funkcijos nuokrypiai, iš klinikinių tyrimų buvo pašalinti prieš pradedant tyrimą, todėl informacijos apie sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ir vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančius pacientus yra nedaug.

Duomenų apie KEYTRUDA saugumą ir veiksmingumą akių melanoma sergantiems pacientams yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Po kruopštaus galimos padidėjusios rizikos vertinimo tokiems pacientams pembrolizumabą skirti galima kartu su tinkamomis medicininėmis valdymo priemonėmis.

Paciento kortelė

Visi KEYTRUDA skiriantys gydytojai privalo būti susipažinę su Gydytojo informacijos ir gydymo gairėmis. Vaistinių preparatų skiriantis gydytojas su pacientu turi aptarti gydymo KEYTRUDA riziką. Pacientas turi gauti kartu su kiekvienu receptu paciento kortelę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių vaistų farmakokinetinės sąveikos tyrimų su pembrolizumabu neatlikta. Kadangi pembrolizumabas pašalinamas iš kraujotakos katabolizmo būdu, metabolinė vaistų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

Prieš pradedant gydymą pembrolizumabu reikia vengti skirti sisteminių kortikosteroidų ar imunosupresantų dėl jų galimo poveikio pembrolizumabo farmakodinaminiam veiklumui ir veiksmingumui. Tačiau gydymo pembrolizumabu metu sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų galima skirti imuninių nepageidaujamų reakcijų gydymui (žr. 4.4 skyrių). Tais atvejais, kai pembrolizumabo vartojama derinant su chemoterapija, kortikosteroidų taip pat galima skirti premedikacijai kaip profilaktinį gydymą nuo pykinimo bei vėmimo ir (arba) siekiant palengvinti su chemoterapija susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireišimą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo pembrolizumabu metu ir ne trumpiau kaip 4 mėnesius po paskutinės pembrolizumabo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie pembrolizumabo skyrimą nėščioms moterims nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimų su pembrolizumabu neatlikta, tačiau įrodyta, kad PD-L1 signalo perdavimo kelio blokada pelių nėštumo modeliuose sutrikdo toleranciją vaisiui ir lemia dažnesnę vaisiaus netektį (žr. 5.3 skyrių). Šie rezultatai

rodo galimą riziką, pagrįstą veikimo mechanizmu, kad pembrolizumabo vartojimas nėštumo metu gali pakenkti vaisiui, įskaitant savaiminio aborto ar negyvagimių dažnio padidėjimą. Yra žinoma, kad žmogaus imunoglobulinai G4 (IgG4) prasiskverbia per placentos barjerą. Kadangi pembrolizumabas yra IgG4, motina jį gali perduoti besivystančiam vaisiui. Nėštumo metu pembrolizumabo skirti negalima, nebent moters klinikinė būklė reikalautų gydymo pembrolizumabu.

Žindymas

Ar pembrolizumabo patenka į motinos pieną, nėra žinoma. Yra žinoma, kad antikūnai patenka į motinos pieną, todėl pavojaus naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima. Sprendimą, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą pembrolizumabu, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo pembrolizumabu naudą motinai.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą pembrolizumabo poveikį vaisingumui nėra. Remiantis 1 mėnesio ir 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimais, reikšmingo poveikio beždžionių patinui ir patelių dauginimosi organams nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pembrolizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant pembrolizumabą kai kuriems pacientams yra pastebėtas galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pembrolizumabas dažniausiai siejamas su imuninėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Dauguma jų, įskaitant sunkias reakcijas, išnykdavo pradėjus atitinkamą gydymą vaistinėmis preparatais arba nutraukus gydymą pembrolizumabu (žiūrėkite žemiau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Toliau ir 2 lentelėje nurodyti pasireiškimo dažniai pagrįsti visais pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą atvejais, apie kuriuos gauta pranešimų, nepriklausomai nuo tyrėjo įvertinto priežastinio ryšio.

Pembrolizumabo monoterapija (žr. 4.2 skyrių)

4 pembrolizumabo monoterapijos dozių (2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites, 200 mg kas 3 savaites ir 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 savaites) saugumas vertintas klinikiniuose tyrimuose dalyvaujant įvairių tipų navikais sirgusiems 7 631 pacientui. Šiai pacientų populiacijai stebėjimo trukmės mediana buvo 8,5 mėnesio (svyravo nuo 1 dienos iki 39 mėnesių), o dažniausios pembrolizumabo nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (31 %), viduriavimas (22 %) ir pykinimas (20 %). Dauguma užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų vaistinio preparato skiriant monoterapijai buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo imuninės nepageidaujamos reakcijos arba sunkios su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažniai buvo tokie: 37 % visų laipsnių ir 9 % 3-5-ojo laipsnių, skiriant pembrolizumabo monoterapiją adjuvantiniam gydymui bei 25 % visų laipsnių ir 6 % 3-5-ojo laipsnių, skiriant metastazavusios ligos gydymui. Skiriant adjuvantiniam gydymui, nebuvo nustatyta jokių naujų imuninių nepageidaujamų reakcijų.

Pembrolizumabo deriniai su chemoterapija (žr. 4.2 skyrių)

Kai pembrolizumabo ketinama skirti derinant su kitais vaistinėmis preparatais, prieš pradėdant gydymą reikia peržiūrėti atitinkamą kartu vartojamų vaistinių preparatų PCS.

Pembrolizumabo, skiriamo derinant su chemoterapija, saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų metu 5 183 pacientams, kurie sirgo įvairių tipų navikais ir kuriems buvo skiriamos 200 mg, 2 mg/kg kūno svorio arba 10 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozės kas 3 savaites. Šiai pacientų populiacijai dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (52 %), pykinimas (52 %), nuovargis (35 %), viduriavimas (33 %), vidurių užkietėjimas (32 %), vėmimas (28 %), sumažėjęs apetitas (28 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (27 %) ir neutropenija (25 %). 3-5-ojo laipsnių

nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis NSLPV sirgusiems pacientams buvo 69 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 61 % vien chemoterapijos grupėje, GKPLK sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 85 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 84 % chemoterapijos ir cetuksimabo vartojusiųjų grupėje, stemplės karcinoma sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 86 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 83 % vien chemoterapijos grupėje, TNKV sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 80 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 77 % vien chemoterapijos grupėje, gimdos kaklelio vėžiu sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 82 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 75 % chemoterapijos su bevacizumabu ar be jo grupėje, skrandžio vėžiu sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 74 % pembrolizumabo derinio (su chemoterapija kartu su trastuzumabu ar be jo) vartojusiųjų grupėje ir 68 % chemoterapijos kartu su trastuzumabu ar be jo grupėje, o tulžies latakų karcinoma sirgusiems pacientams šis dažnis buvo 85 % pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 84 % vien chemoterapijos grupėje.

Pembrolizumabo derinys su tirozino kinazės inhibitoriumi (TKI) (žr. 4.2 skyrių)

Kai pembrolizumabo ketinama skirti derinant su aksitinibu arba lenvatinibu, prieš pradėdant gydymą reikia peržiūrėti atitinkamo vaistinio preparato PCS. Papildoma lenvatinibo saugumo informacija, susijusi su vartojimu išplitusia ILK sergantiems pacientams pateikiama Kisplyx PCS, o susijusi su vartojimu išplitusia EK sergančioms pacientėms pateikiama Lenvima PCS. Papildoma aksitinibo saugumo informacija, susijusi su padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu, taip pat pateikiama 4.4 skyriuje.

Pembrolizumabo, skiriamo derinant su aksitinibu arba lenvatinibu išplitusia ILK sergantiems pacientams bei derinant su lenvatinibu išplitusia EK sergančioms pacientėms, saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų metu iš viso 1 456 pacientams, kurie sirgo išplitusia ILK arba išplitusia EK. Šiems pacientams buvo skiriamos 200 mg pembrolizumabo dozės kas 3 savaites kartu su arba po 5 mg aksitinibo doze du kartus per parą, arba 20 mg lenvatinibo doze kartą per parą. Šiose pacientų populiacijose dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (58 %), hipertenzija (54 %), hipotirozė (46 %), nuovargis (41 %), sumažėjęs apetitas (40 %), pykinimas (40 %), artralgija (30 %), vėmimas (28 %), sumažėjęs kūno svoris (28 %), disfonija (28 %), pilvo skausmas (28 %), proteinurija (27 %), delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (26 %), išbėrimas (26 %), stomatitas (25 %), vidurių užkietėjimas (25 %), skeleto raumenų skausmas (23 %), galvos skausmas (23 %) ir kosulys (21 %). 3-5-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis ILK sergantiems pacientams buvo 80 % pembrolizumabo derinio su aksitinibu arba lenvatinibu vartojusiųjų grupėse ir 71 % vien sunitinibo vartojusiųjų grupėje. EK sergančioms pacientėms 3-5-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo 89 % pembrolizumabo derinio su lenvatinibu vartojusiųjų grupėje ir 73 % vien chemoterapijos grupėje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos pembrolizumabo monoterapijos ar derinio su chemoterapija ar kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais klinikinių tyrimų metu arba pembrolizumabą pateikus į rinką, pateikiamos 2 lentelėje. Šios reakcijos yra išdėstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamos reakcijos, kurios žinomai gali pasireikšti skiriant vien pembrolizumabo ar atskirai skiriant derinant vartojamų vaistinių preparatų, taip pat gali pasireikšti ir šių vaistinių preparatų skiriant kartu, net ir tuomet, jeigu šių reakcijų nebuvo pastebėta su vaistinių preparatų deriniu atliktų klinikinių tyrimų metu.

Kai pembrolizumabo skiriama derinant su kitais vaistiniais preparatais, reikia peržiūrėti atitinkamų kartu vartojamų vaistinių preparatų PCS pateikiamą papildomą saugumo informaciją.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusias pembrolizumabu gydytiems pacientams[†]

	Monoterapija	Derinys su chemoterapija	Derinys su aksitinibu arba lenvatinibu
Infekcijos ir infestacijos			
Labai dažnas			šlapimo takų infekcija
Dažnas	pneumonija	pneumonija	pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	anemija	anemija, neutropenija, trombocitopenija	anemija
Dažnas	trombocitopenija, neutropenija, limfopenija	febrilinė neutropenija, leukopenija, limfopenija	neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija
Nedažnas	leukopenija, imuninė trombocitopenija, eozinofilija	eozinofilija	eozinofilija
Retas	hemofagocitinė limfohistiocitozė, hemolizinė anemija, tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija	hemolizinė anemija, imuninė trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija*	su infuzija susijusi reakcija*	su infuzija susijusi reakcija*
Nedažnas	sarkoidozė*		
Retas		sarkoidozė	
Dažnis nežinomas	persodinto solidinio organo atmetimas		
Endokrininiai sutrikimai			
Labai dažnas	hipotirozė*	hipotirozė*	hipotirozė
Dažnas	hipertirozė	antinksčių nepakankamumas*, tiroiditas*, hipertirozė*	antinksčių nepakankamumas*, hipertirozė, tiroiditas*
Nedažnas	antinksčių nepakankamumas*, hipofizės uždegimas*, tiroiditas*	hipofizės uždegimas*	hipofizės uždegimas*
Retas	hipoparatirozė	hipoparatirozė	hipoparatirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas	apetito sumažėjimas	hipokalemija, apetito sumažėjimas	apetito sumažėjimas
Dažnas	hiponatremija, hipokalemija, hipokalcemija	hiponatremija, hipokalcemija	hiponatremija, hipokalemija, hipokalcemija
Nedažnas	I tipo cukrinis diabetas*	I tipo cukrinis diabetas*	I tipo cukrinis diabetas*
Psichikos sutrikimai			
Labai dažnas		nemiga	
Dažnas	nemiga		nemiga
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	galvos skausmas	periferinė neuropatija, galvos skausmas	galvos skausmas, disgeuzija
Dažnas	svaigulys, periferinė neuropatija, letargija, disgeuzija	svaigulys, disgeuzija, letargija	svaigulys, periferinė neuropatija, letargija
Nedažnas	miastenijos sindromas*, epilepsija	encefalitas*, epilepsija	miastenijos sindromas*, encefalitas*

	Monoterapija	Derinys su chemoterapija	Derinys su akitinibu arba lenvatinibu
Retas	<i>Guillain-Barré</i> sindromas*, encefalitas*, mielitas*, regos nervo neuritas, meningitas (aseptinis)*	miastenijos sindromas, <i>Guillain-Barré</i> sindromas*, regos nervo neuritas	regos nervo neuritas
Akių sutrikimai			
Dažnas	sausos akys	sausos akys	sausos akys
Nedažnas	uveitas*		uveitas*
Retas	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas	uveitas*	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas
Širdies sutrikimai			
Dažnas	širdies aritmijos [‡] (įskaitant prieširdžių virpėjimą)	širdies aritmijos [‡] (įskaitant prieširdžių virpėjimą)	širdies aritmijos [‡] (įskaitant prieširdžių virpėjimą)
Nedažnas	miokarditas, skysčio sankaupa perikardo ertmėje, perikarditas	miokarditas*, skysčio sankaupa perikardo ertmėje, perikarditas	miokarditas, skysčio sankaupa perikardo ertmėje
Kraujagyslių sutrikimai			
Labai dažnas			hipertenzija
Dažnas	hipertenzija	hipertenzija	
Nedažnas		vaskulitas*	vaskulitas*
Retas	vaskulitas*		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnas	dusulys, kosulys	dusulys, kosulys	dusulys, kosulys
Dažnas	pneumonitas*	pneumonitas*	pneumonitas*
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	viduriavimas, pilvo skausmas*, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas*, vidurių užkietėjimas	viduriavimas, pilvo skausmas*, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas
Dažnas	kolitas*, burnos sausmė	kolitas*, gastritas*, burnos sausmė	kolitas*, pankreatitas*, gastritas*, burnos sausmė
Nedažnas	pankreatitas*, gastritas*, skrandžio ir žarnų opėjimas*	pankreatitas*, skrandžio ir žarnų opėjimas*	skrandžio ir žarnų opėjimas*
Retas	plonųjų žarnų perforacija	plonųjų žarnų perforacija	plonųjų žarnų perforacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Dažnas	hepatitas*	hepatitas*	hepatitas*
Retas	sklerozuojantis cholangitas	sklerozuojantis cholangitas*	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	niežėjimas*, išbėrimas*	nuplikimas, niežėjimas*, išbėrimas*	išbėrimas*, niežėjimas*
Dažnas	sunkios odos reakcijos*, eritema, dermatitas, odos sausmė, baltmė*, egzema, nuplikimas, akneforminis dermatitas	sunkios odos reakcijos*, eritema, dermatitas, odos sausmė, akneforminis dermatitas, egzema	sunkios odos reakcijos*, dermatitas, odos sausmė, eritema, akneforminis dermatitas, nuplikimas

	Monoterapija	Derinys su chemoterapija	Derinys su aksitinibu arba lenvatinibu
Nedažnas	žvynelinė, lichenoidinė keratozė*, papulė, plaukų spalvos pokyčiai	žvynelinė, baltmė*, papulė	egzema, lichenoidinė keratozė*, žvynelinė, baltmė*, papulė, plaukų spalvos pokyčiai
Retas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, mazginė eritema, toksinė epidermio nekrolizė	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, lichenoidinė keratozė*, mazginė eritema, plaukų spalvos pokyčiai	toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas*, sąnarių skausmas	raumenų ir kaulų skausmas*, sąnarių skausmas	sąnarių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas*, raumenų uždegimas*, galūnių skausmas
Dažnas	raumenų uždegimas*, galūnių skausmas, artritas*	raumenų uždegimas*, galūnių skausmas, artritas*	artritas*
Nedažnas	tendosinovitas*	tendosinovitas*	tendosinovitas*
Retas	Sjogreno (<i>Sjogren</i>) sindromas	Sjogreno (<i>Sjogren</i>) sindromas	Sjogreno (<i>Sjogren</i>) sindromas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Dažnas		ūminė inkstų pažaida	nefritas*
Nedažnas	nefritas*	nefritas*, neinfekcinis cistitas	
Retas	neinfekcinis cistitas		neinfekcinis cistitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	nuovargis, astenija, edema*, karščiavimas	nuovargis, astenija, karščiavimas	nuovargis, astenija, edema*, karščiavimas
Dažnas	į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis	edema*, į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis	į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis
Tyrimai			
Labai dažnas		alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Lipazės aktyvumo padidėjimas, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas

	Monoterapija	Derinys su chemoterapija	Derinys su aksitinibu arba lenvatinibu
Dažnas	alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas, kalcio koncentracijos kraujyje padidėjimas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, hiperkalcemija	amilazės aktyvumo padidėjimas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas, hiperkalcemija
Nedažnas	amilazės aktyvumo padidėjimas	amilazės aktyvumo padidėjimas	

† 2 lentelėje pateikti nepageidaujamų reakcijų dažniai gali būti neviseišškai susiję su vien pembrolizumabo poveikiu, tačiau juos gali lemti ir pagrindinė liga bei kiti derinyje vartojami vaistiniai preparatai.

‡ Remiantis įprastine užklausa, įskaitant bradiaritmijas ir tachiaritmijas.

* Toliau išvardyti terminai reprezentuoja susijusių reiškinių grupę ir geriau apibūdina medicininę būklę, nei pavienį reiškinį:

- su infuzija susijusi reakcija (padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, anafilaksinė reakcija, anafilaktoidinė reakcija, padidėjęs jautrumas, padidėjęs jautrumo su infuzija susijusi reakcija, citokinų atpalaidavimo sindromas ir seruminė liga);
- sarkoidozė (odos sarkoidozė ir plaučių sarkoidozė);
- hipotirozė (miksedema, imuninė hipotirozė ir autoimuninė hipotirozė);
- antinksčių nepakankamumas (Adisono liga, ūminis antinksčių žievės nepakankamumas ir antrinis antinksčių žievės nepakankamumas);
- tiroiditas (autoimuninis tiroiditas, tylusis tiroiditas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, ūminis tiroiditas ir imuninis tiroiditas);
- hipertirozė (Bazedovo liga);
- hipofizės uždegimas (hipopituitarizmas ir limfocitinis hipofizitas);
- I tipo cukrinis diabetas (diabetinė ketoacidozė);
- miastenijos sindromas (generalizuota miastenija, įskaitant paūmėjimą);
- encefalitas (autoimuninis encefalitas ir neinfekcinis encefalitas);
- *Guillain-Barré* sindromas (aksoninė neuropatija ir demielinizuojančioji polineuropatija);
- mielitas (įskaitant skersinį mielitą);
- aseptinis meningitas (meningitas ir neinfekcinis meningitas);
- uveitas (chorioretinitas, iritas ir iridociklitas);
- miokarditas (autoimuninis miokarditas);
- vaskulitas (centrinės nervų sistemos vaskulitas, aortitas ir gigantinių ląstelių arteritas);
- pneumonitas (intersticinė plaučių liga, organizuojanti pneumonija, imuninis pneumonitas, imuninė plaučių liga ir autoimuninė plaučių liga);
- pilvo skausmas (diskomfortas pilve, skausmas viršutinėje pilvo dalyje ir skausmas apatinėje pilvo dalyje);
- kolitas (mikroskopinis kolitas, enterokolitas, hemoraginis enterokolitas, autoimuninis kolitas ir imuninis enterokolitas);
- gastritas (erozinis gastritas ir hemoraginis gastritas);
- pankreatitas (autoimuninis pankreatitas, ūminis pankreatitas ir imuninis pankreatitas);
- skrandžio ir žarnų opėjimas (skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa);
- hepatitas (autoimuninis hepatitas, imuninis hepatitas, vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida, ir ūminis hepatitas);
- sklerozuojantis cholangitas (imuninis cholangitas);
- niežėjimas (dilgėlinė, papulinė dilgėlinė ir lyties organų niežėjimas);
- išbėrimas (eritematozinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, išbėrimas pūslelėmis ir lyties organų išbėrimas);
- sunkios odos reakcijos (eksfoliacinis išbėrimas, pūslinė ir ≥ 3 -iojo laipsnio reiškiniai: odos vaskulitas, pūslinis dermatitas, eksfoliacinis dermatitas, generalizuotas eksfoliacinis dermatitas, daugiaformė eritema, plokščioji kerpligė, burnos ertmės plokščioji kerpligė, pemfigoidas, niežėjimas, lyties organų niežėjimas, išbėrimas, eritematozinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, odos nekrozė ir toksinis odos bėrimas);
- baltmė (odos depigmentacija, odos hipopigmentacija ir akies vokų hipopigmentacija);
- lichenoidinė keratozė (paprastoji kerpligė ir sklerozinė kerpligė);
- skeleto ir raumenų skausmas (skeleto ir raumenų diskomfortas, nugaros skausmas, skeleto ir raumenų sustingimas, krūtinės ląstos skeleto ir raumenų skausmas ir kreivakaklystė);
- raumenų uždegimas (raumenų skausmas, miopatija, nekrotizuojantis miozitas, reumatinė polimialgija ir rabdomiolizė);
- artritas (sąnario patinimas, poliartritas, sąnario efuzija, autoimuninis artritas ir imuninis artritas);
- tendosinovitas (tendonitas, sinovitas ar sausgyslės skausmas);
- nefritas (autoimuninis nefritas, imuninis nefritas, tubulointersticinis nefritas ir inkstų funkcijos nepakankamumas, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas arba ūminė inkstų pažeida su nefrito požymiais, nefrozinis sindromas, glomerulonefritas, membraninis glomerulonefritas ir ūminis glomerulonefritas);
- edema (periferinė edema, generalizuota edema, skysčių perteklius, skysčių susilaikymas, akies voko patinimas, lūpos patinimas, veido patinimas, lokalizuota edema ir periorbitalinė edema).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau išvardytas imunines nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti klinikinių tyrimų metu keturiomis pembrolizumabo dozėmis (2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites, 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 savaites arba 200 mg kas 3 savaites) gydytų pacientų duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo gairės yra pateiktos 4.4 skyriuje.

Imuninės nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių)

Imuninis pneumonitas

Pneumonitas pasireiškė 324 (4,2 %) pembrolizumabą vartojusių pacientų, iš jų 143 (1,9 %) – 2-ojo laipsnio, 81 (1,1 %) – 3-iojo laipsnio, 19 (0,2 %) – 4-ojo laipsnio ir 9 (0,1 %) – 5-ojo laipsnio. Laikotarpio iki pneumonito pasireiškimo mediana buvo 3,9 mėnesio (diapazonas – nuo 2 dienų iki

27,2 mėnesio), pneumonito trukmės mediana – 2,0 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 51,0+ mėnesio). Pneumonito atvejų dažniau pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau krūtinės ląstos srityje buvo skirta radioterapija (8,1 %), lyginant su tais pacientais, kuriems tokia radioterapija anksčiau nebuvo skirta (3,9 %). Dėl pneumonito pembrolizumabo vartojimą nutraukė 131 pacientas (1,7 %). 196 pacientams pneumonitas praėjo, iš jų 6 – su pasekmėmis.

NSLPV sirgusiųjų tarpe pneumonitas pasireiškė 230 (6,1 %) pacientų, iš jų 103 (2,7%) – 2-ojo laipsnio, 63 (1,7 %) – 3-iojo laipsnio, 17 (0,4 %) – 4-ojo laipsnio ir 10 (0,3 %) – 5-ojo laipsnio. Vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV sirgusiųjų tarpe pneumonitas pasireiškė 8,9 % pacientų, kuriems anksčiau krūtinės ląstos srityje buvo skirta radioterapija. Pacientams, sirgusiems kHL, pneumonito (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis svyravo nuo 5,2 % iki 10,8 % atitinkamai KEYNOTE-087 (n = 210) ir KEYNOTE-204 (n = 148) tyrimuose dalyvavusių kHL sirgusių pacientų.

Imuninis kolitas

Kolitas pasireiškė 158 pembrolizumabą vartojusiems pacientams (2,1 %), iš jų 49 (0,6 %) – 2-ojo laipsnio, 82 (1,1 %) – 3-iojo laipsnio ir 6 (0,1 %) – 4-ojo laipsnio. Laikotarpio iki kolito pasireiškimo mediana buvo 4,3 mėnesio (diapazonas – nuo 2 dienų iki 24,3 mėnesio), kolito trukmės mediana – 1,1 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 45,2 mėnesio). Dėl kolito pembrolizumabo vartojimą nutraukė 48 pacientai (0,6 %). 132 pacientams kolitas praėjo, iš jų dviem – su pasekmėmis. STŽV sirgusių pacientų, kuriems buvo skiriama pembrolizumabo monoterapija, grupėje (n = 153) kolito pasireiškimo dažnis buvo 6,5 % (visų sunkumo laipsnių), o 3-iojo laipsnio kolito dažnis buvo 2,0 % ir 4-ojo laipsnio – 1,3 %.

Imuninis hepatitas

Hepatitas pasireiškė 80 pembrolizumabą vartojusių pacientų (1,0 %), iš jų 12 (0,2 %) – 2-ojo laipsnio, 55 (0,7 %) – 3-iojo laipsnio ir 8 (0,1 %) – 4-ojo laipsnio. Laikotarpio iki hepatito pasireiškimo mediana buvo 3,5 mėnesio (diapazonas – nuo 8 dienų iki 26,3 mėnesio), hepatito trukmės mediana – 1,3 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 29,0+ mėnesio). Dėl hepatito pembrolizumabo vartojimą nutraukė 37 pacientai (0,5 %). Hepatitas praėjo 60 pacientų.

Imuninis nefritas

Nefritas pasireiškė 37 pembrolizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams (0,5 %), iš jų 11 (0,1 %) – 2-ojo laipsnio, 19 (0,2 %) – 3-iojo laipsnio ir 2 (< 0,1 %) – 4-ojo laipsnio. Laikotarpio iki nefrito pasireiškimo mediana buvo 4,2 mėnesio (diapazonas – nuo 12 dienų iki 21,4 mėnesio), nefrito trukmės mediana – 3,3 mėnesio (svyravo nuo 6 dienų iki 28,2+ mėnesio). Dėl nefrito pembrolizumabo vartojimą nutraukė 17 pacientų (0,2 %). Nefritas praėjo 25 pacientams, iš jų 5 – su pasekmėmis. Neplokščialąstelinis NSLPV sergantiems pacientams, kuriems pembrolizumabo buvo skiriama derinant su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais (n = 488), visų sunkumo laipsnių nefrito pasireiškimo dažnis buvo 1,4 %, o 0,8 % pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio reiškinys bei 0,4 % pacientų – 4-ojo laipsnio reiškinys.

Imuninės endokrinopatijos

Antinksčių nepakankamumas pasireiškė 74 (1,0 %) pembrolizumabą vartojusiems pacientams, iš jų 34 (0,4 %) – 2-ojo laipsnio, 31 (0,4 %) – 3-iojo laipsnio ir 4 (0,1 %) – 4-ojo laipsnio. Laikotarpio iki antinksčių nepakankamumo pasireiškimo mediana buvo 5,4 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 23,7 mėnesio). Reiškinių trukmės mediana nebuvo pasiekta (diapazonas – nuo 3 dienų iki 40,1+ mėnesio). Dėl antinksčių nepakankamumo pembrolizumabo vartojimą nutraukė 13 pacientų (0,2 %). Antinksčių nepakankamumas praėjo 28 pacientams, iš jų 11 – su pasekmėmis.

Hipofizės uždegimas pasireiškė 52 (0,7 %) pembrolizumabą vartojusiems pacientams, iš jų 23 (0,3 %) – 2-ojo laipsnio, 24 (0,3 %) – 3-iojo laipsnio ir 1 (< 0,1 %) – 4-ojo laipsnio. Laikotarpio iki hipofizės uždegimo pasireiškimo mediana buvo 5,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 17,7 mėnesio), hipofizės uždegimo trukmės mediana – 3,6 mėnesio (diapazonas – nuo 3 dienų iki 48,1+ mėnesio). Dėl hipofizės uždegimo pembrolizumabo vartojimą nutraukė 14 pacientų (0,2 %). Hipofizės uždegimas praėjo 23 pacientams, iš jų 8 – su pasekmėmis.

Hipertirozė pasireiškė 394 pembrolizumabą vartojusiems pacientams (5,2 %), iš jų 108 (1,4 %) – 2-ojo laipsnio ir 9 (0,1 %) – 3-iojo laipsnio. Laikotarpio iki hipertirozės pasireiškimo mediana buvo 1,4 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 23,2 mėnesio), hipertirozės trukmės mediana – 1,6 mėnesio (diapazonas – nuo 4 dienų iki 43,1+ mėnesio). Dėl hipertirozės pembrolizumabo vartojimą nutraukė 4 (0,1 %) pacientai. Hipertirozė praėjo 326 pacientams (82,7 %), iš jų 11 – su pasekmėmis. Melanoma, NSLPV ir ILK sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama pembrolizumabo monoterapija adjuvantiniam gydymui (n = 2 060), hipertirozės pasireiškimo dažnis buvo 11,0 %, o daugelis atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių.

Hipotirozė pasireiškė 939 (12,3 %) pembrolizumabą vartojusiems pacientams, iš jų 687 (9,0 %) – 2-ojo laipsnio ir 8 (0,1 %) – 3-iojo laipsnio. Laikotarpio iki hipotirozės pasireiškimo mediana buvo 3,4 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 25,9 mėnesio), hipotirozės trukmės mediana nebuvo pasiekta (diapazonas – nuo 2 dienų iki 63,0+ mėnesio). Dėl hipotirozės pembrolizumabo vartojimą nutraukė 6 pacientai (0,1 %). Hipotirozė praėjo 216 pacientų (23,0 %), iš jų 16 – su pasekmėmis. Iš kHL sirgusių pacientų (n = 389) hipotirozė pasireiškė 17 % pacientų, o visi šie atvejai buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių. Iš GKPLK sirgusių pacientų, kuriems buvo skirta pembrolizumabo monoterapija (n = 909) bet kurio laipsnio hipotirozė pasireiškė 16,1 % pacientų, o 0,3 % ji buvo 3-iojo laipsnio. Iš GKPLK sirgusių pacientų, kuriems buvo skirtas pembrolizumabo bei chemoterapijos su platinos preparatais ir 5-FU derinys (n = 276), hipotirozės pasireiškimo dažnis buvo 15,2 %, o visi šie atvejai buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių. Pembrolizumabo derinio su aksitinibu arba lenvatinibu vartojusiems pacientams (n = 1 456) hipotirozės pasireiškimo dažnis buvo 46,2 % (visų laipsnių), o 0,8 % atvejų ji buvo 3-iojo arba 4-ojo laipsnių. Melanoma, NSLPV ir ILK sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama pembrolizumabo monoterapija adjuvantiniam gydymui (n = 2 060), hipotirozės pasireiškimo dažnis buvo 18,5 %, o daugelis atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių.

Imuninės odos nepageidaujamos reakcijos

Imuninių sunkių odos reakcijų užfiksuota 130 (1,7 %) pembrolizumabą vartojusių pacientų, iš jų 11 (0,1 %) jos buvo 2-ojo laipsnio, 103 (1,3 %) – 3-iojo laipsnio, 1 (< 0,1 %) – 4-ojo laipsnio ir 1 (< 0,1 %) – 5-ojo laipsnio. Laiko iki sunkių odos reakcijų pradžios mediana buvo 2,8 mėnesio (diapazonas – nuo 2 dienų iki 25,5 mėnesio), jų trukmės mediana – 1,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1 dienos iki 47,1+ mėnesio). Dėl sunkių odos reakcijų pembrolizumabo vartojimą nutraukė 18 pacientų (0,2 %). Sunkios odos reakcijos praėjo 95 pacientams, iš jų 2 – su pasekmėmis.

Užfiksuota retų SJS ir TEN atvejų; kai kurie jų patyrę pacientai mirė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Alogeninės HKLT komplikacijos kHL sergantiems pacientams

KEYNOTE-013 tyrimo metu iš 14 pacientų, kuriems po gydymo pembrolizumabu buvo atlikta alogeninė HKLT, 6 pacientams nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga (GVHD), o 1 pacientui nustatyta lėtinė GVHD; nė vienas iš šių atvejų nebuvo mirtinas. Dviems pacientams pasireiškė kepenų venų okliuzinė liga (VOL), o vienas iš šių atvejų lėmė mirtį. Vienam pacientui pasireiškė transplantato prigijimo sindromas (angl. *engraftment syndrome*).

KEYNOTE-087 tyrimo metu iš 32 pacientų, kuriems po gydymo pembrolizumabu buvo atlikta alogeninė HKLT, 16 pacientų nustatyta ūminė GVHD, o 7 pacientams nustatyta lėtinė GVHD; du iš šių atvejų lėmė mirtį. Nė vienam pacientui nepasireiškė kepenų VOL. Nė vienam pacientui nepasireiškė transplantato prigijimo sindromas.

KEYNOTE-204 tyrimo metu iš 14 pacientų, kuriems po gydymo pembrolizumabu buvo atlikta alogeninė HKLT, 8 pacientams nustatyta ūminė GVHD, o 3 pacientams nustatyta lėtinė GVHD; nė vienas iš šių atvejų nebuvo mirtinas. Nė vienam pacientui nepasireiškė kepenų VOL. Vienam pacientui pasireiškė transplantato prigijimo sindromas.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kai pembrolizumabo skiriama derinant su aksitinibu ILK sergantiems pacientams

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau negydyta ILK sirgę pacientai, kai jiems buvo paskirtas pembrolizumabo derinys su aksitinibu, duomenimis buvo nustatyti dažnesni nei tikėtasi 3-iojo ir 4-ojo laipsnių padidėjusio ALT aktyvumo (20 %) ir padidėjusio AST aktyvumo (13 %) atvejai. Laiko iki padidėjusio ALT aktyvumo pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,3 mėnesio (diapazonas – nuo 7 dienų iki 19,8 mėnesio). Tarp pacientų, kuriems ALT aktyvumas buvo ≥ 3 kartus didesnis nei VNR (2-4-ojo laipsnių, n = 116), 94 % atvejų ALT aktyvumas sumažėjo iki 0-inio ar 1-ojo laipsnių. Penkiasdešimt devyniems procentams pacientų, kuriems nustatytas padidėjęs ALT aktyvumas, buvo paskirta sisteminio poveikio kortikosteroidų. Tarp pacientų, kuriems ALT aktyvumas tapo normaliu, 92 pacientams (84 %) buvo atnaujintas gydymas arba pembrolizumabo monoterapija (3 %), arba aksitinibo monoterapija (31 %), arba abiejų vaistinių preparatų deriniu (50 %). Iš šių pacientų 55 % nebuvo nustatyta pakartotinai padidėjusio ALT aktyvumo > 3 kartus virš VNR, o visi tie pacientai, kuriems ALT aktyvumas pakartotinai padidėjo > 3 kartus virš VNR, pasveiko. Nebuvo nustatyta nė vieno 5-ojo laipsnio kepenų veiklos sutrikimo atvejo.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Pembrolizumabo monoterapiją vartojusiųjų grupėje, pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rodmenys nuo pradinių reikšmių padidėjo iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reikšmių, buvo tokia: 9,4 % vertinant limfocitų skaičiaus sumažėjimą, 7,4 % vertinant natrio koncentracijos sumažėjimą, 5,8 % vertinant hemoglobino koncentracijos sumažėjimą, 5,3 % vertinant fosfatų koncentracijos sumažėjimą, 5,3 % vertinant gliukozės koncentracijos padidėjimą, 3,3 % vertinant ALT aktyvumo padidėjimą, 3,1 % vertinant AST aktyvumo padidėjimą, 2,6 % vertinant šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimą, 2,3 % vertinant kalio koncentracijos sumažėjimą, 2,1 % vertinant kalio koncentracijos padidėjimą, 1,9 % vertinant neutrofilų skaičiaus sumažėjimą, 1,8 % vertinant trombocitų skaičiaus sumažėjimą, 1,8 % vertinant kalcio koncentracijos padidėjimą, 1,7 % vertinant bilirubino koncentracijos padidėjimą, 1,5 % vertinant kalcio koncentracijos sumažėjimą, 1,4 % vertinant albumino koncentracijos sumažėjimą, 1,3 % vertinant kreatinino koncentracijos padidėjimą, 1,2 % vertinant gliukozės koncentracijos sumažėjimą, 0,8 % vertinant leukocitų skaičiaus sumažėjimą, 0,7 % vertinant magnio koncentracijos padidėjimą, 0,5 % vertinant natrio koncentracijos padidėjimą, 0,4 % vertinant hemoglobino koncentracijos padidėjimą ir 0,2 % vertinant magnio koncentracijos sumažėjimą.

Pembrolizumabo derinant su chemoterapija vartojusiųjų grupėje, pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rodmenys nuo pradinių reikšmių padidėjo iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reikšmių, buvo tokia: 39,9 % vertinant neutrofilų skaičiaus sumažėjimą, 25,5 % vertinant limfocitų skaičiaus sumažėjimą, 23,3 % vertinant leukocitų skaičiaus sumažėjimą, 20,8 % vertinant hemoglobino koncentracijos sumažėjimą, 13,7 % vertinant trombocitų skaičiaus sumažėjimą, 10,4 % vertinant natrio koncentracijos sumažėjimą, 7,7 % vertinant kalio koncentracijos sumažėjimą, 7,3 % vertinant fosfatų koncentracijos sumažėjimą, 5,7 % vertinant ALT aktyvumo padidėjimą, 5,5 % vertinant gliukozės koncentracijos padidėjimą, 5,3 % vertinant AST aktyvumo padidėjimą, 3,6 % vertinant bilirubino koncentracijos padidėjimą, 3,5 % vertinant kalcio koncentracijos sumažėjimą, 3,4 % vertinant kalio koncentracijos padidėjimą, 3,1 % vertinant kreatinino koncentracijos padidėjimą, 2,8 % vertinant šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimą, 2,6 % vertinant albumino koncentracijos sumažėjimą, 1,7 % vertinant kalcio koncentracijos padidėjimą, 1,0 % vertinant gliukozės koncentracijos sumažėjimą, 0,5 % vertinant natrio koncentracijos padidėjimą ir 0,1 % vertinant hemoglobino koncentracijos padidėjimą.

Pembrolizumabo derinant su aksitinibu arba lenvatinibu vartojusiųjų grupėje, pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rodmenys nuo pradinių reikšmių padidėjo iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reikšmių, buvo tokia: 23,0 % vertinant lipazės aktyvumo padidėjimą (nebuvo tirta pacientams, kurie vartojo pembrolizumabo ir aksitinibo derinį), 12,0 % vertinant limfocitų skaičiaus sumažėjimą, 11,4 % vertinant natrio koncentracijos sumažėjimą, 11,2 % vertinant amilazės aktyvumo padidėjimą, 11,2 % vertinant trigliceridų koncentracijos padidėjimą, 10,4 % vertinant ALT aktyvumo padidėjimą, 8,9 % vertinant AST aktyvumo padidėjimą, 7,8 % vertinant gliukozės koncentracijos padidėjimą, 6,8 % vertinant fosfatų koncentracijos sumažėjimą, 6,1 % vertinant kalio koncentracijos sumažėjimą, 5,1 % vertinant kalio koncentracijos padidėjimą, 4,5 % vertinant cholesterolio koncentracijos padidėjimą,

4,4 % vertinant kreatinino koncentracijos padidėjimą, 4,2 % vertinant hemoglobino koncentracijos sumažėjimą, 4,0 % vertinant magnio koncentracijos sumažėjimą, 3,5 % vertinant neutrofilų skaičiaus sumažėjimą, 3,1 % vertinant šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimą, 3,0 % vertinant trombocitų skaičiaus sumažėjimą, 2,8 % vertinant bilirubino koncentracijos padidėjimą, 2,2 % vertinant kalcio koncentracijos sumažėjimą, 1,7 % vertinant leukocitų skaičiaus sumažėjimą, 1,6 % vertinant magnio koncentracijos padidėjimą, 1,5 % vertinant protrombino TNS rodmens padidėjimą, 1,4 % vertinant gliukozės koncentracijos sumažėjimą, 1,2 % vertinant albumino koncentracijos sumažėjimą, 1,2 % vertinant kalcio koncentracijos padidėjimą, 0,4 % vertinant natrio koncentracijos padidėjimą ir 0,1 % vertinant hemoglobino koncentracijos padidėjimą.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu leidžiant 2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites, 200 mg kas 3 savaites ir 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 savaites pembrolizumabo monoterapijai, gydymo metu susidariusių antikūnų prieš pembrolizumabą rasta 36 iš 2 034 (1,8 %) pacientų, kuriuos buvo galima iširti, iš jų 9 (0,4 %) rasta pembrolizumabą neutralizuojančių antikūnų. Farmakokinetikos ar saugumo pokyčiai, susidarius pembrolizumabą prijungiančių arba neutralizuojančių antikūnų, neįrodyti.

Vaikų populiacija

Pembrolizumabo monoterapijos saugumas buvo įvertintas atlikus I/II fazės klinikinį tyrimą KEYNOTE-051, kuriame dalyvavo 161 vaikas nuo 9 mėnesių iki 17 metų, sirgęs išplitusia melanoma, limfoma arba turėję PD-L1 teigiamų, išplitusių, recidyvavusių ar gydymui atsparių solidinių navikų; tyrimo metu buvo skiriama 2 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 savaites. kHL sirgusių pacientų populiaciją (n = 22) sudarė vaikai nuo 11 iki 17 metų. Pacientams vaikams saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytąjį pembrolizumabu gydytiems suaugusiesiems. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (nustatytos bent 20 % vaikų) buvo karščiavimas (33 %), vėmimas (30 %), galvos skausmas (26 %), pilvo skausmas (22 %), anemija (21 %), kosulys (21 %) ir vidurių užkietėjimas (20 %). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių skiriant vaistinio preparato monoterapiją, buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnių. Septyniasdešimt šešiams pacientams (47,2 %) pasireiškė viena ar daugiau 3-5-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų, o iš šių pacientų penkiems (3,1 %) pasireiškė viena ar daugiau nepageidaujamų reakcijų, kurios lėmė mirtį. Nurodytas dažnis pagrįstas visomis praneštomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą, nepriklausomai nuo tyrėjo įvertinto priežastinio ryšio. Šiuo metu dar neturima ilgalaikio pembrolizumabo vartojimo saugumo duomenų paaugliams, kurie serga IIB, IIC ir III stadijų melanoma bei kuriems skiriamas adjuvantinis gydymas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie perdozavimą pembrolizumabu nėra.

Perdozavimo atveju pacientus būtina atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų bei skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, PD-1/PDL-1 (programuotos ląstelės žūties baltymo 1/programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1) inhibitoriai, ATC kodas – L01FF02.

Veikimo mechanizmas

KEYTRUDA yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie programuotos ląstelės žūties (PD-1) receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su ligandais PD-L1 ir PD-L2. Receptorius PD-1 yra neigiamas T-ląstelių aktyvumo reguliatorius, kuris, įrodyta, dalyvauja kontroliuojant T-ląstelių imuninį atsaką. Slopindamas PD-1 receptoriaus susijungimą su PD-L1 ir PD-L2 ligandais, kurie naviko mikroaplinkoje yra ekspresuojami antigenus pateikiančiose ląstelėse ir gali būti ekspresuojami naviko ar kitose ląstelėse, KEYTRUDA sustiprina T-ląstelių atsaką, įskaitant priešvėžinį aktyvumą.

Antiangiogeninis lenvatinibo (daugelio TKI) poveikis derinant su imuninę sistemą stimuliuojančiu pembrolizumabo (anti-PD-1 preparato) poveikiu lemia tai, kad naviko mikroaplinkoje susikaupia daugiau aktyvių T ląstelių. Tai padeda išvengti pirminio ar įgyto atsparumo imunoterapijos vaistiniams preparatams bei gali pagerinti naviko atsaką, lyginant su gydymu atskirai skiriamais vaistiniais preparatais. Iki klinikinio modeliuose su graužikais nustatyta, kad PD-1 ir TKI inhibitorių derinys lėmė didesnę priešvėžinį aktyvumą, lyginant su abiem atskirai skiriamais vaistiniais preparatais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų metu melanoma arba anksčiau gydytu NSLPV sergantiems pacientams buvo vertintas pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites, 10 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites ir 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites dozių poveikis. Remiantis dozės ar ekspozicijos ryšio su pembrolizumabo veiksmingumu ir saugumu modeliavimo bei simuliacijos metodų rezultatais, nepastebėta kliniškai reikšmingų veiksmingumo ar saugumo skirtumų tarp 200 mg kas 3 savaites, 2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites ir 400 mg kas 6 savaites dozių (žr. 4.2 skyrių).

Melanoma

KEYNOTE-006. Kontroliuojamas klinikinis tyrimas su melanoma sergančiais ir ipilimumabu negydytais pacientais

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pažengusia melanoma sergantiems ir ipilimumabu negydytiems pacientams buvo tirti daugiacentrio, atvirojo, kontroliuojamo, III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-006 metu. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1:1) buvo suskirstyti į tris gydymo grupes: pembrolizumabo 10 mg/kg kūno svorio doze kas 2 savaites (n = 279), arba kas 3 savaites (n = 277), arba ipilimumabo 3 mg/kg kūno svorio doze kas 3 savaites (n = 278) gydytus pacientus. Nebuvo reikalaujama, kad BRAF V600E mutaciją turinčia melanoma sirgę pacientai jau būtų buvę gydyti BRAF inhibitoriumi.

Pacientai buvo gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Nustačius pradinių ligos progresavimo įrodymų, kliniškai stabilios būklės pacientus buvo leidžiama gydyti iki ligos progresavimo patvirtinimo. Naviko būklės įvertinimas buvo atliekamas 12-ąją savaitę, po to kas 6 savaites iki 48-osios savaitės, o vėliau kas 12 savaitių.

Iš 834 dalyvavusių pacientų 60 % buvo vyrai, 44 % buvo 65 metų ir vyresni (amžiaus mediana buvo 62 metai [svyravo nuo 18 iki 89 metų]), o 98 % buvo baltodžiai. Šešiasdešimt penkių procentų pacientų liga buvo M1c stadijos, 9 % pacientų galvos smegenyse yra buvę metastazių, 66 % anksčiau jokia terapija nebuvo taikyta, o 34 % pacientų anksčiau jau vieną kartą buvo gydyti. Trisdešimt vieno procento pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1, 69 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, o 32 % buvo padidėjęs LDH kiekis. BRAF mutacijos buvo nustatytos 302 (36 %) pacientams. Iš visų pacientų, sirgusių BRAF mutaciją turinčia vėžio liga, 139 (46 %) anksčiau buvo gydyti BRAF inhibitoriumi.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijai buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP, įvertintas Integruotam radiologo ir onkologo (IRO) peržiūros komitetui taikant Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *RECIST v. 1.1*)), ir bendrasis išgyvenamumas (BI). Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijai buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė. 3 lentelėje apibendrintos pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys ipilimumabu negydytiems pacientams galutinės analizės, atliktos po bent 21 mėnesio stebėjimo,

duomenimis. BI ir IBLP *Kaplan Meier* kreivės galutinės analizės duomenimis pateikiamos 1 ir 2 paveikslėliuose.

3 lentelė. KEYNOTE-006 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. n = 277	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 sav. n = 279	Ipilimumabas 3 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. n = 278
BI			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p reikšmė†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	Nepasiekta (24; ND)	Nepasiekta (22; ND)	16 (14; 22)
IBLP			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p reikšmė†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Geriausias objektyvus atsakas			
OAD % (95 % PI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Visiškas atsakas	13 %	12 %	5 %
Dalinis atsakas	23 %	25 %	8 %
Atsako trukmė‡			
Mediana mėnesiai (ribos)	Nepasiekta (2,0; 22,8+)	Nepasiekta (1,8; 22,8+)	Nepasiekta (1,1+; 23,8+)
% tiriama toliau po 18 mėn.	68 %§	71 %§	70 %§

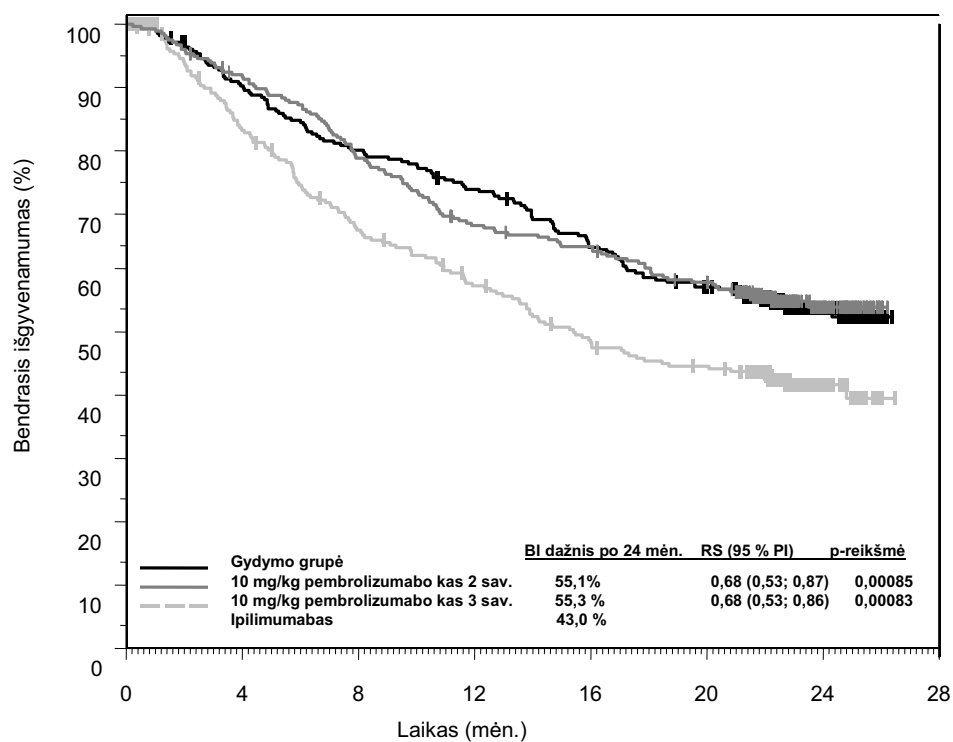
* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su ipilimumabu) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

‡ Remiantis pacientų, kurių geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškasis arba dalinis atsakas, duomenimis

§ Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*
ND – nėra duomenų

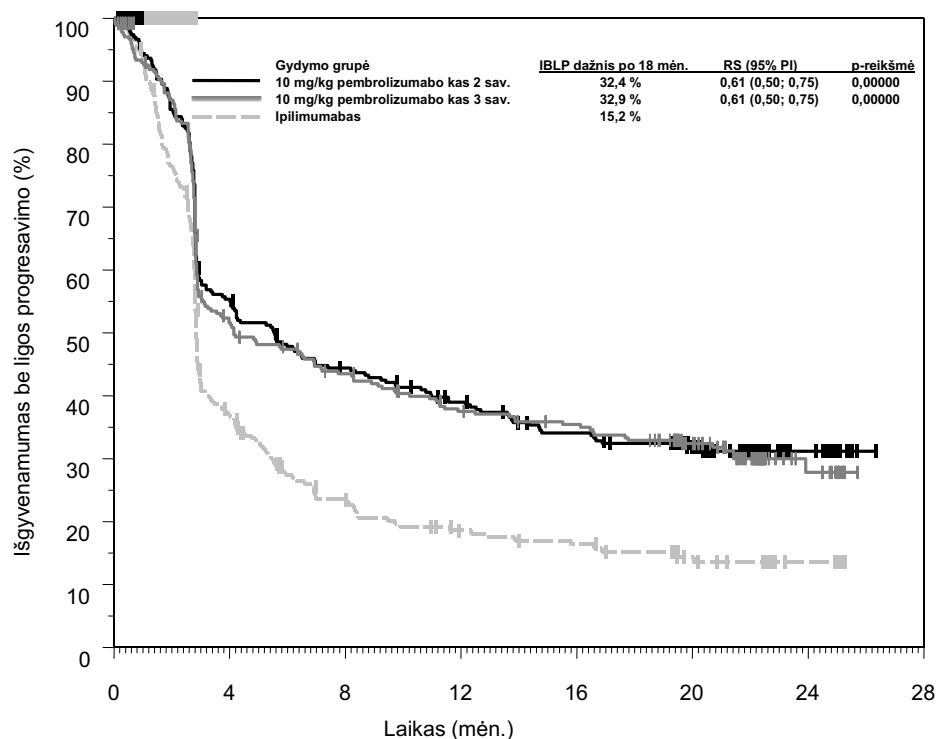
**1 paveikslėlis. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes
Klinikinis tyrimas KEYNOTE-006 (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))**



Pacientų su rizika skaičius

	0	4	8	12	16	20	24	28
10 mg/kg pembrolizumabo kas 2 sav.	279	249	221	202	176	156	44	0
10 mg/kg pembrolizumabo kas 3 sav.	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumabas	278	213	170	145	122	110	28	0

**2 paveikslėlis. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes
Klinikinis tyrimas KEYNOTE-006 (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))**



Pacientų su rizika skaičius

	0	4	8	12	16	20	24	28
10 mg/kg pembrolizumabo kas 2 sav.	279	148	116	98	82	52	16	0
10 mg/kg pembrolizumabo kas 3 sav.	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumabas	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002. Kontroliuojamas klinikinis tyrimas su melanoma sergančiais ir ipilimumabu jau gydytais pacientais

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pažengusia melanoma sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti ipilimumabu ir, jeigu buvo nustatyta BRAF V600 mutacija, BRAF ar MEK inhibitoriumi, buvo tirti daugiacentrio, dvigubai koduoto, kontroliuojamo klinikinio tyrimo KEYNOTE-002 metu. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1:1) buvo suskirstyti į šias tris gydymo grupes: pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 savaites (n = 180), 10 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 savaites (n = 181), arba chemoterapija (n = 179, įskaitant gydymą dakarbazinu, temozolomidu, karboplatina, paklitakseliu arba karboplatinis ir paklitakselio deriniu). Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo autoimunine liga arba vartojo imunosupresantų, buvo patyrę sunkių ar gyvybei pavojingų imuninių nepageidaujamų reakcijų į ipilimumabą (apibrėžtų kaip bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis, kurį reikia ilgiau nei 12 savaičių gydyti kortikosteroidais [> 10 mg prednizono doze per parą arba ekvivalentu]), tebesitęsiančios 2-ojo ar sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos į anksčiau taikytą gydymą ipilimumabu, anksčiau patyrę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų į kitus monokloninius antikūnus, anksčiau sirgę pneumonitu ar intersticine plaučių liga, užsikrėtę ŽIV, hepatito B arba hepatito C virusais bei kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo vertinta ≥ 2 .

Pacientai buvo gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Nustačius pradinių ligos progresavimo įrodymų, kliniškai stabilios būklės pacientus buvo leidžiama gydyti iki ligos progresavimo patvirtinimo. Naviko įvertinimas buvo atliekamas 12-ąją savaitę, po to kas 6 savaites iki 48-osios savaitės ir po to kas 12 savaičių. Pacientus, kuriems buvo taikoma chemoterapija ir po pirmojo planuoto ligos įvertinimo nepriklausomai patvirtintas ligos progresavimas, buvo galima perkelti į kitą gydymo grupę ir dvigubai koduotu būdu taikyti gydymą kas 3 savaites 2 mg/kg kūno svorio arba 10 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo doze.

Iš 540 dalyvavusių pacientų 61 % buvo vyrai, 43 % buvo 65 metų ir vyresni (amžiaus mediana 62 metai [svyravo nuo 15 iki 89]), o 98 % buvo baltaodžiai. Aštuoniasdešimt du procentai pacientų sirgo M1c stadijos liga, 73 % pacientų anksčiau jau buvo taikytos bent dvi, o 32 % pacientų - trys ar daugiau sisteminių pažengusios melanomos terapijų. Keturiasdešimt penkių procentų pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1, 40 % buvo padidėjęs LDH aktyvumas, o 23 % pacientų navikas turėjo BRAF mutaciją.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijai buvo IBLP, įvertintas IRO taikant Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *RECIST*, v. 1.1), ir BI. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijai buvo OAD ir atsako trukmė. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys galutinės analizės duomenimis pacientams, anksčiau gydytiems ipilimumabu, yra apibendrintos 4 lentelėje, o IBLP *Kaplan-Meier* kreivė yra pavaizduota 3 paveikslėlyje. Abi gydymo pembrolizumabu grupės pagal IBLP buvo pranašesnės už chemoterapiją, o tarp pembrolizumabo dozių skirtumo nebuvo. Galutinė BI analizė, nekoreguota dėl galimai prieštaringų perkėlimo į kitą gydymo grupę padarinių, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pembrolizumabo ir chemoterapijos neparodė. Iš pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta taikyti chemoterapiją, 55 % buvo perkelti į kitą grupę ir gydomi pembrolizumabu.

4 lentelė. KEYNOTE-002 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. n = 180	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. n = 181	Chemoterapija n = 179
IBLP			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p reikšmė†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
BI			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p reikšmė†	0,1173	0,0106‡	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Geriausias objektyvus atsakas			
OAD % (95 % PI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Visiškas atsakas	3 %	7 %	0 %
Dalinis atsakas	19 %	20 %	5 %
Atsako trukmė§			
Mediana mėnesiai (ribos)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nepasiekta (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% tiriama toliau po 12 mėn.	73 % ¶	79 % ¶	0 % ¶

* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su chemoterapija) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

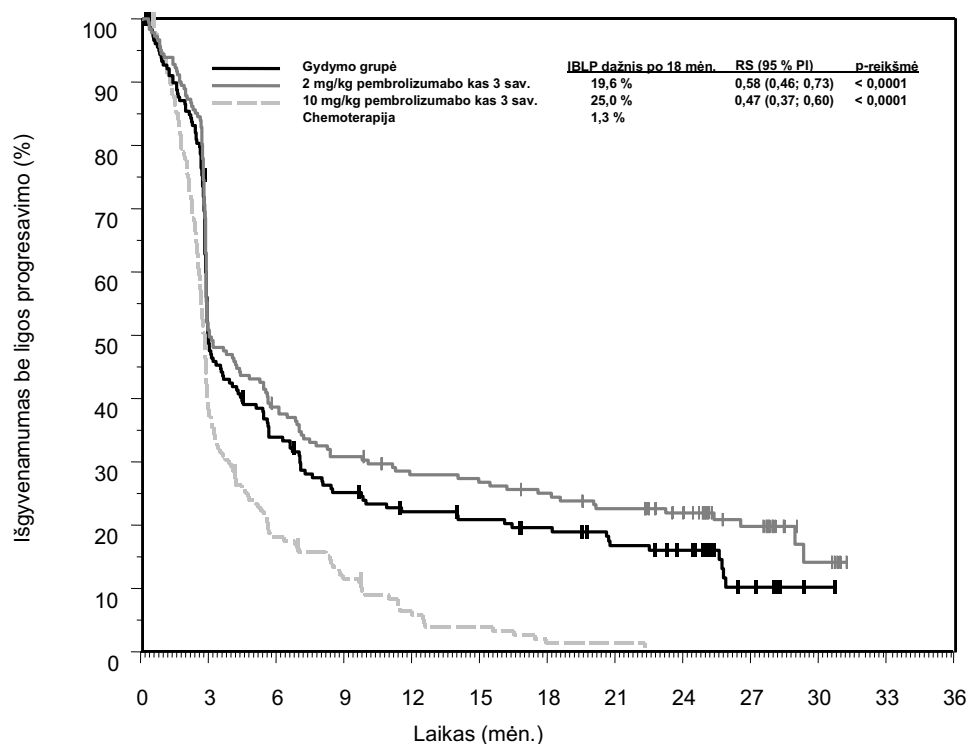
† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

‡ Statistiškai nereikšminga koregavus pagal daugelį kitų faktorių

§ Remiantis pacientų, kurių geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškai arba dalinis atsakas, duomenimis

¶ Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

3 paveikslėlis. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (remiantis IRO) Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes. Klinikinis tyrimas KEYNOTE-002 (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius

2 mg/kg pembrolizumabo kas 3 sav.	180	59	36	29	19	1	0
10 mg/kg pembrolizumabo kas 3 sav.	181	69	48	42	30	5	0
Chemoterapija	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001. Atviras klinikinis tyrimas su melanoma sergančiais bei ipilimumabu gydytais ir negydytais pacientais

Be to, pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pažengusios melanomos gydymui buvo tirti nekontroliuojamo, atviro klinikinio tyrimo KEYNOTE-001 metu. Veiksmingumas buvo vertintas 276 dviejų apibrėžtų gydymo grupių pacientams, kurių vienoje buvo anksčiau ipilimumabu ir, jeigu buvo nustatyta BRAF V600 mutacija, dar ir BRAF ar MEK inhibitoriumi, gydyti pacientai, o kitoje – ipilimumabu negydyti. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio doze kas 3 savaites, arba 10 mg/kg kūno svorio doze kas 3 savaites. Pacientai buvo gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Nustačius pradinių ligos progresavimo įrodymų, kliniškai stabilios būklės pacientus buvo leidžiama gydyti iki ligos progresavimo patvirtinimo. Neįtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip ir KEYNOTE-002 atveju.

Iš 89 anksčiau ipilimumabu gydytų pacientų, vartojusių 2 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozę, 53 % buvo vyrai, 33 % buvo 65 metų amžiaus ir vyresni (amžiaus mediana buvo 59 metai [svyravo nuo 18 iki 88]). Visi, išskyrus du pacientus, buvo baltodžiai. Aštuoniasdešimt keturių procentų pacientų ligos stadija buvo M1c, o 8 % pacientų smegenyse jau buvo nustatyta metastazių. Septyniasdešimčiai procentų pacientų anksčiau buvo taikytos bent dvi, o 35 % pacientų - trys ar daugiau sisteminių pažengusios melanomos terapijų. BRAF mutacijos buvo nustatytos 13 % šio klinikinio tyrimo tiriamųjų. Visi pacientai, kurių navikas turėjo BRAF mutaciją, anksčiau buvo gydyti BRAF inhibitoriumi.

Iš 51 ipilimumabu negydytų pacientų, vartojusių 2 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozę, 63 % buvo vyrai, 35 % buvo 65 metų amžiaus ir vyresni (amžiaus mediana buvo 60 metų [svyravo nuo 35 iki 80 metų]). Visi, išskyrus vieną pacientą, buvo baltodžiai. Šešiasdešimt trijų procentų pacientų

ligos stadija buvo M1c, o 2 % pacientų smegenyse jau buvo nustatyta metastazių. Keturiasdešimt penkiems procentams pacientų pažengusi melanoma anksčiau nebuvo gydyta. BRAF mutacijos buvo nustatytos 20 (39 %) pacientų. Iš visų pacientų, kurių navikas turėjo BRAF mutaciją, 10 (50 %) jau buvo gydyti BRAF inhibitoriumi.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijus buvo OAD, kurį įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *RECIST v. 1.1*). Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigties vertinimo kriterijai buvo ligos kontrolės dažnis (LKD, įskaitant visišką atsaką, dalinį atsaką ir stabilią ligos eigą), atsako trukmė, IBLP ir BI. Naviko atsakas buvo įvertinamas kas 12 savaičių. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams, anksčiau gydytiems arba negydytiems ipilimumabu, ir vartojusiems 2 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozę, visus pacientus stebėjus bent 30 mėnesių, yra apibendrintos 5 lentelėje.

5 lentelė. KEYNOTE-001 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 sav. (ipilimumabu anksčiau gydyti pacientai) n = 89	Pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio dozė kas 3 sav. (ipilimumabu negydyti pacientai) n = 51
Geriausias objektyvus atsakas* pagal IRO[†]		
OAD % (95 % PI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Visiškas atsakas	7%	12 %
Dalinis atsakas	19%	24 %
Ligos kontrolės dažnis % [‡]	48%	49 %
Atsako trukmė[§]		
Mediana mėnesiais (ribos)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% tiriama toliau po 24 mėn. [¶]	75 %	71 %
IBLP		
Mediana mėnesiais (95 % PI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
IBLP dažnis po 12 mėn.	34 %	38 %
BI		
Mediana mėnesiais (95 % PI)	18,9 (11; nėra duomenų)	28,0 (14; nėra duomenų)
BI dažnis po 24 mėn.	44 %	56 %

* Įtraukti pacientai, nepriklausomo radiologo vertinimu prieš pradėdant tyrimą nesirgę išmatuojama liga

[†] IRO = Integruotas radiologo ir onkologo įvertinimas taikant RECIST 1.1

[‡] Remiantis geriausiu atsaku, kuris yra stabili liga arba geresnis

[§] Remiantis pacientais, kurių atsaką patvirtino nepriklausomas peržiūros komitetas, pradėdant nuo datos, kada pirmasis atsakas buvo užfiksuotas; n = 23 ipilimumabu jau gydyti pacientai; n = 18 ipilimumabu negydyti pacientai

[¶] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

Ipilimumabu anksčiau gydytų (n = 84) ir negydytų (n = 52) pacientų, kuriems taikytas gydymas 10 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo doze kas 3 savaites, gydymo rezultatai buvo panašūs į stebėtus 2 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo doze kas 3 savaites gydytiems pacientams.

Subpopuliacijų analizės

BRAF mutacijų būklė melanomos atveju

Kaip galutinės KEYNOTE-002 tyrimo duomenų analizės dalis buvo atlikta pogrupių analizė pacientams, turėjusiems natūralaus tipo BRAF (n = 414; 77 %) ir mutavusį BRAF, kuriam buvo taikytas BRAF gydymas, (n = 126; 23 %). Šios analizės rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. KEYNOTE-002 tyrimo veiksmingumo rezultatai pagal BRAF mutacijos būklę

Vertinamoji baigtis	Natūralaus tipo BRAF		Mutavęs BRAF, kuriam buvo taikytas BRAF gydymas	
	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. (n = 136)	Chemoterapija (n = 137)	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 sav. (n = 44)	Chemoterapija (n = 42)
IBLP rizikos santykis* (95 % PI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
BI rizikos santykis* (95 % PI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
OAD %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Rizikos santykis (pembrolizumabą palyginus su chemoterapija) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

Kaip galutinės KEYNOTE-006 tyrimo duomenų analizės dalis atlikta pogrupių analizė pacientams, turėjusiems natūralaus tipo BRAF (n = 525, 63 %), mutavusių BRAF be ankstesnio BRAF gydymo (n = 163; 20 %) ir mutavusių BRAF, kuriam buvo taikytas BRAF gydymas (n = 139; 17 %). Šios analizės rezultatai apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. KEYNOTE-006 tyrimo veiksmingumo rezultatai pagal BRAF mutacijos būklę

Vertinamoji baigtis	Natūralaus tipo BRAF		Mutavęs BRAF be ankstesnio BRAF gydymo		Mutavęs BRAF, kuriam buvo taikytas BRAF gydymas	
	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 sav. (bendri duomenys)	Ipilimumabas (n=170)	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 sav. (bendri duomenys)	Ipilimumabas (n = 55)	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 sav. (bendri duomenys)	Ipilimumabas (n = 52)
IBLP rizikos santykis* (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
BI rizikos santykis* (95 % PI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
OAD %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Rizikos santykis (pembrolizumabą palyginus su ipilimumabu) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

PD-L1 būklė melanomos atveju

Kaip galutinės KEYNOTE-002 tyrimo duomenų analizės dalis buvo atlikta pogrupių analizė pacientams, kurie buvo PD-L1 teigiami (PD-L1 raiška aptinkama ≥ 1 % navikinių ir su naviku susijusių imuninių ląstelių, atitinkančių visas gyvybingas naviko ląsteles – MEL vertinimo balas) ir PD-L1 neigiami. PD-L1 raiška tirta retrospektyviai imunohistochemijos (IHC) būdu naudojant 22C3 ir PD-L1 antikūnus. PD-L1 raišką buvo galima nustatyti 79 % pacientų, iš jų 69 % (n = 294) buvo PD-L1 teigiami, o 31 % (n = 134) – PD-L1 neigiami. 8 lentelėje apibendrinti veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką.

8 lentelė. KEYNOTE-002 tyrimo veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 sav.	Chemoterapija	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 sav.	Chemoterapija
	PD-L1 teigiami		PD-L1 neigiami	
IBLP rizikos santykis* (95 % PI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
BI rizikos santykis* (95 % PI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
OAD %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Rizikos santykis (pembrolizumabą palyginus su chemoterapija) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

Kaip galutinės KEYNOTE-006 tyrimo duomenų analizės dalis atlikta pogrupių analizė pacientams, kurie buvo PD-L1 teigiami (n = 671; 80 %), ir PD-L1 neigiami (n = 150; 18 %). PD-L1 raišką buvo galima nustatyti 98 % pacientų, iš jų 82 % buvo PD-L1 teigiami, o 18 % - PD-L1 neigiami. 9 lentelėje apibendrinti veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką.

9 lentelė. KEYNOTE-006 tyrimo veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 sav. (bendri duomenys)	Ipilimumabas	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 arba 3 sav. (bendri duomenys)	Ipilimumabas
	PD-L1 teigiami		PD-L1 neigiami	
IBLP rizikos santykis* (95 % PI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
BI rizikos santykis* (95 % PI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
OAD %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Rizikos santykis (pembrolizumabą palyginus su ipilimumabu) apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu.

Akių melanoma

20 klinikinio tyrimo KEYNOTE-001 tiriamųjų, sirgusių akių melanoma, jokio objektyvaus atsako nepastebėta; stabilios eigos liga nustatyta 6 pacientams.

KEYNOTE-716: placebo kontroliuojamas adjuvantinio gydymo klinikinis tyrimas pacientams, kuriems buvo rezekuota IIB ar IIC stadijų melanoma

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo įvertintas atlikus KEYNOTE-716 tyrimą, t. y., daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą pacientams, kuriems buvo rezekuota IIB ar IIC stadijų melanoma. Tyrimo metu iš viso 976 pacientams atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo paskirta vartoti pembrolizumabo po 200 mg dozę kas tris savaites (arba vaikams [12-17 metų] skirtą dozę po 2 mg/kg į veną [iki didžiausios 200 mg dozės] kas tris savaites) (n = 487) arba placebo (n = 489); tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama iki vienerių metų trukmės laikotarpiu iki ligos atsinaujinimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal ligos T stadiją, nustatytą remiantis Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*) 8-ojo leidimo klasifikacija. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvi autoimuninė liga arba medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų, taip pat sirgusieji gleivinių ar akių melanoma. Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas nuo melanomos, išskyrus

chirurginį gydymą. Vaizdinimo tyrimai pacientams buvo atliekami kas šešis mėnesius nuo randomizacijos iki 4-ųjų metų pabaigos, po to kartą per 5-tuosius metus nuo randomizacijos arba iki ligos atsinaujinimo (priklausomai nuo to, kas pasireiškė pirmiau).

Pradinės 976 pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 16 iki 87 metų; 39 % buvo 65 metų ar vyresni; 2 paaugliai [po vieną kiekvienoje tiriamojoje grupėje]); 60 % buvo vyriškosios lyties; funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (93 %) ar 1 (7 %) balas. Šešiasdešimt keturiems procentams pacientų nustatyta IIB ligos stadija, o 35 % – IIC stadija.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo (IBLA) bendrojoje populiacijoje, kai IBLA buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos datos iki pirmojo ligos atsinaujinimo (vietinių, regioninių ar atokiųjų metastazių atsiradimo) arba mirties datos, priklausomai nuo to, kas pasireiškė pirmiau. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumo be atokiųjų metastazių atsiradimo (IBAMA, angl. *distant metastasis-free survival* [DMFS]) ir BI rodmenys bendrojoje populiacijoje. Šios analizės atlikimo metu BI rodmuo formaliai neįvertintas. Tyrimo duomenimis iš pradžių buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLA pagerėjimas (RS 0,65; 95 % PI 0,46; 0,92; p reikšmė = 0,00658) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo grupei, lyginant su placebo grupe, taikant iš anksto nustatytą tarpinę duomenų analizę. Iš anksto nustatytos galutinės IBLA duomenų analizės rezultatai, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 20,5 mėnesio, apibendrinti 10 lentelėje. Atnaujinti IBLA rezultatai, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 38,5 mėnesio, atitiko galutinės IBLA duomenų analizės rezultatus pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo grupei, lyginant su placebo grupe (RS 0,62; 95 % PI 0,49; 0,79) (žr. 4 pav.). Atlikus iš anksto apibrėžtą tarpinę duomenų analizę, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 26,9 mėnesio, tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBAMA rodmens pagerėjimas (RS 0,64; 95 % PI 0,47; 0,88; p reikšmė = 0,00292) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo grupei, lyginant su placebo grupe. Iš anksto apibrėžtos galutinės duomenų analizės metu, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 38,5 mėnesio, nustatyti IBAMA rezultatai apibendrinti 10 lentelėje bei 5 pav.

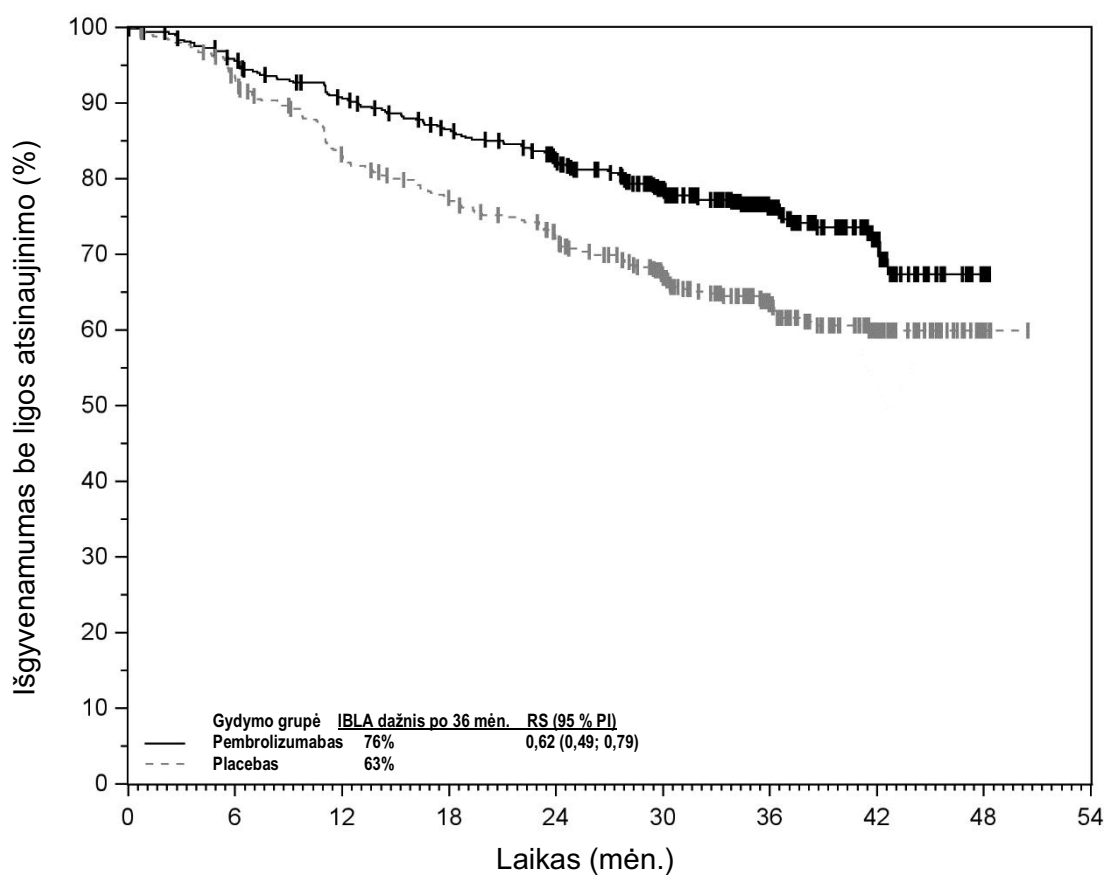
10 lentelė. KEYNOTE-716 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas po 200 mg kas 3 savaites n = 487	Placebas n = 489
IBLA		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	72 (15 %)	115 (24 %)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	NP (NP; NP)	NP (29,9; NP)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p reikšmė (stratifikuotas <i>log-rank</i> testas)†	0,00046	
IBAMA		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Apskaičiuotas remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu.

† Nominalioji p reikšmė, remiantis *log-rank* testu, stratifikuojant pagal ligos T stadiją, nustatytą remiantis Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*) 8-ojo leidimo klasifikacija.
NP – nepasiektas.

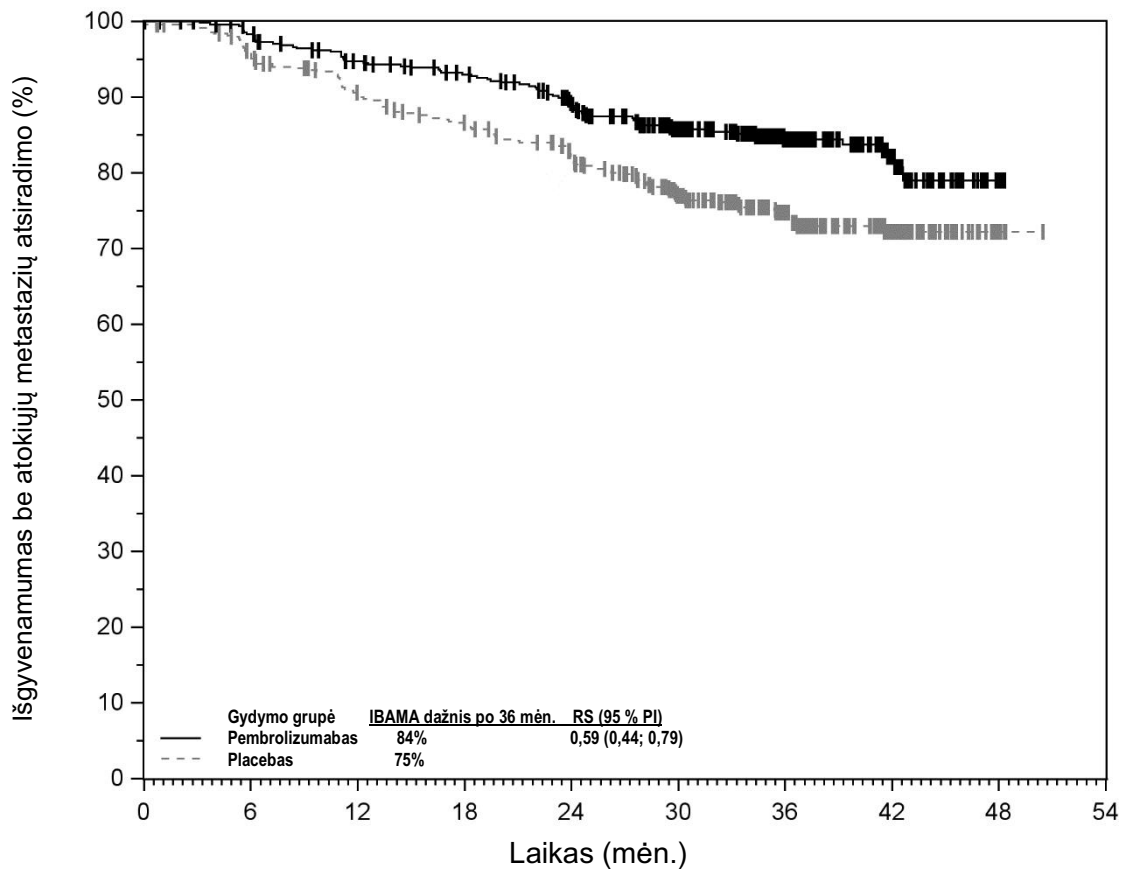
4 paveikslėlis. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-716 išgyvenamumo be ligos atsinaujinimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius

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

5 paveikslėlis. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-716 išgyvenamumo be atokiųjų metastazių atsiradimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius

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

KEYNOTE-054: placebo kontroliuojamas adjuvantinio gydymo klininis tyrimas pacientams, kuriems buvo visiškai rezekuota III stadijos melanoma

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo įvertintas atlikus KEYNOTE-054 tyrimą, t. y., daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą pacientams, kuriems atlikta visiška IIIA stadijos (nustatyta > 1 mm dydžio metastazių limfmazgiuose), IIIB arba IIIC stadijų melanomos rezekcija. Į tyrimą buvo įtraukta iš viso 1 019 suaugusių pacientų, kuriems atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo paskirta vartoti pembrolizumabo po 200 mg dozę kas tris savaites (n = 514) arba placebo (n = 505); tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama iki vienerių metų trukmės laikotarpiu iki ligos atsinaujinimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal ligos stadiją, nustatytą remiantis AJCC 7-ojo leidimo klasifikacija (IIIA arba IIIB, arba IIIC su metastazėmis 1-3 limfmazgiuose, arba IIIC su metastazėmis ≥ 4 limfmazgiuose), bei pagal geografinį regioną (Šiaurės Amerika, Europos šalys, Australija ir kitos įtrauktos šalys). Per pastarąsias 13 savaičių iki tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pradžios pacientams turėjo būti atlikta limfmazgio rezekcija ir, jei kliniškai buvo reikalinga, skirta radioterapija. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvios eigos autoimuninė liga arba medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų, taip pat sirgusieji gleivinių ar akių melanoma. Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas nuo melanomos, išskyrus storos pirminės melanomos chirurginį gydymą ar interferoną, ir tie, kuriems nebuvo nustatyta metastazių limfmazgiuose požymių. Vaizdinimo tyrimai pacientams buvo atliekami

kas 12 savaičių nuo pirmosios pembrolizumabo dozės suleidimo pirmuosius dvejus metus, po to kas 6 mėnesius 3-5-aisiais metais ir vėliau kasmet.

Pradinės 1 019 pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 54 metai (25 % buvo 65 metų ar vyresni); 62 % buvo vyriškosios lyties ir funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (94 %) ar 1 (6 %) balas. Šešiolikai procentų pacientų nustatyta IIIA ligos stadija, 46 % – IIIB stadija, 18 % – IIIC stadija (su metastazėmis 1-3 limfmazgiuose), o 20 % – IIIC stadija (su metastazėmis ≥ 4 limfmazgiuose); 50 % pacientų nustatyta BRAF V600 mutacija, o 44 % pacientų nustatyta natūralaus tipo BRAF. PD-L1 raiška buvo iširta retrospektyviai naudojant IHC metodą su 22C3 anti-PD-L1 antikūnu; 84 % pacientų buvo nustatyta PD-L1 teigiama melanoma (PD-L1 raiška aptinkama ≥ 1 % navikinių ir su naviku susijusių imuninių ląstelių, atitinkančių visas gyvybingas naviko ląsteles). Vertinimui buvo naudojama tokia pati sistema kaip ir metastazavusios melanomos atveju (MEL vertinimo balas).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas IBLA rodmuo bendrojoje populiacijoje ir pacientų, kuriems nustatyti PD-L1 teigiami navikai, populiacijoje, kai IBLA buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos datos iki pirmojo ligos atsinaujinimo (vietinių, regioninių ar atokiųjų metastazių atsiradimo) arba mirties datos, priklausomai nuo to, kas pasireiškė pirmiau. Antrinės vertinamosios baigtys buvo IBAMA ir BI rodmenys bendrojoje populiacijoje ir pacientų, kuriems nustatyti PD-L1 teigiami navikai, populiacijoje. Šių analizių atlikimo metu BI rodmuo formaliai neįvertintas. Tyrimo duomenimis iš pradžių buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLA pagerėjimas (RS 0,57; 98,4 % PI 0,43; 0,74; p reikšmė $< 0,0001$) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo grupei, lyginant su placebo grupe, taikant iš anksto nustatytą tarpinę duomenų analizę. Atnaujinti veiksmingumo rezultatai, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 45,5 mėnesio, apibendrinti 11 lentelėje ir 6 bei 7 paveikslėliuose.

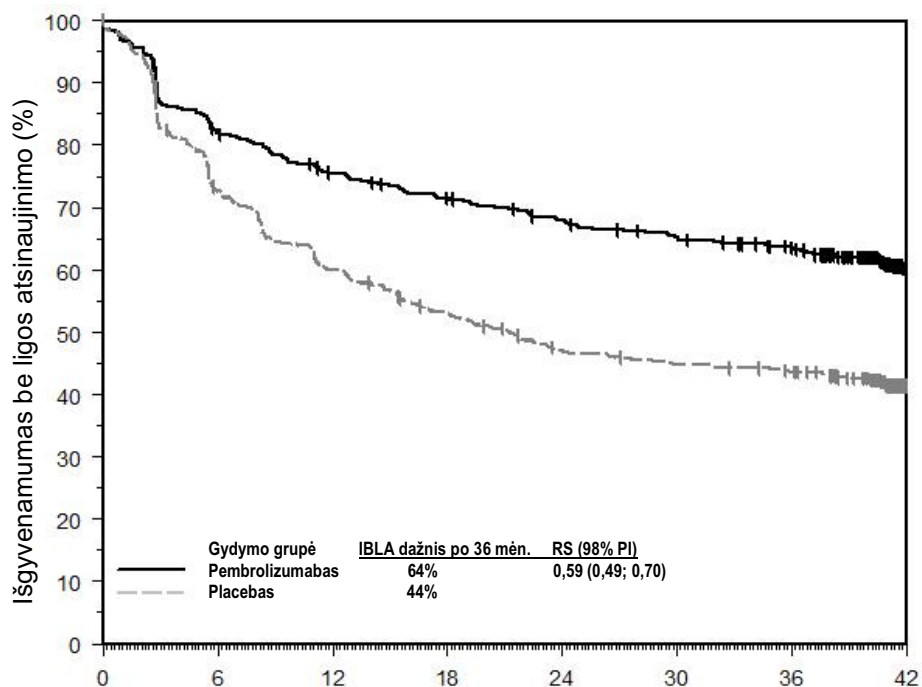
11 lentelė. KEYNOTE-054 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas po 200 mg kas 3 savaites n = 514	Placebas n = 505
IBLA		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	203 (40 %)	288 (57 %)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	NP	21,4 (16,3; 27,0)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,59 (0,49; 0,70)	
IBAMA		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	173 (34 %)	245 (49 %)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	NP	40,0 (27,7; NP)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p reikšmė (stratifikuotas <i>log-rank</i> testas)	$< 0,0001$	

* Apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu.

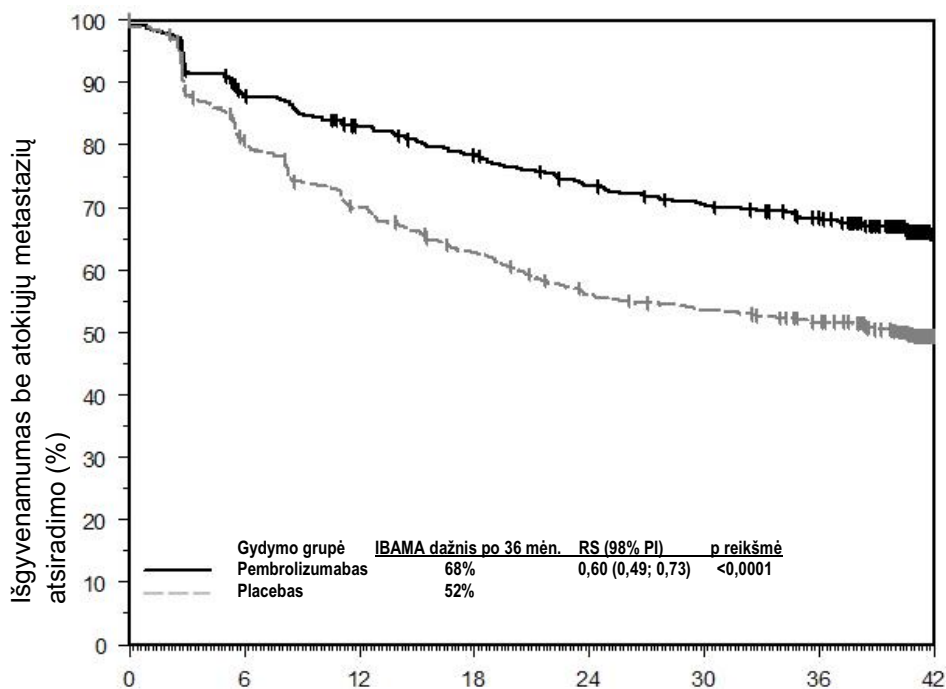
NP – nepasiektas.

6 paveikslėlis. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-054 išgyvenamumo be ligos atsinaujinimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius	Laikas (mėn.)							
Pembrolizumabas:	514	412	375	353	333	316	300	163
Placebas:	505	359	297	258	225	213	205	115

7 paveikslėlis. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-054 išgyvenamumo be atokiųjų metastazių atsiradimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius	Laikas (mėn.)							
Pembrolizumabas:	514	434	404	378	352	334	314	174
Placebas:	505	395	339	301	265	251	235	136

Naudingas poveikis IBLA ir IBAMA rodmenims buvo nuosekliai nustatytas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal naviko PD-L1 raišką, BRAF mutacijos buvimą ir ligos stadiją (pagal 7-ojo leidimo AJCC klasifikaciją). Šie rezultatai buvo panašūs, kai atlikus *post-hoc* analizę ligos stadija buvo iš naujo suklasifikuota pagal šiuolaikinę 8-ojo leidimo AJCC klasifikacijos sistemą.

NSLPV

KEYNOTE-671: kontroliuotas klinikinis tyrimas vaistinių preparatų skiriant neoadjuvantiniam ir adjuvantiniam gydymui rezekuotinu NSLPV sergantiems pacientams

Pembrolizumabo veiksmingumas derinyje su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, buvo tiriamas daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto KEYNOTE-671 tyrimo metu. Svarbiausi įtraukimo į šį tyrimą kriterijai buvo anksčiau negydyti ir rezekuotinu NSLPV sirgę pacientai, kuriems buvo didelė vėžio recidyvo rizika (II, IIIA arba IIIB [N2] stadijų vėžys pagal AJCC 8-ojo leidimo klasifikaciją), nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos, nustatytos PD-L1 IHC 22C3 *pharmDx*TM Kit tyrimo metodu. Prieš įtraukiant į tyrimą pacientams nebuvo privaloma ištirti naviko genomo aberacijų ar onkogenezę skatinančių veiksnių.

Toliau išvardyti atrankos kriterijai apibrėžia pacientus su didele vėžio recidyvo rizika, kurie įtraukiami pagrindžiant terapinę indikaciją ir kurie atspindi II-IIIIB (N2) stadijų vėžiu (pagal 8-ojo leidimo stadijų sistemos klasifikaciją) sergančių pacientų populiaciją: naviko dydis > 4 cm; arba bet kurio dydžio navikas, kurį lydi N1 arba N2 būklė; arba krūtinės ląstos struktūras infiltruojantys navikai (tiesiogiai infiltruojantys pasieninę pleurą, krūtinės ląstos sieną, diafragmą, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, pasieninį perikardą, tarpuplautį, širdį, stambiausias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, trachėjos keterą); arba pagrindinį bronchą infiltruojantys navikai, kai naviko dydis > 4 cm; arba > 4 cm dydžio navikai, sukeltantys obstrukcinę atelektazę ir apimantys plaučio šaknį; arba navikai su atskiru (-ais) pirminiu (-iais) plaučių vėžio mazgu (-ais) toje pat plaučio skiltyje arba kitoje ipsilateralinėje skiltyje.

Prireikus pacientams galėjo būti skirta adjuvantinė radioterapija prieš pradėdant skirti adjuvantinį gydymą pembrolizumabu arba placebo. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo aktyvia autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų per paskutinius 2 metus iki gydymo pradžios, taip pat pacientai, kuriems buvo imunosupresijos reikalaujanti medicininė būklė. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal vėžio stadiją (II, lyginant su III stadija), naviko PD-L1 raišką (TPS rodmuo $\geq 50\%$ arba $< 50\%$), histologinę naviko sandarą (plokščialąstelinis, lyginant su neplokščialąstelinis) bei pagal geografinį regioną (Rytų Azijos, lyginant su kitais ne Rytų Azijos regionais).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš toliau nurodytų tiriamųjų grupių:

- A tiriamoji grupė: neoadjuvantinis gydymas 200 mg pembrolizumabo doze 1-ąją dieną deriniu su 75 mg/m² cisplatinos doze ir arba 500 mg/m² pemetreksedo doze 1-ąją dieną, arba po 1 000 mg/m² gemcitabino dozėmis 1-ąją ir 8-ąją dienomis; šių vaistinių preparatų buvo skiriama kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo metu iki 4 ciklų. Po chirurginės operacijos kas 3 savaites buvo skiriama 200 mg pembrolizumabo dozė iki 13 ciklų.
- B tiriamoji grupė: neoadjuvantinis placebo vartojimas 1-ąją dieną deriniu su 75 mg/m² cisplatinos doze ir arba 500 mg/m² pemetreksedo doze 1-ąją dieną, arba po 1 000 mg/m² gemcitabino dozėmis 1-ąją ir 8-ąją dienomis; šių tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo metu iki 4 ciklų. Po chirurginės operacijos kas 3 savaites buvo skiriama placebo iki 13 ciklų.

Visų tiriamųjų vaistinių preparatų buvo leidžiama infuzijos į veną būdu. Pembrolizumabo arba placebo skyrimas buvo tęsiamas iki numatyto gydymo pabaigos (17 ciklų), iki ligos progresavimo, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginės operacijos, iki ligos recidyvo adjuvantinio gydymo laikotarpiu, iki ligos progresavimo tiems pacientams, kuriems nebuvo atlikta chirurginė operacija arba kuriems buvo atlikta neradikali rezekcija bei kuriems buvo pradėtas skirti adjuvantinis gydymas, arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Naviko būsena pacientams buvo įvertinama tyrimo

pradžioje, 7-ąją savaitę ir 13-ąją savaitę neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu bei 4 savaitių laikotarpiu iki pradėdant adjuvantinį gydymą. Pradėjus adjuvantinį gydymą, naviko būsena pacientams buvo įvertinama kas 16 savaitių iki 3-iejų metų pabaigos, o vėliau kas 6 mėnesius.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI rodmuo ir tyrėjo įvertintas išgyvenamumo be reiškinų (IBR) rodmuo.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patologijos visiško atsako (pVA) dažnis ir didžiojo patologijos atsako (dPA) dažnis, įvertinti kodoeto nepriklausomo patologijos peržiūros komiteto (angl. *blinded independent pathology review, BIPR*).

Į KEYNOTE-671 tyrimą atsitiktine tvarka buvo įtraukti iš viso 797 pacientai: 397 pacientai buvo įtraukti į pembrolizumabo vartojusiųjų grupę, o 400 pacientų buvo įtraukti į placebo grupę. Pradinės pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 64 metai (svyravo nuo 26 iki 83 metų), 45 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 71 % buvo vyriškosios lyties; 61 % buvo baltaodžiai, 31 % – azijiečiai, o 2 % – juodaodžiai. Šešiasdešimt trims procentams pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, o 37 % – 1 balu; 30 % pacientų nustatyta II stadijos liga, o 70 % – III stadijos liga; 33 % pacientų nustatytas naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 50\%$, o 67 % pacientų TPS rodmuo buvo $< 50\%$; 43 % pacientų buvo nustatyta plokščialąstelinio naviko histologinė sandara, o 57 % – neplokščialąstelinis navikas; 31 % pacientų buvo iš Rytų Azijos regiono. Keturiems procentams pacientų buvo nustatyta EGFR mutacijų, o 66 % pacientų EGFR mutacijos buvimas buvo nežinomas. Trims procentams pacientų buvo nustatyta ALK translokacijų, o 68 % pacientų ALK translokacijos buvimas buvo nežinomas.

Aštuoniasdešimt vienam procentui pacientų pembrolizumabo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupėje buvo atlikta radikali chirurginė operacija, lyginant su 76 % pacientų, kurie buvo įtraukti tik į chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, grupę.

Tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI, IBR, pVA ir dPA rodmenų pagerėjimas pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į pembrolizumabo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant pembrolizumabo monoterapiją, lyginant su tais pacientais, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į placebo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant tik placebo skyrimą. Atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę (kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 21,4 mėnesio [svyravimo ribos: 0,4-50,6 mėnesio]) nustatyta, kad pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į pembrolizumabo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant pembrolizumabo monoterapiją, lyginant su tais pacientais, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į placebo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant tik placebo skyrimą, IBR rodmens RS buvo 0,58 (95 % PI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$). Šios analizės atlikimo metu BI rodmens rezultatai dar buvo nepakankami.

12 lentelėje apibendrinti svarbiausi veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai, atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę, kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 29,8 mėnesio (svyravimo ribos: 0,4-62,0 mėnesio). OS ir IBR rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės nurodytos 8 ir 9 pav.

12 lentelė. KEYNOTE-671 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas kartu su chemoterapija / Pembrolizumabas n = 397	Placebas kartu su chemoterapija / Placebas n = 400
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	110 (28 %)	144 (36 %)
Mediana mėnesiai* (95 % PI)	NP (NP; NP)	52,4 (45,7; NP)
Rizikos santykis† (95 % PI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p reikšmė‡	0,00517	
IBR		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	174 (44 %)	248 (62 %)
Mediana mėnesiai* (95 % PI)	47,2 (32,9; NP)	18,3 (14,8; 22,1)
Rizikos santykis† (95 % PI)	0,59 (0,48; 0,72)	

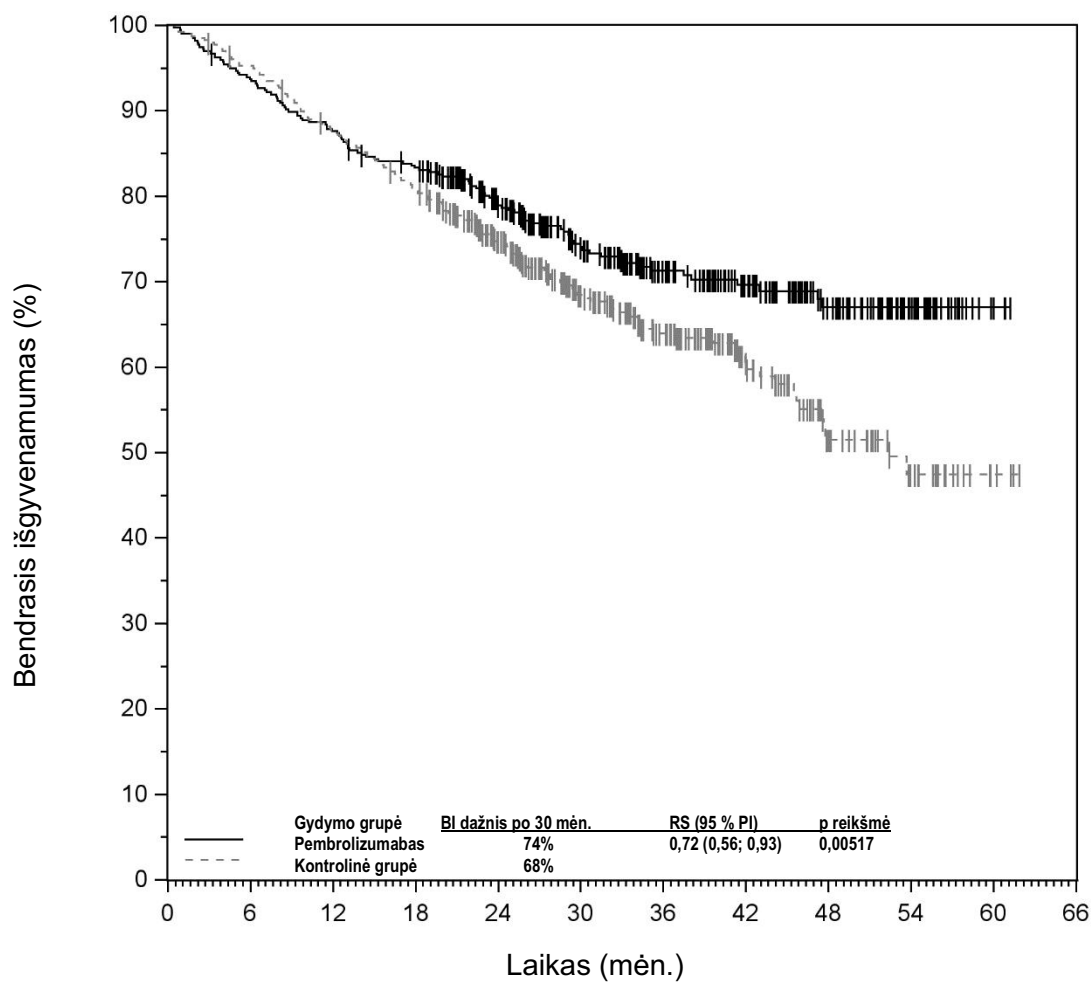
* Apskaičiuotas remiantis *Kaplan-Meier* metodu.

† Apskaičiuotas remiantis *Cox* regresijos modeliu, kai gydymo grupės buvo vertinama kaip kovariantinis veiksnys, stratifikuojant pagal ligos stadiją, naviko PD-L1 raišką, histologinę sandarą ir geografinį regioną.

‡ Apskaičiuotas remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

NP – nepasiektas

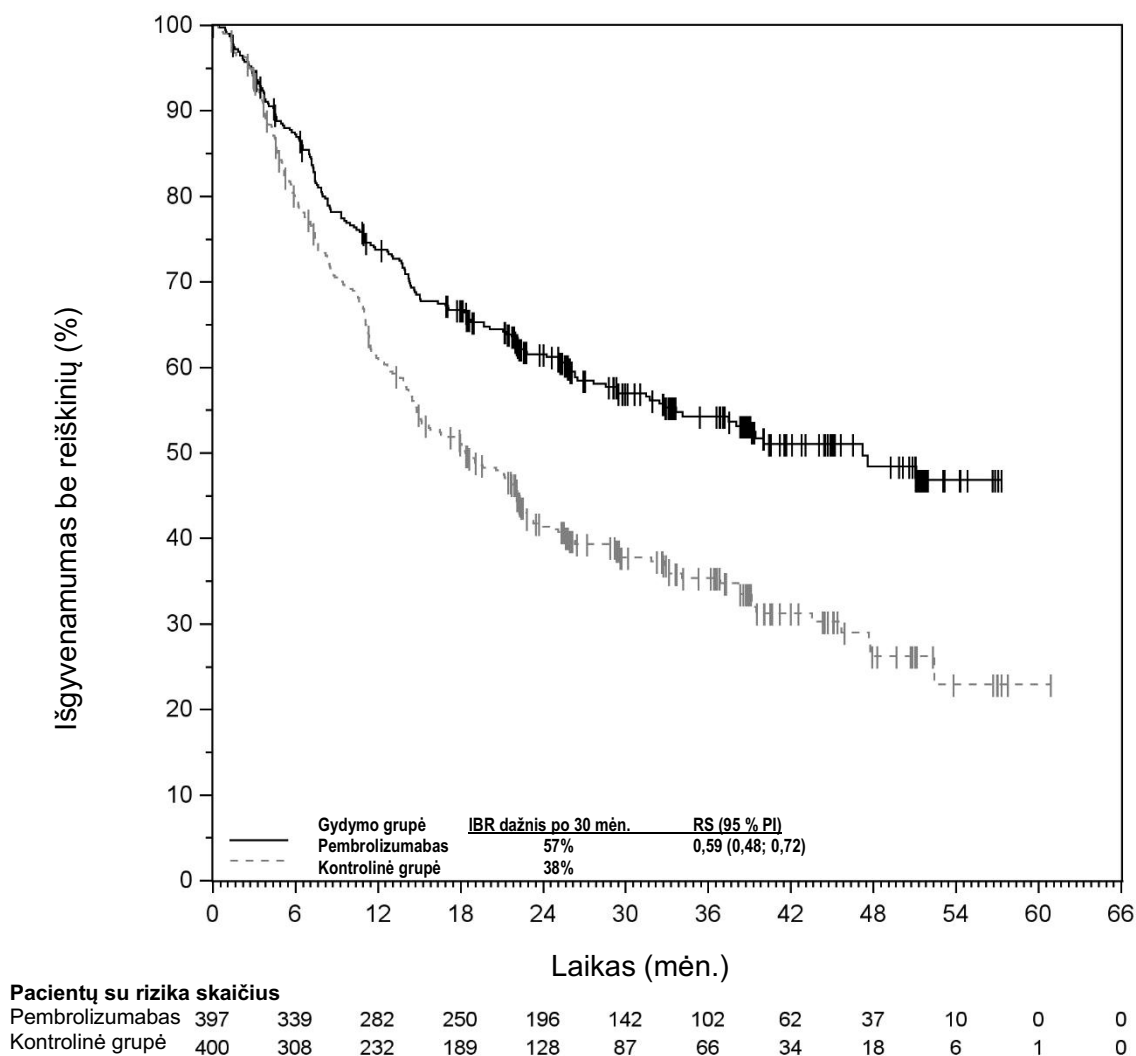
8 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-671 bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

Pembrolizumabas	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Kontrolinė grupė	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

9 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-671 išgyvenamumo be reiškinų *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



KEYNOTE-671 tyrimo metu buvo atlikta *post-hoc* žvalgomoji pograpių analizė pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 50\%$ (pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje [n = 132; 33 %], lyginant su placebo grupe [n = 134; 34 %]); TPS rodmuo buvo 1-49 % (pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje [n = 127; 32 %], lyginant su placebo grupe [n = 115; 29 %]) arba TPS rodmuo buvo $< 1\%$ (pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje [n = 138; 35 %], lyginant su placebo grupe [n = 151; 38 %]). Nustatytas IBR rodmens RS pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 50\%$, buvo lygus 0,48 (95 % PI: 0,33; 0,71), pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo 1-49 %, – 0,52 (95 % PI: 0,36; 0,73), o pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $< 1\%$, – 0,75 (95 % PI: 0,56; 1,01). BI rodmens RS pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 50\%$, buvo lygus 0,55 (95 % PI: 0,33; 0,92), pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo 1-49 %, – 0,69 (95 % PI: 0,44; 1,07), o pacientams, kurių navikų PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $< 1\%$, – 0,91 (95 % PI: 0,63; 1,32).

KEYNOTE-091: placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas vaistinių preparatų skiriant adjuvantiniam gydymui rezekuotu NSLPV sergantiems pacientams

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo tiriamas daugiacentrio, atsitiktinių imčių, trigubai koduoto, placebo kontroliuoto KEYNOTE-091 tyrimo metu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems po atliktos radiklios rezekcijos buvo didelė vėžio recidyvo rizika (IB [T2a ≥ 4 cm], II arba IIIA stadijų vėžys pagal AJCC 7-ojo leidimo klasifikaciją). Į šį tyrimą pacientai buvo įtraukiami nepriklausomai nuo nustatytos naviko PD-L1 raiškos, dėl šios piktybinės ligos jiems anksčiau neturėjo būti skirta

neoadjuvantinė radioterapija ir (arba) neoadjuvantinė chemoterapija bei neturėjo būti anksčiau skirta ar planuojama skirti adjuvantinė radioterapija. Prieš įtraukiant į tyrimą pacientams nebuvo privaloma iširti naviko genomo aberacijų ar onkogenezę skatinančių veiksnių.

Toliau išvardyti atrankos kriterijai apibrėžia pacientus su didele vėžio recidyvo rizika, kurie įtraukiami pagrindžiant terapinę indikaciją ir kurie atspindi IB [T2a \geq 4 cm], II arba IIIA stadijų vėžiu (pagal 7-ojo leidimo stadijų sistemos klasifikaciją) sergančių pacientų populiaciją: naviko dydis \geq 4 cm; arba bet kurio dydžio navikas, kurį lydi N1 arba N2 būklė; arba krūtinės ląstos struktūras infiltruojantys navikai (tiesiogiai infiltruojantys pasieninę pleurą, krūtinės ląstos sieną, diafragmą, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, pasieninį perikardą, tarpuplautį, širdį, stambiausias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, trachėjos keterą); arba pagrindinį bronchą infiltruojantys navikai $<$ 2 cm distaliau nuo trachėjos bifurkacijos, tačiau neapimantys bifurkacijos; arba navikai, sukeliantys viso plaučio atelektazę arba obstrukcinę pneumonitą; arba navikai su atskiru (-ais) pirminiu (-iais) mazgu (-ais) toje pačioje plaučio skiltyje arba kitoje ipsilateralinėje skiltyje. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo N2 būklė kartu su navikais infiltruojančiais tarpuplautį, širdį, didžiausias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, trachėjos keterą arba su atskiru (-ais) mazgu (-ais) kitoje ipsilateralinėje skiltyje.

Pacientams galėjo būti skirta gydytojo rekomenduota adjuvantinė chemoterapija arba šis gydymas galėjo būti neskirtas. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų per paskutiniuosius 2 metus iki gydymo pradžios, taip pat pacientai, kuriems buvo imunosupresijos reikalaujanti medicininė būklė arba kuriems buvo skirti daugiau 4 ciklai adjuvantinės chemoterapijos. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal vėžio stadiją (IB, lyginant su II ir lyginant su IIIA stadija), skirtą adjuvantinę chemoterapiją (adjuvantinė chemoterapija neskirta, lyginant su skirta adjuvantine chemoterapija), PD-L1 raišką (TPS rodmuo $<$ 1 % [neigiamas], lyginant su TPS 1-49 % ir lyginant su TPS \geq 50 %) bei pagal geografinį regioną (Vakarų Europos, lyginant su Rytų Europos, lyginant su Azijos ir lyginant su likusiais pasaulio regionais). Pacientai buvo atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes ir jiems kas 3 savaites į veną buvo skiriama 200 mg pembrolizumabo dozė (n = 590) arba placebo (n = 587).

Gydymas buvo tęsiamas, kol tyrėjo buvo nustatomas RECIST 1.1 kriterijus atitinkantis ligos recidyvas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba apytiksliai 1 metus (skiriant 18 dozių). Vaizdiniai tyrimai pacientams buvo atliekami kas 12 savaičių po pirmosios pembrolizumabo dozės skyrimo pirmaisiais metais, po to kas 6 mėnesius 2-3-iaisiais metais ir vėliau kasmet iki 5-ųjų metų pabaigos. Po 5-ųjų metų vaizdiniai tyrimai buvo atliekami pagal vietinius pacientų gydymo standartus.

Tarp 1 177 į tyrimą atsitiktine tvarka įtrauktų pacientų, 1 010 pacientų (86 %) po radiklios vėžio rezekcijos buvo skirta adjuvantinė chemoterapija platinos vaistinėmis preparatais. Šių 1 010 pacientų, dalyvavusių KEYNOTE-091 tyrime, pradinės ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 64 metai (svyravo nuo 35 iki 84 metų), 49 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 68 % buvo vyriškosios lyties; 77 % buvo baltaodžiai, 18 % – azijiečiai, o 86 % pacientų rūkė į tyrimą metu ar rūkė anksčiau. Šešiasdešimt vienam procentui pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, o 39 % – 1 balu. Dvylikai procentų pacientų nustatyta IB stadijos liga (T2a \geq 4 cm), 57 % – II stadijos, o 31 % – IIIA stadijos liga. Trisdešimt devyniems procentams pacientų nustatytas naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $<$ 1 % [neigiamas], 33 % – TPS rodmuo buvo 1-49 %, o 28 % – TPS rodmuo buvo \geq 50 %. Septyniems procentams pacientų buvo nustatyta EGFR mutacijų, trisdešimti aštuoniems procentams pacientų EGFR mutacijų nebuvo nustatyta, o penkiasdešimt šešiams procentams pacientų EGFR mutacijos buvimas buvo nežinomas. Penkiasdešimt du procentai pacientų buvo iš Vakarų Europos, 20 % – iš Rytų Europos, 17 % – iš Azijos, o 11 % – iš likusių pasaulio regionų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumo be ligos nustatymo (IBLN) rodmuo bendrojoje populiacijoje ir toje populiacijoje, kurioje nustatytas naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo \geq 50 %. IBLN buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos datos iki pirmojo ligos recidyvo (vietinio ar regioninio recidyvo, atokiosios metastazės), antrosios piktybinės ligos nustatymo arba mirties datos, priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiausia. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertintas IBLN rodmuo toje populiacijoje, kurioje

nustatytas naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 1\%$, bei BI rodmuo bendrojoje populiacijoje ir tose populiacijose, kuriose nustatytas naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo $\geq 50\%$ ir TPS rodmuo buvo $\geq 1\%$.

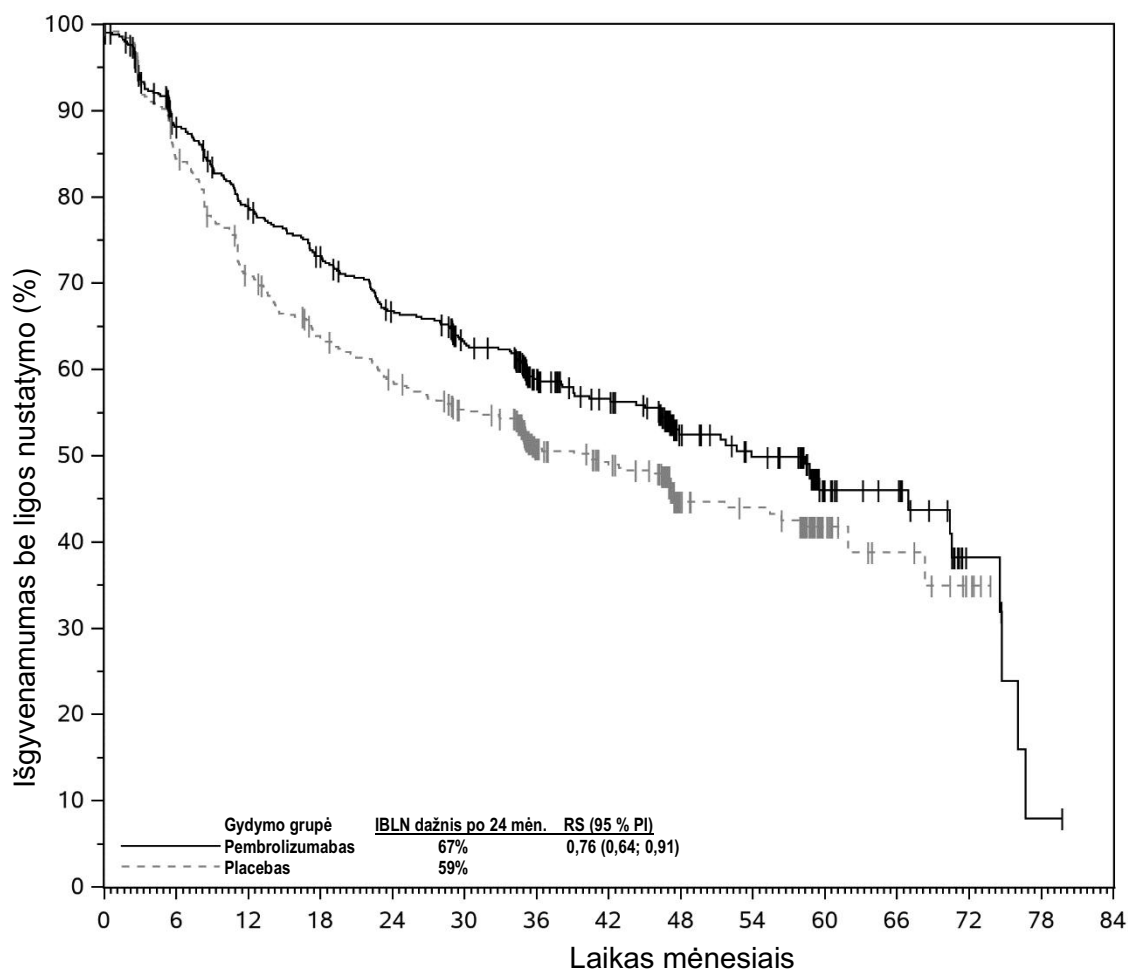
Tyrimo duomenimis, atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 32,4 mėnesio (svyravimo intervalas: 0,6-68 mėnesių), buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLN rodmens pagerėjimas bendrojoje populiacijoje (RS = 0,76 [95 % PI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti pembrolizumabo vartojusiųjų grupei, lyginant su placebo grupės pacientais. 13 lentelėje ir 10 pav. apibendrinti veiksmingumo rezultatai, nustatyti IBLN rodmeniui atlikus galutinę duomenų analizę, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 46,7 mėnesio (svyravimo intervalas: 0,6-84,2 mėnesio), pacientams, kuriems buvo skirta adjuvantinė chemoterapija. Šios analizės atlikimo metu BI rodmens rezultatai buvo nepakankami, nes bendrojoje populiacijoje buvo nustatyta tik 58 % iš anksto apibrėžtų BI reiškinių. Žvalgomoji BI rodmens analizė rodo palankesnę pembrolizumabo poveikio tendenciją pacientams, kuriems buvo skirta adjuvantinė chemoterapija, lyginant su placebo poveikiu, kai RS lygus 0,79 (95 % PI: 0,62; 1,01).

13 lentelė. KEYNOTE-091 veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems buvo skirta adjuvantinė chemoterapija

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites n = 506	Placebas n = 504
IBLN		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	225 (44 %)	262 (52 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana mėnesiai (95 % PI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Remiantis daugiavariantiniu Cox regresijos modeliu

10 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-091 išgyvenamumo be ligos nustatymo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (pacientams, kuriems buvo skirta adjuvantinė chemoterapija)



Pacientų su rizika skaičius

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

KEYNOTE-024: kontroliuotas klinikinis tyrimas su NSLPV sergančiais dar negydytais pacientais

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas gydant dar negydytą metastazavusį NSLPV buvo tirtas daugiacentrio, atvirojo, kontroliuoto klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ tyrimu nustatyta PD-L1 raiška buvo $\geq 50\%$ TPS. Pacientams atsitiktine tvarka (1:1) buvo paskirtas gydymas arba pembrolizumabo 200 mg doze kas 3 savaites ($n = 154$), arba tyrėjo parinkta chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinis preparatas ($n = 151$; įskaitant pemetreksedą su karboplatina, pemetreksedą su cisplatina, gemcitabiną su cisplatina, gemcitabiną su karboplatina arba paklitakselį su karboplatina. Neplokščialąsteliniiu NSLPV sirgusiems pacientams galėjo būti taikomas palaikomasis gydymas pemetreksedu.). Pacientai pembrolizumabu buvo gydomi iki nebepriimtino toksinio poveikio arba iki ligos progresavimo. Pasireiškus ligos progresavimui gydymas galėjo būti tęsiamas, jeigu paciento būklė buvo kliniškai stabili ir, tyrėjo nuomone, būtų gauta klinikinė nauda. Nesant ligos progresavimo pacientai galėjo būti gydomi iki 24 mėnesių. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių naviko genome buvo nustatyta EGFR ar ALK aberacijų; sirgę autoimunine liga, per 2 gydymo metus reikalavusia sisteminio gydymo; kuriems dėl medicininės būklės reikėjo taikyti imunosupresiją; kurie prieš tyrimą per 26 savaites gavo daugiau kaip 30 Gy krūtinės apšvitos. Naviko būklė buvo įvertinama kas 9 savaites. Pacientus, kuriems buvo taikoma chemoterapija, nustačius nepriklausomai patikrintą ligos progresavimą, buvo galima perkelti į kitą grupę ir paskirti pembrolizumabo.

Klinikiniame tyrimo KEYNOTE-024 dalyvavusių 305 pacientų pradinės charakteristikos: amžiaus mediana 65 metai (54 % buvo 65 metų ar vyresni); 61 % vyrų; 82 % baltųjų rasės, 15 % azijiečių;

35 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, o 65 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1. Ligos charakteristikos: plokščialąstelinė – 18 %, neplokščialąstelinė – 82 %; M1 – 99 %, smegenų metastazės nustatytos 9 % pacientų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties matmuo buvo IBLP, įvertintas koduota nepriklausoma centrine peržiūra (angl. *blinded independent central review (BICR)*), taikant RECIST 1.1. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir OAD, įvertinus BICR, taikant RECIST 1.1. Svarbiausios veiksmingumo visoje ketinimo gydyti (angl. *Intent to treat, ITT*) populiacijoje vertinamosios baigtys yra apibendrintos 14 lentelėje. Pateikti IBLP ir OAD rodmenų rezultatai yra gauti atlikus tarpinę duomenų analizę po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 11 mėnesių. Pateikti BI rodmenų rezultatai yra gauti atlikus galutinę duomenų analizę po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 25 mėnesiai.

14 lentelė. KEYNOTE-024 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 200 mg kas 3 savaites n = 154	Chemoterapija n = 151
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	73 (47 %)	116 (77 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-vertė†	< 0,001	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	73 (47 %)	96 (64 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-vertė†	0,002	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	30,0 (18,3; ND)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektyvus atsako dažnis		
OAD % (95 % PI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Visiškas atsakas	4 %	1 %
Dalinis atsakas	41 %	27 %
Atsako trukmė‡		
Mediana mėnesiais (ribos)	Nepasiekta (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
%, kai trukmė 6 ir daugiau mėnesių	88 %§	59 %¶

* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su chemoterapija), remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

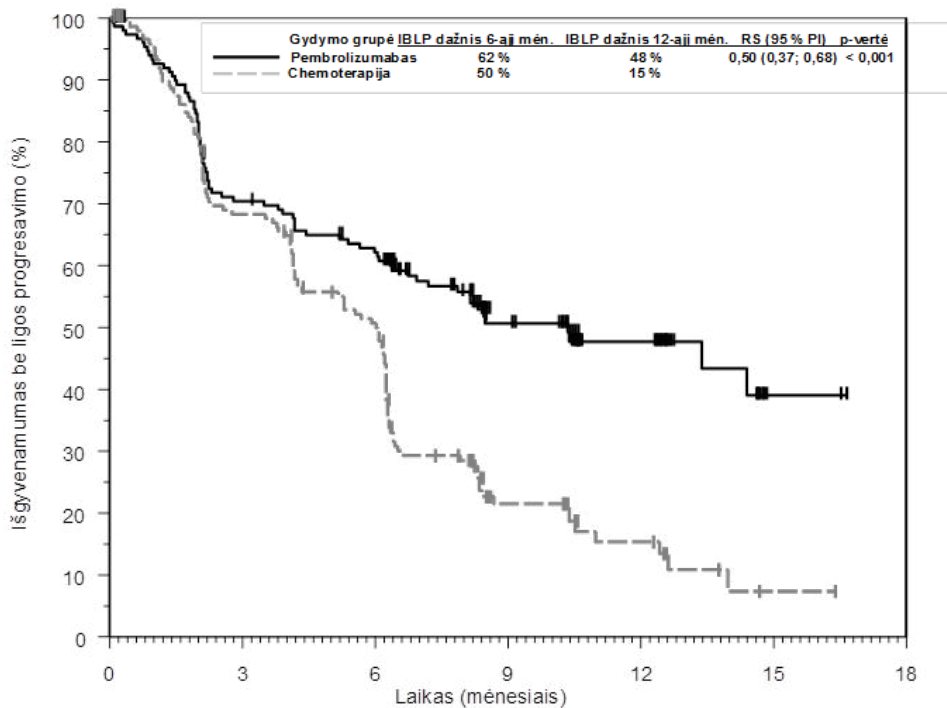
† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

‡ Remiantis pacientų geriausiu objektyviu atsaku – patvirtintas visiškasis ar dalinis atsakas

§ Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais; apima 43 pacientus, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau

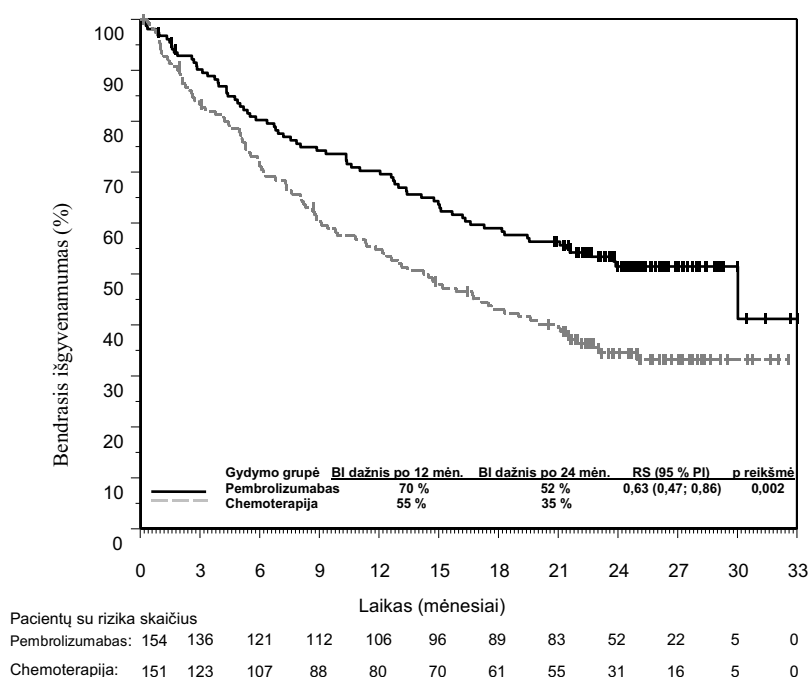
¶ Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais; apima 16 pacientų, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau
ND = nėra duomenų

11 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Skaičius, kuriems yra rizika	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumabas:	154	104	89	44	22	3	1
Chemoterapija:	151	99	70	18	9	1	0

12 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Tyrimo pogrupių analizės metu buvo stebėta mažesnė pembrolizumabo nauda pagal išgyvenamumą, lyginant su chemoterapija, nedideliame skaičiui niekada nerūkiusių pacientų. Tačiau dėl mažo pacientų skaičiaus jokių galutinių išvadų remiantis šiais duomenimis padaryti negalima.

KEYNOTE-042: kontroliuotas klinikinis tyrimas su NSLPV sergančiais dar negydytais pacientais

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas gydant dar negydytą vietiškai išplitusį arba metastazavusį NSLPV taip pat buvo tirtas daugiacentrio, kontroliuoto klinikinio tyrimo KEYNOTE-042 metu. Tyrimo planas buvo panašus į KEYNOTE-024 tyrimo planą, išskyrus tai, kad pacientams IHC 22C3 pharmDx™ tyrimu nustatyta PD-L1 raiška buvo ≥ 1 % TPS. Pacientams atsitiktine tvarka (1:1) buvo paskirtas gydymas arba pembrolizumabo 200 mg doze kas 3 savaites (n = 637), arba tyrėjo parinkta chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinis preparatas (n = 637; įskaitant pemetreksedą su karboplatina arba paklitakselį su karboplatina. Neplokščialąstelinio NSLPV sergantiems pacientams galėjo būti taikomas palaikomasis gydymas pemetreksedu.). Naviko būklė buvo įvertinama kas 9 savaites per pirmąsias 45 savaites, o vėliau kas 12 savaičių.

Iš 1 274 pacientų, kurie buvo įtraukti į KEYNOTE-042 tyrimą, 599 pacientams (47 %) navikuose IHC 22C3 pharmDx™ tyrimu nustatyta PD-L1 raiška buvo ≥ 50 % TPS. Pradinės šių 599 pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 63 metai (45 % buvo 65 metų ar vyresni); 69 % vyrų; 63 % baltųjų rasės, 32 % azijiečių; 17 % Lotynų amerikiečių kilmės; 31 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, o 69 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas. Ligos charakteristikos buvo tokios: plokščialąstelinis navikas (37 %) ir neplokščialąstelinis navikas (63 %); IIIA stadijos (0,8 %); IIIB stadijos (9 %); IV stadijos (90 %); o metastazių galvos smegenyse, kurioms skirtas gydymas, nustatyta 6 % pacientų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties rodmuo buvo BI. Antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rodmenys buvo IBLP ir OAD (įvertinti BICR taikant RECIST 1.1). Tyrimo duomenys parodė statistiškai reikšmingą BI rodmens pagerėjimą tiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška buvo ≥ 1 % TPS ir kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta pembrolizumabo monoterapija, lyginant su gydytais chemoterapija (galutinės analizės duomenys: RS 0,82; 95 % PI 0,71; 0,93), bei tiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška buvo ≥ 50 % TPS ir kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta pembrolizumabo monoterapija, lyginant su gydytais chemoterapija. 15 lentelėje apibendrinti svarbiausi veiksmingumo rodmenys toje pacientų populiacijoje, kai raiška

buvo $\geq 50\%$ TPS ir kai galutinė duomenų analizė atlikta praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 15,4 mėnesio. Pacientų populiacijoje, kai raiška buvo $\geq 50\%$ TPS, galutinės duomenų analizės metu nustatyto BI rodmens *Kaplan-Meier* kreivė pavaizduota 13 paveikslėlyje.

15 lentelė. KEYNOTE-042 tyrimo veiksmingumo rezultatai (PD-L1 raiška $\geq 50\%$ TPS)

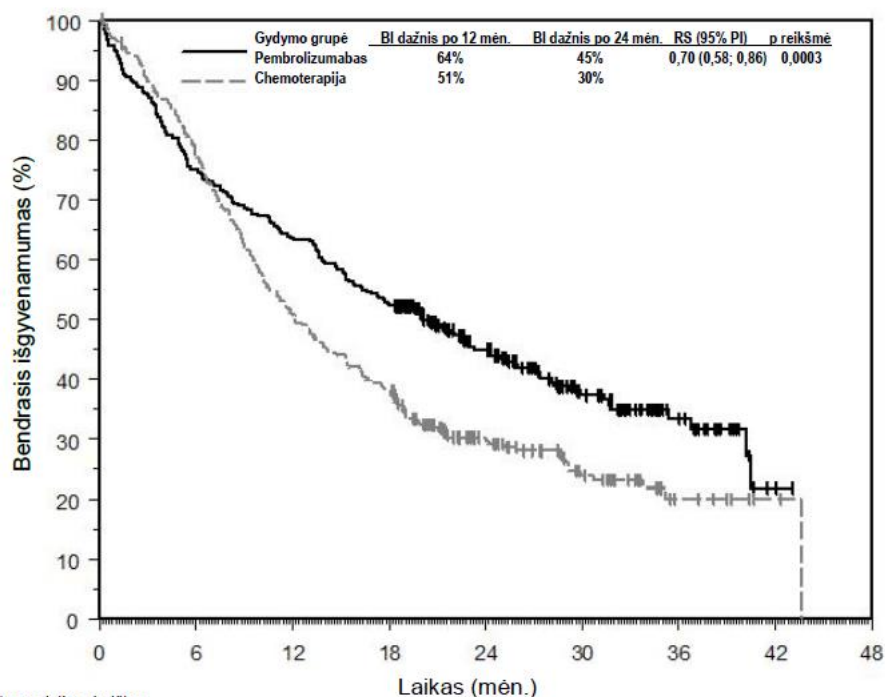
Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 200 mg kas 3 savaites n = 299	Chemoterapija n = 300
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	180 (60 %)	220 (73 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p reikšmė [†]	0,0003	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	238 (80 %)	250 (83 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD % (95 % PI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Visiškas atsakas	1 %	0,3 %
Dalinis atsakas	38 %	32 %
Atsako trukmė[‡]		
Mediana mėnesiais (ribos)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
%, kai trukmė ≥ 18 mėnesių	57 %	34 %

* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su chemoterapija), remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

[†] Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[‡] Remiantis pacientų geriausiu objektyviu atsaku – patvirtintas visiškas ar dalinis atsakas

13 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-042 bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (pacientai, kuriems nustatyta PD-L1 raiška $\geq 50\%$ TPS; ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumabas: 299	224	190	157	94	50	21	1	0	0
Chemoterapija: 300	231	151	113	59	31	8	2	0	0

Post-hoc atliktos žvalgomosios pogrūpių analizės rezultatai rodo silpnesnę pembrolizumabo poveikio išgyvenamumui tendenciją, lyginant su chemoterapijos poveikiu, tiek per pirmuosius 4 mėnesius nuo gydymo pradžios, tiek ir visu gydymo laikotarpiu, niekada nerūkiusiems pacientams. Kadangi buvo atlikta tik ši žvalgomojo pobūdžio pogrūpių analizė, jokių galutinių išvadų padaryti negalima.

KEYNOTE-189: kontroliuojamas gydymui skiriamo derinio tyrimas su neplokščialąstelinio NSLPV sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti

Pembrolizumabo, skiriamo derinant su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistinais preparatais, veiksmingumas buvo tiriamas atlikus daugiacentrį, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą, dvigubai koduotą tyrimą (KEYNOTE-189). Svarbiausieji įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo metastazavęs neplokščialąstelinis NSLPV, anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo metastazavusio NSLPV ir nebuvo nustatyta EGFR ar ALK genomo mutacijų naviko audinyje. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų per paskutiniuosius 2 metus iki gydymo pradžios, kuriems buvo medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, arba kuriems buvo skirta didesnė kaip 30 Gy dozės radioterapija krūtinės ląstos srityje per paskutiniąsias 26 savaites. Pacientai buvo atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama viena iš toliau nurodytų schemų:

- pembrolizumabo 200 mg dozė kartu su pemetreksedo 500 mg/m² doze ir tyrėjo pasirinkta cisplatina (75 mg/m²) arba karboplatina (AUC 5 mg/ml/min.), preparatų leidžiant į veną kas 3 savaites 4 ciklus, o vėliau gydymą tęsiant pembrolizumabo 200 mg doze kartu su pemetreksedo 500 mg/m² doze skiriant į veną kas 3 savaites (n = 410);
- placebo kartu su pemetreksedo 500 mg/m² doze ir tyrėjo pasirinkta cisplatina (75 mg/m²) arba karboplatina (AUC 5 mg/ml/min.), vaistinių preparatų leidžiant į veną kas 3 savaites 4 ciklus, o vėliau gydymą tęsiant placebo ir pemetreksedo 500 mg/m² doze skiriant į veną kas 3 savaites (n = 206).

Gydymas pembrolizumabu buvo tęsiamas, kol tyrėjo vertinimu buvo nustatomas RECIST 1.1 kriterijus atitinkantis ligos progresavimas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba daugiausia

24 mėnesius. Buvo leidžiama tęsti pembrolizumabo skyrimą ir BICR nustačius RECIST kriterijus atitinkantį ligos progresavimą arba nutraukus pemetreksedo vartojimą tais atvejais, jeigu paciento klinikinė būklė būdavo stabili arba, tyrėjo vertinimu, jam buvo klinikinė nauda. Pacientams, kuriems buvo baigtas 24 mėnesių trukmės gydymo kursas arba kuriems buvo pasiektas visiškas atsakas, buvo leidžiama vėl paskirti gydymą pembrolizumabu, jeigu liga progresuodavo; preparato buvo leidžiama skirti iki 1 papildomų metų. Naviko būklė buvo vertinama po 6 savaitių ir po 12 savaitių, o vėliau kas 9 savaites. Pacientams, kuriems buvo skiriama placebo ir chemoterapijos derinio ir kuriems nepriklausomu vertinimu buvo nustatomas ligos progresavimas, buvo siūloma paskirti pembrolizumabo monoterapijos.

616 pacientų, dalyvavusių KEYNOTE-189 tyrime, pradiniai bruožai buvo tokie: amžiaus mediana 64 metai (49 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni); 59 % buvo vyriškosios lyties; 94 % buvo baltaodžiai, o 3 % azijiečiai; 43 % ir 56 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta atitinkamai 0 ir 1 balu; 31 % pacientų nebuvo nustatoma PD-L1 raiškos (TPS < 1 %); bei 18 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta gydytų ar negydytų metastazių galvos smegenyse.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmė (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1). 16 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rodmenys, o 14 ir 15 pav. pateiktos BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės, remiantis galutine duomenų analize, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 18,8 mėnesio.

16 lentelė. KEYNOTE-189 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas + Pemetreksedas + Chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais n = 410	Placebas + Pemetreksedas + Chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais n = 206
BI*		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	258 (63 %)	163 (79 %)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p reikšmė [‡]	< 0,00001	
Mediana mėnesiai (95 % PI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	337 (82 %)	197 (96 %)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p reikšmė [‡]	< 0,00001	
Mediana mėnesiai (95 % PI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [§] % (95 % PI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Visiškas atsakas	1,2 %	0,5 %
Dalinis atsakas	47 %	19 %
p reikšmė [¶]	< 0,0001	
Atsako trukmė		
Mediana mėnesiai (diapazonas)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4+; 27,8+)
%, kai trukmė ≥ 12 mėn. [#]	53 %	27 %

* Iš viso 113 pacientų (57 %), kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą placebo ir chemoterapijos derinio grupėje, gydymas buvo pakeistas ir jiems buvo paskirta pembrolizumabo monoterapija arba vėlesniam gydymui buvo paskirta imuninės sistemos kontrolės inhibitoriaus (angl. *checkpoint inhibitor*)

[†] Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

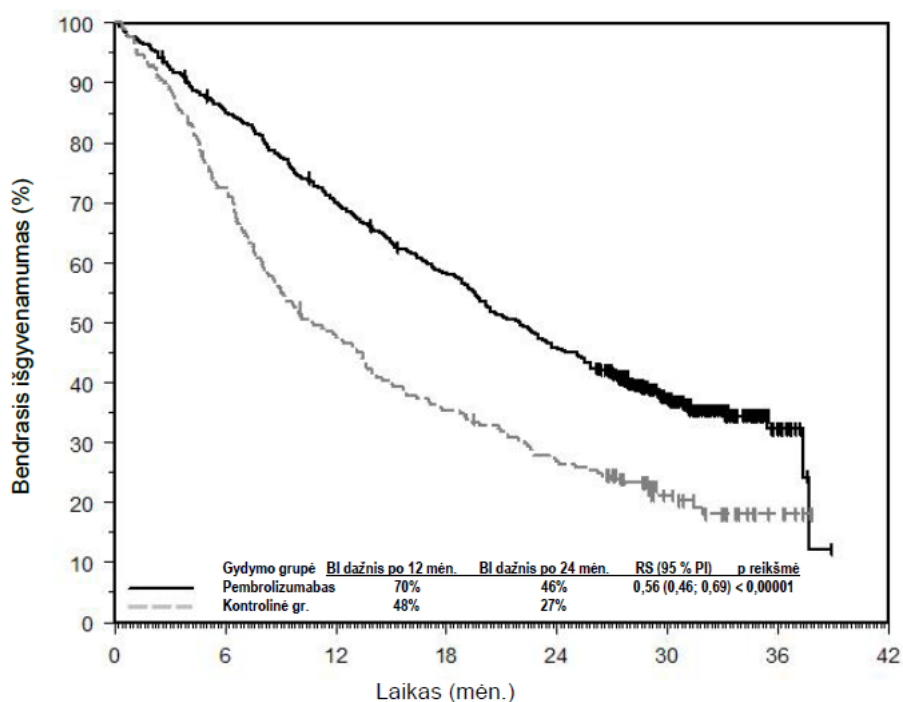
[‡] Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[§] Remiantis pacientų su geriausiu objektyviu atsaku – patvirtintas visiškas ar dalinis atsakas

[¶] Remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu, stratifikuojant pagal PD-L1 nustatymą, skiriamą chemoterapiją su platinos vaistiniais preparatais ir rūkymą

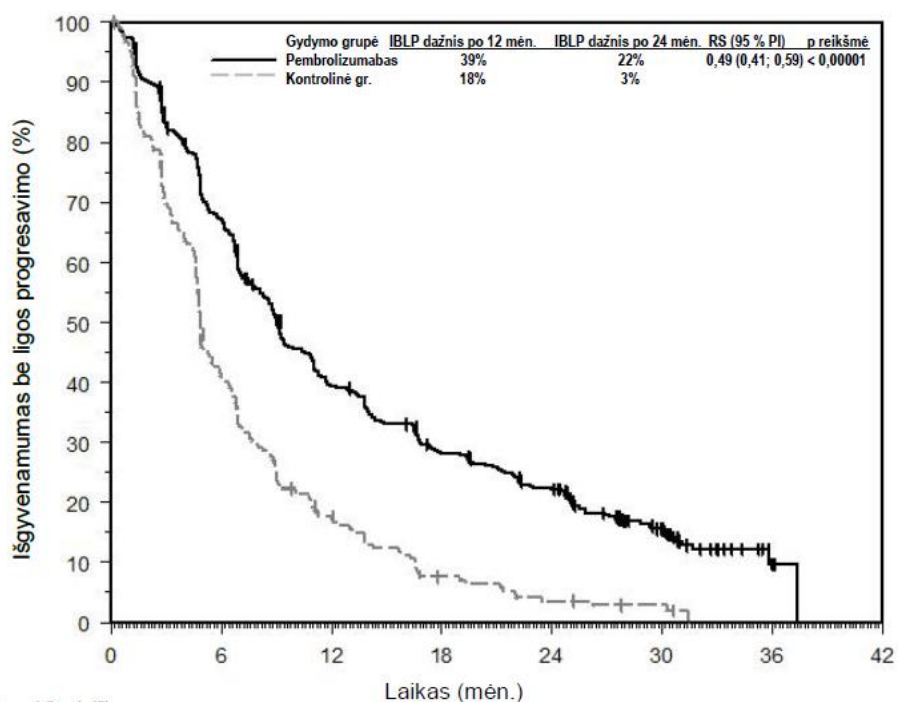
[#] Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais

14 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumabas:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrolinė gr.:	206	149	98	72	55	25	5	0

15 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 išgyvenamumas be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumabas:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontrolinė gr.:	206	83	33	13	6	3	0	0

KEYNOTE-189 tyrimo metu buvo atlikta analizė pacientams, kuriems PD-L1 TPS rodmuo buvo < 1 % [gydymas pembrolizumabo deriniu: n = 127 (31 %), lyginant su chemoterapija: n = 63 (31 %)], TPS 1-49 % [gydymas pembrolizumabo deriniu: n = 128 (31 %), lyginant su chemoterapija: n = 58 (28 %)] arba TPS ≥ 50 % [gydymas pembrolizumabo deriniu: n = 132 (32 %), lyginant su chemoterapija: n = 70 (34 %)] (žr. 17 lentelę).

17 lentelė. KEYNOTE-189 veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką*

Vertinamoji baigtis	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija
	TPS < 1 %		TPS nuo 1 % iki 49 %		TPS ≥ 50 %	
BI Rizikos santykis† (95 % PI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
IBLP Rizikos santykis† (95 % PI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
OAD %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Remiantis galutine analize

† Rizikos santykis (gydymą pembrolizumabo deriniu lyginant su chemoterapija), remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

Galutinės analizės duomenimis, į KEYNOTE-189 tyrimą buvo įtraukti iš viso 57 NSLPV sirgę pacientai, kurių amžius buvo ≥ 75 metų (35 pacientai buvo pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 22 pacientai – kontrolinėje grupėje). Šiame tiriamųjų pogrupyje nustatytas BI rodmens RS = 1,54 [95 % PI 0,76; 3,14], o IBLP rodmens RS = 1,12 [95 % PI 0,56; 2,22], lyginant pembrolizumabo derinio ir vien chemoterapijos poveikį. Šioje pacientų populiacijoje duomenų apie pembrolizumabo derinio su chemoterapija su platinos vaistiniai preparatai veiksmingumą yra nedaug.

KEYNOTE-407: kontroliuojamas gydymui skiriamo derinio tyrimas su plokščialąstelinio NSLPV sergančiais anksčiau negydytais pacientais

Pembrolizumabo, skiriamo derinant su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu, veiksmingumas buvo tiriamas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuojamą tyrimą (KEYNOTE-407). Svarbiausieji įtraukimo į šį tyrimą kriterijai buvo metastazavęs plokščialąstelinis NSLPV (nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos) ir anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo metastazavusios ligos. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų per paskutinius 2 metus iki gydymo pradžios, kuriems buvo medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, arba kuriems buvo skirta didesnė kaip 30 Gy dozės radioterapija krūtinės ląstos srityje per paskutiniąsias 26 savaites. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal naviko PD-L1 raišką (TPS rodmuo < 1 % [neigiamas], lyginant su TPS ≥ 1 %), tyrėjo pasirinkimą skirti paklitakselio arba nab-paklitakselio bei pagal geografinį regioną (Rytų Azijos, lyginant su kitais nei Rytų Azijos regionais). Pacientai buvo atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama viena iš toliau nurodytų gydymo intraveninėmis infuzijomis schemų:

- pembrolizumabo 200 mg dozė kartu su karboplatinos AUC 6 mg/ml/min. dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją dieną 4 ciklus ir paklitakselio 200 mg/m² dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją dieną 4 ciklus arba nab-paklitakselio 100 mg/m² dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis 4 ciklus, o vėliau gydymą tęsiant pembrolizumabo 200 mg dozė kas 3 savaites. Pembrolizumabo 1-ąją dieną buvo skiriama prieš pradėdant chemoterapijos infuziją;
- placebo bei karboplatinos AUC 6 mg/ml/min. dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją dieną 4 ciklus ir paklitakselio 200 mg/m² dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją dieną 4 ciklus arba nab-paklitakselio 100 mg/m² dozė kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis 4 ciklus, o vėliau skiriant placebo kas 3 savaites.

Gydymas pembrolizumabu arba placebo skyrimas buvo tęsiamas, kol BICR buvo nustatomas RECIST 1.1 kriterijus atitinkantis ligos progresavimas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba

daugiausia 24 mėnesius. Buvo leidžiama tęsti pembrolizumabo skyrimą ir nustačius RECIST kriterijus atitinkantį ligos progresavimą tais atvejais, jeigu paciento klinikinė būklė būdavo stabili ir, tyrėjo vertinimu, jam buvo klinikinė nauda.

Placebo grupės pacientams nustačius ligos progresavimą buvo siūloma skirti tolesnį gydymą vien pembrolizumabu.

Naviko būklė buvo vertinama kas 6 savaites iki 18-osios savaitės, po to kas 9 savaites iki 45-osios savaitės ir vėliau kas 12 savaitių.

Iš viso į tyrimą atsitiktine tvarka buvo įtraukti 559 pacientai. Tiriamosios populiacijos bruožai buvo tokie: amžiaus mediana 65 metai (svyravo nuo 29 iki 88 metų); 55 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 81 % buvo vyriškosios lyties; 77 % buvo baltaodžiai; funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų (29 %) ir 1 balu (71 %); bei 8 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta gydytų metastazių galvos smegenyse. Trisdešimt penkiems procentams pacientų naviko PD-L1 raiškos TPS rodmuo buvo < 1 % (neigiamas); 19 % pacientų buvo Rytų Azijos kilmės; o 60 % pacientų buvo skiriama paklitakselio.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmė (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1). 18 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rodmenys, o 16 ir 17 pav. pateiktos BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės, remiantis galutine duomenų analize, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 14,3 mėnesio.

18 lentelė. KEYNOTE-407 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas Karboplatina Paklitakselis/Nab-paklitakselis n = 278	Placebas Karboplatina Paklitakselis/Nab-paklitakselis n = 281
BI*		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	168 (60 %)	197 (70 %)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p reikšmė [‡]	0,0006	
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	217 (78 %)	252 (90 %)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD % (95 % PI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Visiškas atsakas	2,2 %	3,2 %
Dalinis atsakas	60 %	35 %
p reikšmė [§]	< 0,0001	
Atsako trukmė		
Mediana mėnesiais (diapazonas)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
%, kai trukmė ≥ 12 mėn. [¶]	38 %	25 %

* Iš viso 138 pacientams (51 %), kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą placebo ir chemoterapijos derinio grupėje, gydymas buvo pakeistas ir jiems buvo paskirta pembrolizumabo monoterapija arba vėlesniam gydymui buvo paskirta imuninės sistemos kontrolės inhibitoriaus (angl. *checkpoint inhibitor*)

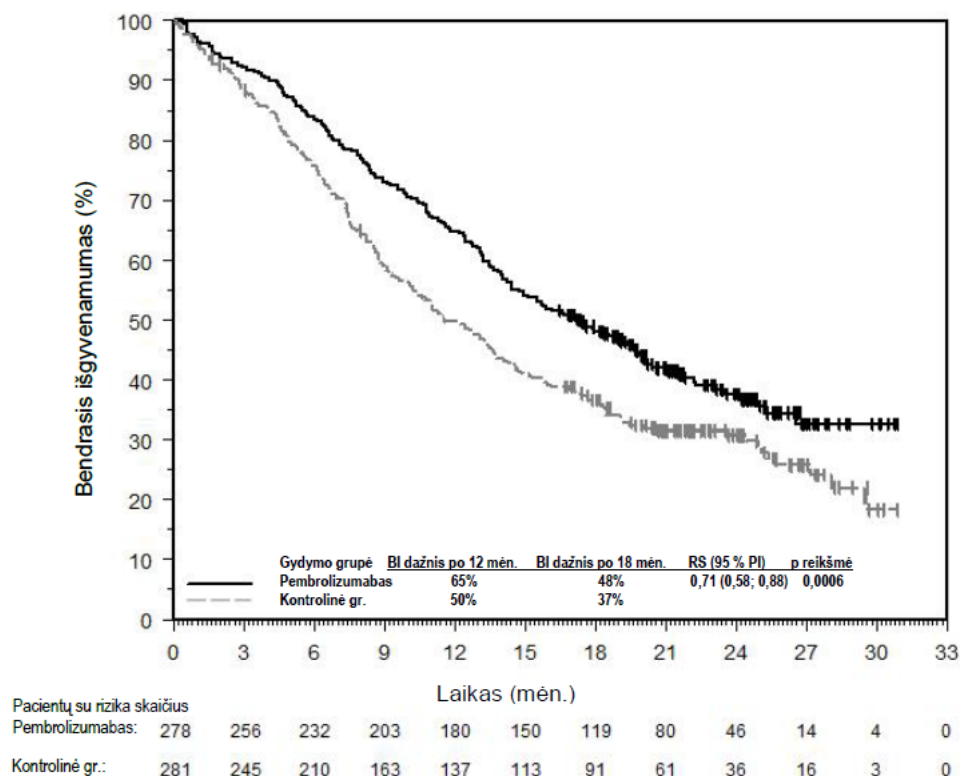
[†] Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

[‡] Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

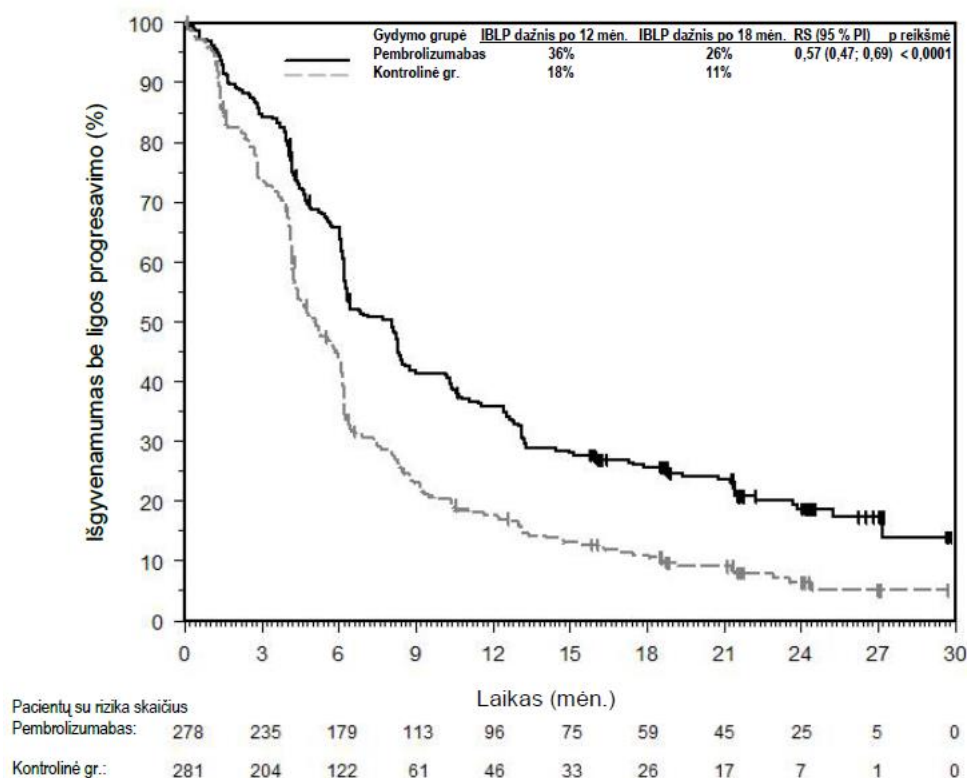
[§] Remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu

[¶] Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais

16 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė



17 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė



KEYNOTE-407 tyrimo metu buvo atlikta analizė pacientams, kuriems PD-L1 TPS rodmuo buvo < 1 % [pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio grupė: n = 95 (34 %), lyginant su placebo ir chemoterapijos derinio grupė: n = 99 (35 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio

grupė: n = 103 (37 %), lyginant su placebo ir chemoterapijos derinio grupė: n = 104 (37 %)] arba TPS \geq 50 % [pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio grupė: n = 73 (26 %), lyginant su placebo ir chemoterapijos derinio grupė: n = 73 (26 %)] (žr. 19 lentelę).

19 lentelė. KEYNOTE-407 veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką*

Vertinamoji baigtis	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija	Gydymas pembrolizumabo deriniu	Chemoterapija
	TPS < 1 %		TPS 1-49 %		TPS \geq 50 %	
BI Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
IBLP Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
OAD %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Remiantis galutine analize

[†] Rizikos santykis (gydymą pembrolizumabo deriniu lyginant su chemoterapija), remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

Galutinės analizės duomenimis, į KEYNOTE-407 tyrimą buvo įtraukti iš viso 65 NSLPV sirgę 75 metų ir vyresni pacientai (34 pacientai buvo pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupėje ir 31 pacientas buvo kontrolinėje grupėje). Šiame tiriamųjų pogrupyje nustatytas BI rodmens RS = 0,81 [95 % PI 0,43; 1,55], IBLP rodmens RS = 0,61 [95 % PI 0,34; 1,09] ir OAD rodmuo buvo 62 % ir 45 %, lyginant pembrolizumabo derinio ir vien chemoterapijos poveikį. Šioje pacientų populiacijoje duomenų apie pembrolizumabo derinio su chemoterapija platinos preparatais veiksmingumą yra nedaug.

KEYNOTE-010: kontroliuotas klinikinis tyrimas su NSLPV sirgusiais pacientais, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriu, atviru, kontroliuotu klinikinio tyrimu KEYNOTE-010, kuriame buvo gydyti išplitusiu NSLPV sirgę pacientai, kuriems jau buvo taikyta chemoterapija su platinos vaistiniaisiais preparatais. Pacientams buvo nustatyta \geq 1 % TPS PD-L1 raiška, remiantis PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM tyrimu. Prieš paskiriant pembrolizumabą, pacientams, kurių navikai turėjo EGFR aktyvinančią mutaciją ar ALK translokaciją ir kuriems buvo taikyta šioms mutacijoms patvirtinta terapija, taip pat buvo nustatytas ligos progresavimas. Pacientams atsitiktine tvarka (1:1:1) buvo paskirtas gydymas iki ligos progresavimo arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio (n = 344) arba 10 mg/kg kūno svorio doze (n = 346) kas 3 savaites arba docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites doze (n = 343). Į šį tyrimą nebuvo įtraukti autoimunine liga sirgę pacientai, taip pat pacientai, kuriems buvo imunosupresijos reikalaujanti medicininė būklė arba kurie gavo daugiau kaip 30 Gy radioterapijos dozę krūtinės srityje per pastarąsias 26 savaites. Naviko būklė buvo įvertinama kas 9 savaites.

Šios populiacijos charakteristikos prieš pradedant tyrimą: amžiaus mediana 63 metai (42 % buvo 65 metų ar vyresni), 61 % vyrų, 72 % baltosios rasės ir 21 % azijiečių, 34 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, o 66 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1. Ligos charakteristikos buvo: plokščialąstelinė (21 %) ir neplokščialąstelinė (70 %); IIIA stadijos (2 %); IIIB stadijos (7 %); IV stadijos (91 %); stabilių metastazių galvos smegenyse turėjo 15 % pacientų, o nustatytų EGFR arba ALK mutacijų dažnis buvo atitinkamai 8 % arba 1 %. Prieš tyrimą buvo taikyta chemoterapija platinos dublėto režimu (100 %), pacientams buvo taikytas vienas (69 %) arba du ar daugiau (29 %) gydymo kursų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP, jas įvertinus BICR, taikant RECIST 1.1. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmė. Svarbiausias veiksmingumo bendrojoje populiacijoje (TPS \geq 1 %) ir pacientų pogrupyje (TPS \geq 50 %) baigtis apibendrina 20 lentelė, o 18 paveikslėlyje pavaizduota BI *Kaplan-Meier* kreivė (TPS \geq 1 %), remiantis galutine analize, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 42,6 mėnesio.

20 lentelė. Atsakas į gydymą pembrolizumabo 2 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites doze NSLPV sergantiems ir prieš tai gydytiems pacientams KEYNOTE-010 tyrimo metu.

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites	Docetakselis 75 mg/m² kas 3 savaites
TPS ≥ 1 %			
Pacientų skaičius	344	346	343
BI			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p reikšmė [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
IBLP[‡]			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p reikšmė [†]	0,065	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektyvaus atsako dažnis[‡]			
OAD % (95 % PI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Visiškas atsakas	2 %	3 %	0 %
Dalinis atsakas	18 %	18 %	9 %
Atsako trukmė^{‡,§}			
Mediana mėnesiai (ribos)	Nepasiekta (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% tęsiasi [¶]	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50%			
Pacientų skaičius	139	151	152
BI			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p reikšmė [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
IBLP[‡]			
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p reikšmė [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana mėnesiai (95 % PI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 2 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites	Docetakselis 75 mg/m ² kas 3 savaites
Objektyvaus atsako dažnis[‡]			
OAD % (95 % PI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Visiškas atsakas	4 %	4 %	0 %
Dalinis atsakas	27 %	28 %	9 %
Atsako trukmė^{‡,§}			
Mediana mėnesiai (ribos)	Nepasiekta (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% tęsiasi [¶]	55%	47%	8%

* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su docetakseliu), remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

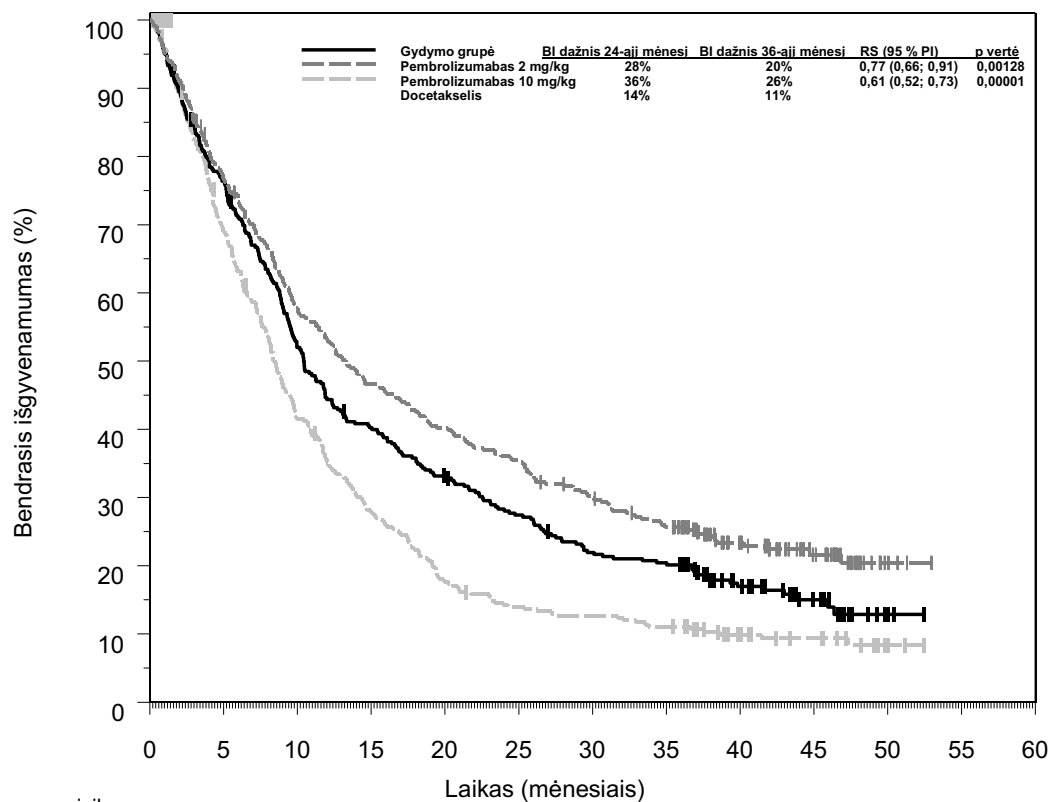
† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

‡ Įvertintas BICR, taikant RECIST 1.1

§ Remiantis pacientais, kurių geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškasis arba dalinis atsakas

¶ Tebesitęsiantis atsakas apima visus pacientus, kuriems nustatytas atsakas bei kurie analizės atlikimo metu buvo gyvi, jiems nebuvo ligos progresavimo, nepradėjo vartoti naujų priešvėžinių preparatų ir atvykdavo stebėjimo vizitams

18 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-010 bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes (pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 raiška buvo ≥ 1 % TPS, ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Skaičius, kuriems yra rizika

Pembrolizumabas 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumabas 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetakselis:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Veiksmingumo rezultatai 2 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozių grupėse buvo panašūs. Remiantis tarpgrupiniu palyginimu, veiksmingumo rezultatai vertinant BI buvo nuoseklūs ir nepriklausė nuo naviko mėginio amžiaus (naują lyginant su archyvinu).

Pogrūpių analizės metu, lyginant su docetakseliu, buvo stebima mažesnė pembrolizumabo nauda išgyvenamumui pacientams, kurie niekada nerūkė, arba pacientams, kurių navikas turėjo EGFR aktyvinančių mutacijų ir buvo gydyti bent jau chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais ir tirozino kinazės inhibitoriumi. Vis dėlto, atsižvelgiant į mažą pacientų skaičių, remiantis šiais duomenimis jokių galutinių išvadų padaryti negalima.

Pembrolizumabo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių navikuose nėra PD-L1 raiškos, nenustatyti.

Klasikinė Hodžkino limfoma

KEYNOTE-204: kontroliuojamas klinikinis tyrimas su recidyvuojančia arba refrakteriška klasikinė Hodžkino limfoma (kHL) sergančiais pacientais

Pembrolizumabo veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių, atvirojo, veikliuoju preparatu kontroliuojamo KEYNOTE-204 tyrimo metu, kuriame dalyvavo 304 pacientai, sirgę recidyvuojančia arba refrakteriška kHL. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sirgę aktyviu neinfekciniu pneumonitu, pacientai, kuriems nuo alogeninės HKLT buvo praėję mažiau kaip 5 metai (arba buvo praėję daugiau kaip 5 metai, bet buvo pasireikšusi transplantato prieš šeimininką liga), sirgę aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba tokiomis ligomis, dėl kurių reikėjo slopinti imuninę sistemą, arba sirgę aktyvia infekcija, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio vaistinių preparatų.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal anksčiau atliktą AKLT (Taip arba Ne) ir ligos pobūdį po ankstesnio gydymo (pirminė refrakteriška, lyginant su recidyvavusia po mažiau kaip 12 mėnesių nuo ankstesnio gydymo pabaigos, lyginant su recidyvavusia praėjus 12 mėnesių ar daugiau po ankstesnio gydymo pabaigos). Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš šių tiriamųjų grupių:

- pembrolizumabo 200 mg dozę leidžiant į veną kas 3 savaites;
- brentuksimabo vedotino (BV) 1,8 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant į veną kas 3 savaites.

Pacientai vartojo pembrolizumabo į veną po 200 mg kas 3 savaites, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba kol buvo dokumentuotas ligos progresavimas, arba daugiausia 35 ciklus. Šiuo metu yra nedaug duomenų apie atsako trukmę po pembrolizumabo vartojimo nutraukimo baigus 35 ciklus. Atsakas buvo vertinamas kas 12 savaičių, o pirmasis suplanuotas įvertinimas buvo 12-ąją savaitę nuo tyrimo pradžios.

Tarp KEYNOTE-204 tyrime dalyvavusių 304 pacientų išskirtas jų pogrupis, sudarytas iš 112 pacientų, kuriems nepadėjo prieš įtraukimą į tyrimą atlikta transplantacija, ir 137 pacientų, kuriems buvo neveiksmingi 2 ar daugiau ankstesnių gydymo būdų ir kuriems įtraukimo į tyrimą metu netiko atlikti AKLT. Šių 249 pacientų pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 34 metai (11 % buvo 65 metų ir vyresni); 56 % buvo vyriškosios lyties; 80 % – baltaodžiai, o 7 % – azijiečiai; 58 % būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 balų ir 41 % – 1 balu. Maždaug 30 % pacientų nustatyta refrakteriška liga po ankstesnės chemoterapijos, o maždaug 45 % pacientų anksčiau buvo atlikta AKLT. Mazginė sklerozė buvo dažniausias kHL histologinis potipis (~81 %), didelis navikas, B simptomai ir kaulų čiulpų pažaida buvo nustatyti atitinkamai maždaug 21 %, 28 % ir 4 % pacientų.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo IBLP, o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD; abu šie rodmenys buvo įvertinti BICR pagal 2007 m. peržiūrėtus Tarptautinės darbo grupės (angl. *International Working Group*, IWG) kriterijus. Papildoma pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (BI rodmuo) duomenų analizės atlikimo metu oficialiai nebuvo įvertinta. ITT populiacijoje 151 pacientas, kuriam buvo skirtas gydymas pembrolizumabu, būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 24,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1,8 iki 42,0 mėnesio). Atlikus pirminę duomenų analizę nustatyta, kad IBLP rodmens RS buvo 0,65 (95 % PI: 0,48; 0,88), o vienakryptė p reikšmė buvo 0,0027. OAD rodmuo buvo 66 % pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 54 % įprastinio gydymo grupėje, o p reikšmė buvo 0,0225. 21 lentelėje apibendrinti veiksmingumo duomenys nurodytame pacientų pogrupyje. Veiksmingumo duomenys šiame pacientų pogrupyje atitiko ITT populiacijoje nustatytus duomenis. IBLP rodmens šiame pacientų pogrupyje *Kaplan-Meier* kreivė pateikiama 19 pav.

21 lentelė. KEYNOTE-204 tyrimo veiksmingumo duomenys kHL sergantiems pacientams, kuriems nepadėjo prieš įtraukimą į tyrimą atlikta transplantacija arba kuriems buvo neveiksmingi 2 ar daugiau ankstesnių gydymo būdų ir kuriems netiko atlikti AKLT

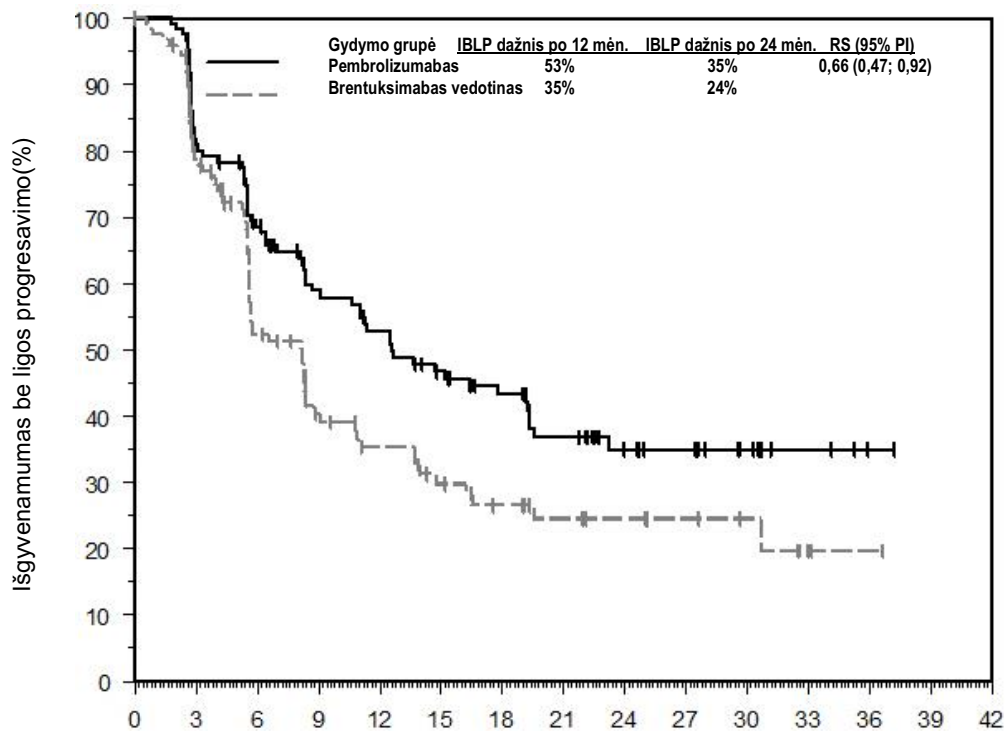
Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 200 mg kas 3 savaites n = 124	Brentuksimabas vedotinas 1,8 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites n = 125
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	68 (55 %)	75 (60 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana, mėn. (95 % PI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD‡ % (95 % PI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Visiškas atsakas	27 %	22 %
Dalinis atsakas	39 %	33 %
Stabili liga	12 %	23 %
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Pacientų skaičius (% [¶]), kai trukmė ≥ 6 mėn.	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Pacientų skaičius (% [¶]), kai trukmė ≥ 12 mėn.	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

‡ Remiantis pacientų duomenimis, kurių geriausias bendrasis atsakas buvo visiškasis ar dalinis atsakas

¶ Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

19 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-204 tyrimo metu kHL sergantiems pacientams, kuriems nepadėjo prieš įtraukimą į tyrimą atlikta transplantacija arba kuriems buvo neveiksmingi 2 ar daugiau ankstesnių gydymo būdų ir kuriems netiko atlikti AKLT



Skaičius, kuriems yra rizika	Laikas (mėn.)														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumabas:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuksimabas vedotinas:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 ir KEYNOTE-013: atviri pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakteriška kHL, tyrimai

Pembrolizumabo veiksmingumas tirtas 2 atvirų daugiacentrių tyrimų (KEYNOTE-087 ir KEYNOTE-013) metu; 241 juose dalyvavęs pacientas buvo gydomas nuo kHL. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems nepadėjo AKLT ir BV; kuriems AKLT netiko, nes paskutinės eilės chemoterapija nesukėlė pilnos arba dalinės remisijos ir nepadėjo BV; arba kuriems nepadėjo AKLT ir nevartojo BV. Penkiems tiriamiesiems nebuvo galima atlikti AKLT dėl kitų priežasčių negu neveiksminga paskutinės eilės chemoterapija. Pacientų įtraukimas į abu šiuos tyrimus nepriklausė nuo PD-L1 raiškos. Į juos nebuvo įtraukti pacientai, sirgę aktyviu neinfekciniu pneumonitu, pacientai, kuriems nuo alogeninės transplantacijos buvo praėję mažiau kaip 5 metai (arba buvo praėję daugiau kaip 5 metai, bet buvo pasireiškusį transplantato prieš šeimininką ligą), sirgę aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba tokiomis ligomis, dėl kurių reikėjo slopinti imunitetą. Pacientai vartojo pembrolizumabą po 200 mg kas 3 savaites (KEYNOTE-087 metu – n = 210) arba po 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites (KEYNOTE-013 metu – n = 31), kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba kol buvo dokumentuotas ligos progresavimas.

KEYNOTE-087 dalyvavusių pacientų pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 35 metai (9 % buvo 65 metų ir vyresni), vyrai – 54 %, baltaodžiai – 88 %, 49 % būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 balų ir 51 % – 1 balu. Ankstesnės kHL chemoterapijos eilių skaičiaus mediana buvo 4 (diapazonas – nuo 1 iki 12). 81 % pacientų liga buvo refrakteriška bent vienam ankstesniam gydymui, iš jų 34 % – pirmaeiliam gydymui. 61 % pacientų anksčiau buvo atlikta AKLT, 38 % transplantacija netiko, 17 % iki tol nebuvo vartoję brentuksimabo vedotino, 37 % anksčiau buvo gydyti spinduline terapija. Ligos porūšiai buvo: 81 % – mazginė sklerozė, 11 % – mišrių ląstelių, 4 % su daug limfocitų ir 2 % – su mažai limfocitų.

KEYNOTE-013 dalyvavusių pacientų pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 32 metai (7 % buvo 65 metų ir vyresni), vyrai – 58 %, baltaodžiai – 94 %, 45 % būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 balų ir 55 % – 1 balu. Ankstesnės kHL chemoterapijos eilių skaičiaus mediana buvo 5 (diapazonas – nuo 2 iki 15). 84 % pacientų liga buvo refrakteriška bent vienam ankstesniam gydymui, iš jų 35 % – pirmaeiliam gydymui. 74 % pacientų anksčiau buvo atlikta AKLT, 26 % transplantacija netiko, 45 % anksčiau buvo gydyti spinduline terapija. Ligos porūšiai buvo: 97 % – mazginė sklerozė ir 3 % – mišrių ląstelių.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys (objektyvus atsako dažnis (OAD) ir visiško atsako dažnis (VAD)) vertintos BICR pagal 2007 m. IWG kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė, IBLP ir BI. KEYNOTE-087 ir KEYNOTE-013 tyrimų metu atsakas vertintas, atitinkamai, kas 12 savaičių ir kas 8 savaites, o pirmas planinis vertinimas po pradinio atliktas praėjus 12 savaičių. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys apibendrinti 22 lentelėje.

22 lentelė. KEYNOTE-087 ir KEYNOTE-013 tyrimų veiksmingumo duomenys

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 200 mg kas 3 savaites n = 210	Pembrolizumabas 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites n = 31
Objektyvus atsako dažnis‡		
OAD % (95 % PI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Pilna remisija	28 %	19 %
Dalinė remisija	44 %	39 %
Atsako trukmė‡		
Mediana, mėn. (diapazonas)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Nepasiekta (0,0+; 45,6+)¶
% atvejų, kai trukmė buvo ≥ 12 mėn.	59 % [#]	70 % ^p
% atvejų, kai trukmė buvo ≥ 24 mėn.	45% ^β	---
% atvejų, kai trukmė buvo ≥ 60 mėn.	25% ^à	---
Laikas iki atsako		
Mediana, mėn. (diapazonas)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	59 (28 %)	6 (19 %)
12 mėn. BI rodiklis	96 %	87 %
24 mėn. BI rodiklis	91 %	87 %
60 mėn. BI rodiklis	71%	---

* Stebėjimo trukmės mediana – 62,9 mėnesio

† Stebėjimo trukmės mediana – 52,8 mėnesio

‡ PET KT duomenis įvertinus BICR pagal 2007 m. IWG kriterijus

§ Pacientų, kuriems nepriklausomu būdu nustatytas atsakas (n = 150), duomenys

¶ Pacientų, kuriems nepriklausomu būdu nustatytas atsakas (n = 18), duomenys

Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais - įtraukti 62 pacientai, kurių atsako trukmė buvo 12 mėnesių arba ilgesnė

^p Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais - įtraukti 7 pacientai, kurių atsako trukmė buvo 12 mėnesių arba ilgesnė

^β Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais - įtraukti 37 pacientai, kurių atsako trukmė buvo 24 mėnesiai arba ilgesnė

^à Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais - įtraukti 4 pacientai, kurių atsako trukmė buvo 60 mėnesių arba ilgesnė

Veiksmingumas senyviems pacientams

Iš viso, tyrimų KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 ir KEYNOTE-204 metu pembrolizumabu buvo gydomi 46 kHL sergantys 65 metų ir vyresni pacientai. Duomenų, gautų šiems pacientams, nepakanka, kad būtų galima daryti su veiksmingumu susijusias išvadas šiai populiacijai.

Urotelio karcinoma

KEYNOTE-045: kontroliuojamas urotelio karcinomos tyrimas pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia ar metastazavusia urotelio karcinoma, progresavusia taikant chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, arba po jos, vertinti daugelyje centrų atliekant atvirąjį santykiu 1:1 randomizuotą kontroliuojamą tyrimą KEYNOTE-045. Įtraukti buvo tie pacientai, kurie anksčiau buvo gavę lokaliai išplitusios ar metastazavusios ligos pirmąjį, neoadjuvantinį arba adjuvantinį gydymą deriniu, kurio sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, jeigu liga atsinaujino arba progresavo po gydymo praėjus ≤ 12 mėn. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti po 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites į veną ($n = 270$) arba (tyrėjo pasirinkimu) kurį nors iš šių chemoterapinių vaistinių preparatų kas 3 savaites į veną ($n = 272$): 175 mg/m² paklitakselio ($n = 84$), 75 mg/m² docetakselio ($n = 84$) arba 320 mg/m² vinflunino ($n = 87$). Gydymas pembrolizumabu buvo tęsiamas tol, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba kol pradėjo progresuoti liga. Ligai pradėjus progresuoti, tęsti gydymą buvo leidžiama tais atvejais, kai paciento klinikinė būklė buvo stabili, o tyrėjas laikė gydymą kliniškai naudingą. Pacientai, kurių liga neprogresavo, galėjo būti gydomi iki 24 mėn. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie sirgo autoimuninėmis ligomis, taip pat pacientai, kurių būklei buvo reikalingas imuniteto slopinimas arba kurie anksčiau buvo gavę daugiau kaip 2 eilių sisteminę chemoterapiją dėl metastazavusios urotelio karcinomos. Funkcinę būklę pagal ECOG įvertinus 2 balais, pacientai buvo įtraukiami tik jei hemoglobino koncentracija buvo ≥ 10 g/dl, nebuvo metastazių kepenyse ir paskutinė ankstesnės chemoterapijos dozė buvo pavartota likus ≥ 3 mėn. iki įtraukimo. Naviko būklė vertinta praėjus 9 savaitėms po pirmosios dozės, paskui pirmus metus – kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių.

542 pacientų, randomizuotų į KEYNOTE-045 tyrimą, pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 66 metai (diapazonas – nuo 26 iki 88), 58 % buvo 65 metų ir vyresni, 74 % – vyrai, 72 % – baltaodžiai, 23 % – azijiečiai, 56 % funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 1 balu, 1 % – 2 balais, 96 % navikas buvo M1 ir 4 % – M0 stadijos. 87 % pacientų turėjo metastazių vidaus organuose, iš jų 34 % – kepenyse. 86 % pirminis navikas buvo apatiniuose šlapimo takuose, 14 % – viršutiniuose šlapimo takuose. 15 % pacientų liga progresavo po ankstesnės neoadjuvantinės arba adjuvantinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų. 21 % pacientų anksčiau buvo gydyti dviem deriniais dėl metastazavusios ligos: 76 % – cisplatina, 23 % – karboplatina ir 1 % – kitais deriniais platinos vaistinių preparatų pagrindu.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP, nustatyti BICR pagal RECIST v 1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD, nustatytas BICR pagal RECIST v 1.1, ir atsako trukmė. 23 lentelėje apibendrinti pagrindiniai veiksmingumo rodikliai ITT populiacijoje atlikus galutinę analizę. BI *Kaplan-Meier* kreivė remiantis galutinės analizės duomenimis pateikiama 20 pav. Tyrimas parodė statistškai reikšmingai ilgesnius BI ir OAD pacientams, kurie buvo randomizuoti vartoti pembrolizumabą, palyginus su pacientais, gavusiais chemoterapiją. Statistiškai reikšmingo IBLP skirtumo tarp pembrolizumabo ir chemoterapijos grupių nenustatyta.

23 lentelė. Urotelio karcinoma sirgusių pacientų, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija, atsakas į 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites KEYNOTE-045 tyrimo metu

Vertinamoji baigtis	Po 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites (n = 270)	Chemoterapija n = 272
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	200 (74%)	219 (81%)
Santykinė rizika* (95 % PI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p reikšmė†	< 0,001	
Mediana, mėn. (95 % PI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
IBLP‡		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	233 (86%)	237 (87%)
Santykinė rizika* (95 % PI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p reikšmė†	0,313	
Mediana, mėn. (95 % PI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektyvaus atsako dažnis‡		
OAD % (95 % PI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p reikšmė§	< 0,001	
Visiškas atsakas	9%	3%
Dalinis atsakas	12%	8%
Stabili liga	17%	34%
Atsako trukmė‡,¶		
Mediana, mėn. (diapazonas)	Nepasiekta (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Pacientų, kurių atsakas truko ≥ 6 mėn., skaičius (%#)	46 (84%)	8 (47%)
Pacientų, kurių atsakas truko ≥ 12 mėn., skaičius (%#)	35 (68%)	5 (35%)

* Santykinė rizika (pembrolizumabą palyginus su chemoterapija), nustatyta stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

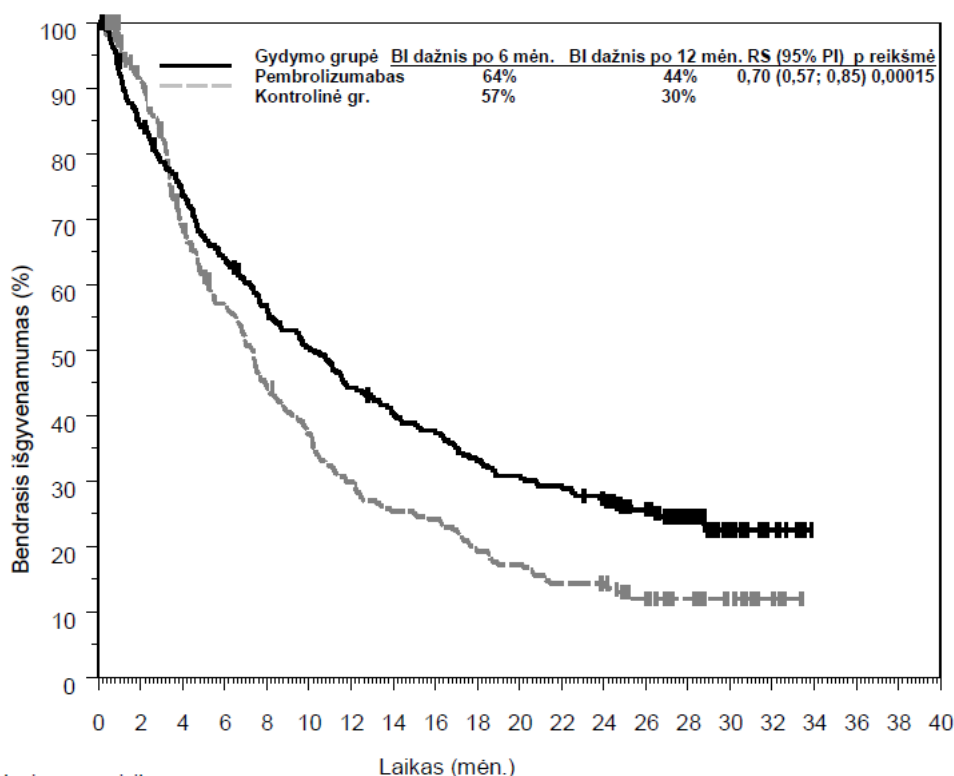
‡ Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

§ Remiantis *Miettinen* ir *Nurminen* metodu

¶ Skaičiuota pacientams, kuriems pasireiškė geriausias objektyvus atsakas (t.y. patvirtintas visiškas arba dalinis atsakas)

Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

20 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-045 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Skaičius, kuriems yra rizika

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

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

Atlikta KEYNOTE-045 tyrime dalyvavusių pembrolizumabo ir chemoterapijos grupių pacientų analizė atskirai paėmus pacientus, turėjusius PD-L1 raišką ir CPS rodmenį < 10 [pembrolizumabas – n = 186 (69 %) lygintas su chemoterapija – n = 176 (65 %)] ir ≥ 10 [pembrolizumabas – n = 74 (27 %) lygintas su chemoterapija – n = 90 (33 %)] (žr. 24 lentelę).

24 lentelė. BI pagal PD-L1 raišką

PD-L1 raiška	Pembrolizumabas	Chemoterapija	Santykinė rizika [†] (95 % PI)
	BI pagal PD-L1 raišką Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)[*]		
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Remiantis galutinės analizės duomenimis

† Santykinė rizika (pembrolizumabą palyginus su chemoterapija), nustatyta stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

Pacientų užfiksuotos baigtys (angl. *Patient-reported outcomes*, PROs) buvo įvertintos naudojant EORTC QLQ-C30. Pembrolizumabu gydytiems pacientams laikotarpis iki bendros sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės pagal EORTC QLQ-C30 / QoL pablogėjimo buvo ilgesnis negu gavusiems tyrėjo parinktą chemoterapiją (RS – 0,70; 95 % PI – nuo 0,55 iki 0,90). Pembrolizumabą vartojusių pacientų bendra sveikatos būklė ir gyvenimo kokybė per 15 stebėjimo savaičių buvo stabilūs, o gavusių tyrėjo parinktą chemoterapiją – pablogėjo. Vis dėlto, šiuos duomenis reikia vertinti atsargiai, kadangi tai buvo atviro dizaino tyrimas.

KEYNOTE-052: atviras urotelio karcinoma sergančių pacientų, kuriems netiko chemoterapija, kurios sudėtyje buvo cisplatinos, tyrimas

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie sirgo lokaliai išplitusia ar metastazavusia urotelio karcinoma ir kuriems chemoterapija cisplatina netiko, vertinti daugelyje centrų atliekant atvirą tyrimą KEYNOTE-052. Pacientai vartojo po 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites iki tol, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba kol liga pradėjo progresuoti. Ligai pradėjus progresuoti buvo leidžiama tęsti gydymą, jei paciento klinikinė būklė buvo stabili ir tyrėjas manė, kad gydymas kliniškai naudingas. Pacientai, kurių liga neprogresavo, galėjo būti gydomi iki 24 mėnesių. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie sirgo autoimuninėmis ligomis, taip pat pacientai, kurių būklei buvo reikalingas imuniteto slopinimas. Naviko būklė vertinta praėjus 9 savaitėms po pirmosios dozės, paskui pirmus metus – kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių.

370 urotelio karcinoma sirgusių pacientų, kuriems netiko chemoterapija, kurios sudėtyje buvo cisplatinos, pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 74 metai (82 % buvo 65 metų ir vyresni), 77 % – vyrai, 89 % – baltaodžiai, 7 % – azijiečiai. 88 % navikas buvo M1 ir 12 % – M0 stadijos. 85 % pacientų turėjo metastazių vidaus organuose, iš jų 21 % – kepenyse. Priežastys, dėl kurių netiko cisplatina, buvo šios: pradinis kreatinino klirensas < 60 ml/min. (50 %), ECOG funkcinė būklė – 2 balai (32 %), ECOG funkcinė būklė – 2 balai ir kartu pradinis kreatinino klirensas < 60 ml/min. (9 %) bei kiti (III klasės širdies nepakankamumas, 2-ojo ar didesnio laipsnio periferinė neuropatija arba 2-ojo ar didesnio laipsnio klausos pablogėjimas) (9 %). 90 % pacientų anksčiau nebuvo gydyti, 10 % anksčiau buvo taikyta adjuvantinė ar neoadjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu. 81 % pacientų pradinis navikas buvo apatiniuose šlapimo takuose, 19 % – viršutiniuose šlapimo takuose.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD, nustatytas BICR pagal RECIST v 1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė, IBLP ir BI. 25 lentelėje apibendrinti pagrindiniai veiksmingumo rodikliai visai tirtų pacientų populiacijai, nustatyti galutinės duomenų analizės metu, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 11,4 mėn. (svyravimo ribos: nuo 0,1 mėnesio iki 41,2 mėnesio).

25 lentelė. Urotelio karcinoma sirgusių pacientų, kuriems netiko chemoterapija, kurios sudėtyje buvo cisplatinos, atsakas į 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites KEYNOTE-052 tyrimo metu

Vertinamoji baigtis	n = 370
Objektyvaus atsako dažnis*	
OAD % (95 % PI)	29 % (24, 34)
Ligos suvaldymo dažnis [†]	47 %
Visiškas atsakas	9 %
Dalinis atsakas	20 %
Stabili liga	18 %
Atsako trukmė	
Mediana, mėn. (diapazonas)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% trukusio ≥ 6 mėn.	81 % [‡]
Laikas iki atsako	
Mediana, mėn. (diapazonas)	2,1 (1,3, 9,0)
IBLP*	
Mediana, mėn. (95 % PI)	2,2 (2,1, 3,4)
6 mėn. IBLP dažnis	33 %
12 mėn. IBLP dažnis	22 %
BI	
Mediana, mėn. (95 % PI)	11,3 (9,7, 13,1)
6 mėn. BI dažnis	67 %
12 mėn. BI dažnis	47 %

* Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

[†] Skaičiuota pacientams, kuriems pasireiškė geriausias atsakas (stabili liga arba geresnis)

[‡] Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais – įtraukti 84 pacientai, kurių atsako trukmė buvo 6 mėnesiai arba ilgesnė

Be to, atlikta KEYNOTE-052 tyrime dalyvavusių pacientų, turėjusių navikus su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo < 10 (n = 251; 68 %) ir ≥ 10 (n = 110; 30 %), remiantis atliktu *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit* tyrimu, analizė (žr. 26 lentelę).

26 lentelė. OAD ir BI pagal PD-L1 raišką

Vertinamoji baigtis	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Objektyvaus atsako dažnis*		
OAD % (95 % PI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
BI		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 mėn. BI dažnis	41 %	61 %

* Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

KEYNOTE-361 yra III fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atviras klinikinis pembrolizumabo tyrimas, šio vaistinio preparato skiriant pirmos eilės gydymui išplitusia arba metastazavusia urotelio karcinoma sergantiems asmenims kartu su chemoterapijos deriniu, kurio sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų (t. y. arba cisplatinos, arba karboplatinos, kartu su gemcitabinu), arba be jo ir poveikį lyginant su vien chemoterapijos poveikiu. KEYNOTE-361 tyrimo rezultatai nerodo, kad vartojant pembrolizumabo derinį su chemoterapija būtų statistiškai reikšmingas IBLP rodmenis, nustatyto BICR pagal RECIST 1.1, pagerėjimas (RS lygus 0,78; 95 % PI: 0,65; 0,93; p = 0,0033) bei BI rodmenis pagerėjimas (RS lygus 0,86; 95 % PI: 0,72; 1,02; p = 0,0407), lyginant su vien chemoterapijos grupe. Pagal iš anksto apibrėžtą hierarchinę analizės tvarką nebuvo galima atlikti formalių statistinio

patikimumo testų, lyginant pembrolizumabo ir chemoterapijos poveikį. Svarbiausi pembrolizumabo monoterapijos veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems tyrėjas parinko skirti karboplatiną, o ne cisplatiną, kaip geresnį chemoterapijos būdą, buvo panašūs kaip ir nustatyti KEYNOTE-052 tyrimo rezultatai. Veiksmingumo rezultatai pacientams, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 bei CPS rodmuo yra ≥ 10 , buvo panašūs kaip ir bendrojoje tyrimo populiacijoje, kai pacientams buvo paskirta chemoterapija su karboplatina. Žr. 27 lentelę bei 21 ir 22 pav.

27 lentelė. Atsakas į 200 mg pembrolizumabo dozę kas 3 savaites arba chemoterapiją urotelio karcinoma sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas ir kuriems tyrėjas paskyrė karboplatiną, o ne cisplatiną, kaip geresnį chemoterapijos būdą KEYNOTE-361 tyrimo metu

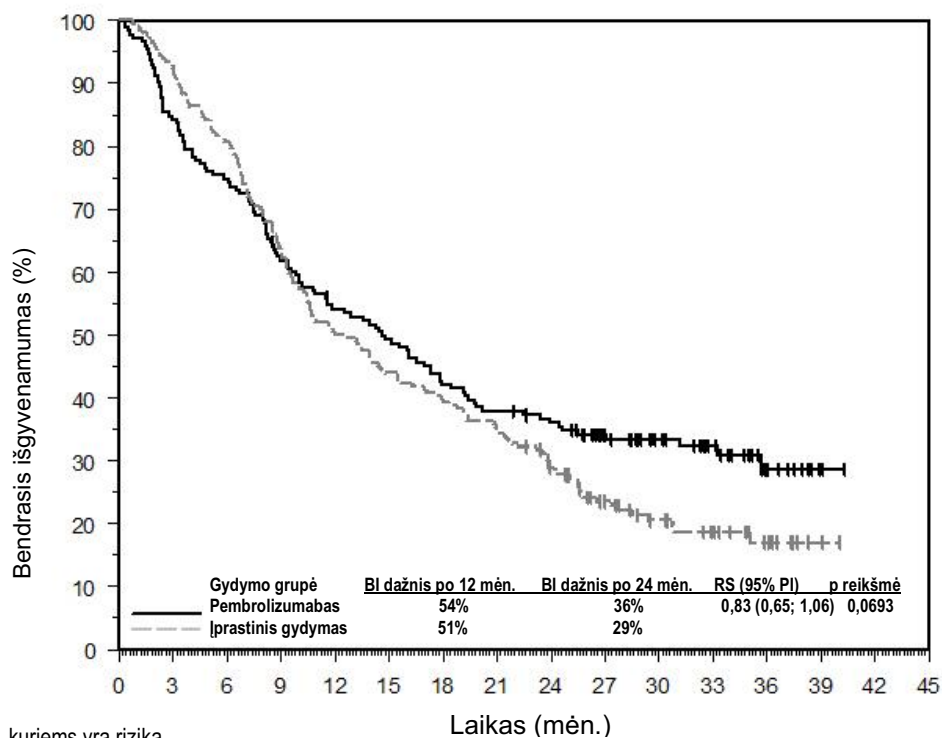
Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas n = 170	Chemoterapija n = 196	Pembrolizumabas CPS ≥ 10 n = 84	Chemoterapija CPS ≥ 10 n = 89
Objektyvaus atsako dažnis*				
OAD % (95 % PI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Visiškas atsakas	10 %	11 %	12 %	18 %
Dalinis atsakas	18 %	31 %	18 %	28 %
Atsako trukmė*				
Mediana, mėn. (svyravimo ribos)	NP (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NP (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
Procentinė dalis, kai atsako trukmė ≥ 12 mėnesių†	57 %	30 %	63 %	38 %
IBLP*				
Mediana, mėn. (95 % PI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 mėn. IBLP dažnis	25 %	24 %	26 %	31 %
BI				
Mediana, mėn. (95 % PI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 mėn. BI dažnis	54 %	51 %	57 %	54 %

* Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

† Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais

NP – nepasiektas

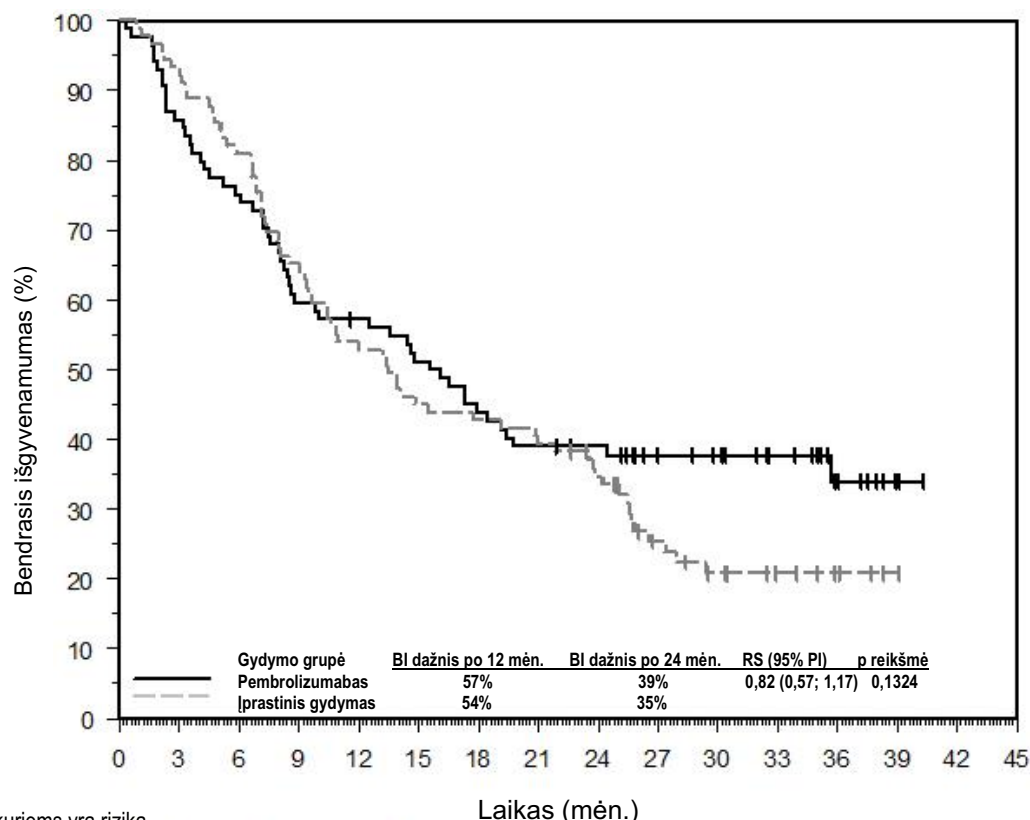
21 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-361 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*], karboplatinosis pasirinkimas)



Skaičius, kuriems yra rizika

Pembrolizumabas:	170	143	127	104	90	82	70	63	58	45	34	24	11	2	0	0
[prastinis gydymas]:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

22 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-361 tyrimo metu (pacientai, kurių navikai ekspresuoja PD-L1 bei CPS rodmuo yra ≥ 10 ; ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*], karboplatinis pasirinkimas)



Skaičius, kuriems yra rizika	Laikas (mėn.)															
Pembrolizumabas:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Įprastinis gydymas:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

Galvos ir kaklo plokščialąstelinė karcinoma

KEYNOTE-048: kontroliuojamas monoterapijos ir gydymo deriniu tyrimas GKPLK sergantiems pacientams, kuriems anksčiau dėl jų recidyvavusios ar metastazavusios ligos nebuvo skirtas joks gydymas

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo iširtas atlikus KEYNOTE-048 tyrimą – daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirą, veikliuolu preparatu kontroliuojamą tyrimą gydant histologiškai patvirtinta metastazavusia ar recidyvavusia burnos ertmės, ryklės ar gerklų GKPLK sirgusius pacientus, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl jų recidyvavusios ar metastazavusios ligos ir kai buvo įvertinta, jog liga nepagydoma skiriant vietinį gydymą. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo nazofaringine karcinoma, kurie sirgo aktyvia autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų per paskutinius 2 metus iki gydymo pradžios, bei kuriems buvo medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal naviko PD-L1 raišką (TPS $\geq 50\%$ ar $< 50\%$), ŽPV nustatymą (teigiamas ar neigiamas) bei funkcinę būklę pagal ECOG (0 balų, lyginant su 1 balu). Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į šias tiriamąsias grupes:

- vartojusieji pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites;
- vartojusieji pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites kartu su karboplatinis AUC 5 mg/ml/min. doze kas 3 savaites arba cisplatina po 100 mg/m² kas 3 savaites, bei 5-FU 1 000 mg/m² per parą doze 4 dienas paeiliui kas 3 savaites (daugiausia buvo skirti 6 ciklai platinos preparatų ir 5-FU);
- vartojusieji cetuksimabo po 400 mg/m² įsotinamąją dozę, o vėliau po 250 mg/m² dozę kartą per savaitę, kartu su karboplatinis AUC 5 mg/ml/min. doze kas 3 savaites arba cisplatina po 100 mg/m² kas 3 savaites, bei 5-FU 1 000 mg/m² per parą doze 4 dienas paeiliui kas 3 savaites (daugiausia buvo skirti 6 ciklai platinos preparatų ir 5-FU).

Gydymas pembrolizumabu buvo tęsiamas, kol tyrėjo vertinimu buvo nustatomas RECIST 1.1 kriterijus atitinkantis ligos progresavimas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba daugiausia 24 mėnesius. Buvo leidžiama tęsti pembrolizumabo skyrimą ir nustačius RECIST kriterijus atitinkantį ligos progresavimą tais atvejais, jeigu paciento klinikinė būklė būdavo stabili ir, tyrėjo vertinimu, jam buvo klinikinė nauda. Naviko būklė buvo vertinama 9-ąją savaitę, vėliau kas 6 savaites pirmaisiais tyrimo metais, o po to kas 9 savaites iki 24-ojo mėnesio.

Tarp 882 pacientų, įtrauktų į KEYNOTE-048 tyrimą, 754 (85 %) pacientų navikuose PD-L1 raiška įvertinta $CPS \geq 1$, remiantis atliktu *PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit* tyrimo rodmenimis. Pradinės šių 754 pacientų savybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 20 iki 94 metų); 36 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 82 % buvo vyriškosios lyties; 74 % buvo baltaodžiai, o 19 % azijiečiai; 61 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 1 balu; bei 77 % pacientų anksčiau ar tuo metu rūkė. Ligos charakteristikos buvo tokios: 21 % nustatytas ŽPV teigiamas navikas bei 95 % pacientų nustatyta IV stadijos liga (IVa stadijos – 21 %, IVb stadijos – 6 %, o IVc stadijos – 69 % pacientų).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1). Tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI rodmens pagerėjimas visiems pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo skiriamas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, lyginant su standartinį gydymą vartojusiais pacientais (RS lygus 0,72; 95 % PI: 0,60-0,87), o taip pat tiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška įvertinta $CPS \geq 1$ ir kuriems atsitiktine tvarka buvo skiriama pembrolizumabo monoterapija, lyginant su standartinį gydymą vartojusiais pacientais. 28 ir 29 lentelėse apibendrinti KEYNOTE-048 tyrimo metu atlikus galutinę duomenų analizę gauti svarbiausieji pembrolizumabo veiksmingumo rodmenys pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška įvertinta $CPS \geq 1$, kai stebėjimo trukmės mediana pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje buvo 13 mėnesių, o stebėjimo trukmės mediana pembrolizumabo monoterapiją vartojusiųjų grupėje buvo 11,5 mėnesio. BI rodmenų, gautų atlikus galutinę duomenų analizę, *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos 23 ir 24 pav.

28 lentelė. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-048 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas + chemoterapija platinos preparatais + 5-FU n = 242	Standartinis gydymas* n = 235
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	177 (73 %)	213 (91 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p reikšmė [‡]	0,00002	
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	212 (88 %)	221 (94 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p reikšmė [‡]	0,03697	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [§] % (95 % PI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Visiškas atsakas	7 %	3 %
Dalinis atsakas	30 %	33 %
p reikšmė [¶]	0,4586	
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
Pacientų dalis (%), kuriems trukmė yra ≥ 6 mėn.	54 %	34 %

* Cetuksimabas, platinos preparatai ir 5-FU

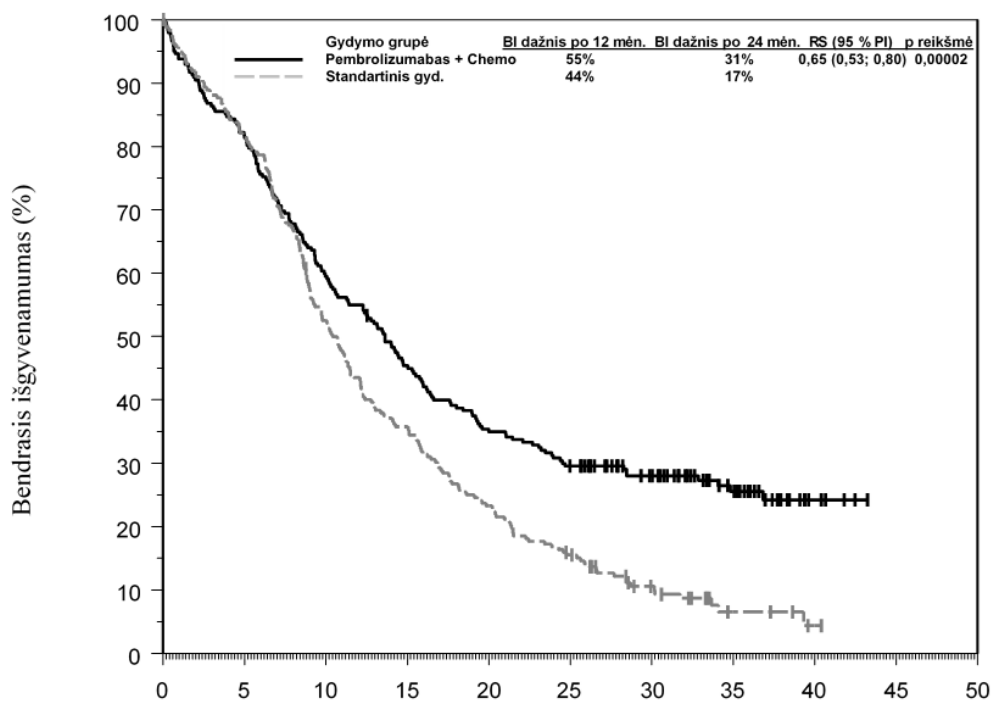
[†] Nustatytas, remiantis stratifikuotu *Cox* proporciniu rizikos modeliu

[‡] Nustatyta, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[§] Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, t. y., patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas

[¶] Nustatyta, remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu, stratifikuota pagal ECOG (0 balų ar 1 balas), ŽPV nustatymą (teigiamas ar neigiamas) ir PD-L1 nustatymą (stipriai teigiamas ar ne stipriai teigiamas)

23 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė skiriant pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio KEYNOTE-048 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)



Pacientų su rizika skaičius	Laikas (mėn.)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumabas + Chemo:242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0	0
Standartinis gyd.:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

29 lentelė. Pembrolizumabo monoterapijos veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-048 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas n = 257	Standartinis gydymas* n = 255
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	197 (77 %)	229 (90 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p reikšmė [‡]	0,00133	
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	228 (89 %)	237 (93 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p reikšmė [‡]	0,89580	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [§] % (95 % PI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Visiškas atsakas	5 %	3 %
Dalinis atsakas	14 %	32 %
p reikšmė [¶]	1,0000	
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
Pacientų dalis (%), kuriems trukmė yra ≥ 6 mėn.	81 %	36 %

* Cetuksimabas, platinos preparatai ir 5-FU

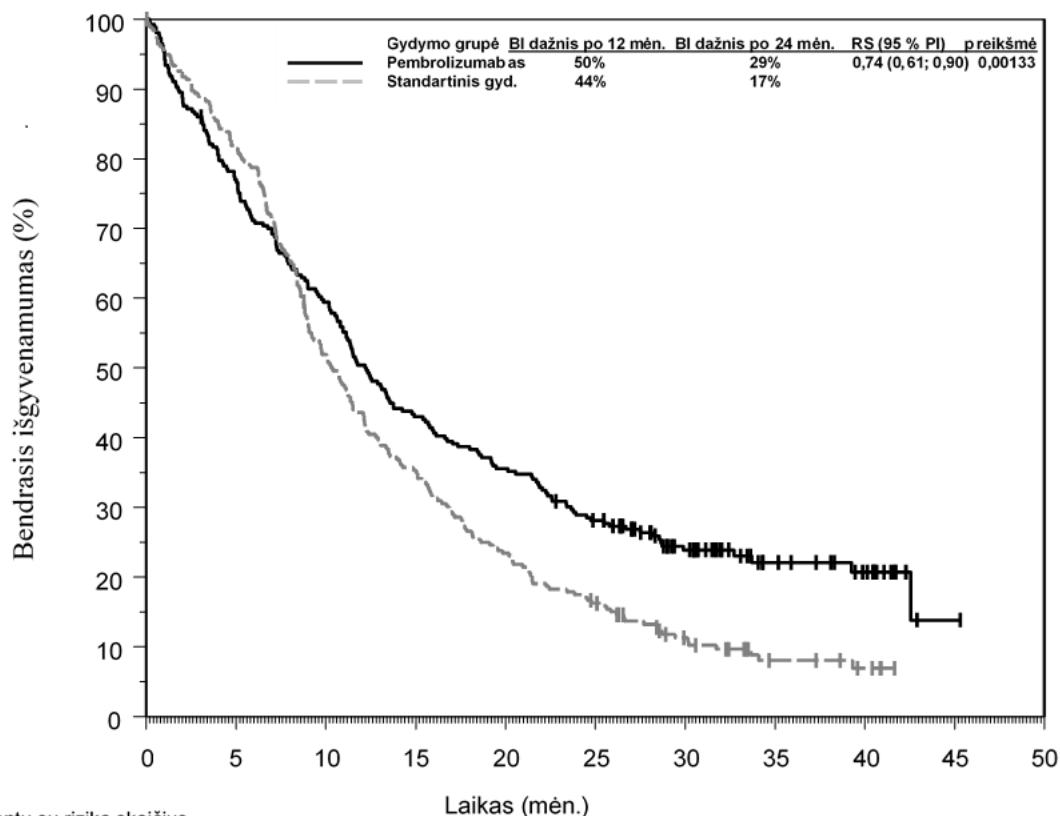
[†] Nustatytas, remiantis stratifikuotu *Cox* proporciniu rizikos modeliu

[‡] Nustatyta, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[§] Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, t. y., patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas

[¶] Nustatyta, remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu, stratifikuota pagal ECOG (0 balų ar 1 balas), ŽPV nustatymą (teigiamas ar neigiamas) ir PD-L1 nustatymą (stipriai teigiamas ar ne stipriai teigiamas)

24 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė skiriant pembrolizumabo monoterapijos KEYNOTE-048 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 1)



Pacientų su rizika skaičius	Laikas (mėn.)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Pembrolizumabas: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standartinis gyd.: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

KEYNOTE-048 tyrimo metu taip pat buvo atlikta duomenų analizė pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška įvertinta CPS \geq 20 [pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupė: n = 126 (49 %), lyginant su standartinio gydymo grupe: n = 110 (43 %) bei pembrolizumabo monoterapijos grupė: n = 133 (52 %), lyginant su standartinio gydymo grupe: n = 122 (48 %)] (žr. 30 lentelę).

30 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-048 tyrimo metu pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio bei pembrolizumabo monoterapijos vartojusiųjų grupėse pagal PD-L1 raišką (CPS ≥ 20)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas + chemoterapija platinos preparatais + 5-FU n = 126	Standartinis gydymas* n = 110	Pembrolizumabo monoterapija n = 133	Standartinis gydymas* n = 122
BI				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediana, mėn. (95 % PI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Rizikos santykis† (95 % PI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p reikšmė‡	0,00044		0,00010	
BI rodmens dažnis po 6 mėn. (95 % PI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
BI rodmens dažnis po 12 mėn. (95 % PI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
BI rodmens dažnis po 24 mėn. (95 % PI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
IBLP				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediana, mėn. (95 % PI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Rizikos santykis† (95 % PI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p reikšmė‡	0,02951		0,46791	
IBLP rodmens dažnis po 6 mėn. (95 % PI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
IBLP rodmens dažnis po 12 mėn. (95 % PI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
IBLP rodmens dažnis po 24 mėn. (95 % PI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektyvaus atsako dažnis				
OAD§ % (95 % PI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Atsako trukmė				
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	54	42	31	44
Mediana, mėn. (diapazonas)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksimabas, platinos preparatai ir 5-FU

† Nustatytas, remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinio rizikos modeliu

‡ Nustatyta, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

§ Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, t. y., patvirtintas visiškas atsakas ar dalinis atsakas

KEYNOTE-048 tyrimo metu buvo atlikta žvalgomoji pogrupių duomenų analizė pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška įvertinta CPS rodmeniu nuo ≥ 1 iki < 20 [pembrolizumabo ir

chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupė: n = 116 (45 %), lyginant su standartinio gydymo grupe: n = 125 (49 %), bei pembrolizumabo monoterapijos grupė: n = 124 (48 %), lyginant su standartinio gydymo grupe: n = 133 (52 %)] (žr. 31 lentelę).

31 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-048 tyrimo metu pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio bei pembrolizumabo monoterapijos vartojusių grupėse pagal PD-L1 raišką (CPS rodmuo nuo ≥ 1 iki < 20)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas + chemoterapija platinos preparatais + 5-FU n = 116	Standartinis gydymas* n = 125	Pembrolizumabo monoterapija n = 124	Standartinis gydymas* n = 133
BI				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediana, mėn. (95 % PI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
BI rodmens dažnis po 6 mėn. (95 % PI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
BI rodmens dažnis po 12 mėn. (95 % PI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
BI rodmens dažnis po 24 mėn. (95 % PI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
IBLP				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediana, mėn. (95 % PI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
IBLP rodmens dažnis po 6 mėn. (95 % PI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
IBLP rodmens dažnis po 12 mėn. (95 % PI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
IBLP rodmens dažnis po 24 mėn. (95 % PI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektyvaus atsako dažnis				
OAD [‡] % (95 % PI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Atsako trukmė				
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	34	42	18	45
Mediana, mėn. (diapazonas)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NP (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksimabas, platinos preparatai ir 5-FU

[†] Nustatytas, remiantis stratifikuotu Cox proporciniu rizikos modeliu

[‡] Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, t. y., patvirtintas visiškasis atsakas ar dalinis atsakas

NP – nepasiektas

KEYNOTE-040: kontroliuojamas GKPLK sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, tyrimas

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti atlikus KEYNOTE-040 tyrimą – daugiacentrį, atvirą, atsitiktinių imčių, kontroliuojamą tyrimą gydant histologiškai patvirtinta

recidyvavusia ar metastazavusia burnos ertmės, ryklės ar gerklų GKPLK sergančius pacientus, kuriems liga progresavo ar po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų ir kuri skirta recidyvavusiai ar metastazavusiai GKPLK gydyti, ar po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų ir kuri skirta kaip dalis indukcinės, gretutinės ar adjuvantinės terapijos. Pacientai nebuvo tinkami vietiniam gydymui, kuris galėtų būti skiriamas visiško išgydymo tikslu. Pacientai buvo stratifikuojami pagal PD-L1 raišką (TPS \geq 50 %), ŽPV nustatymą ir funkcinę būklę pagal ECOG, o vėliau atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites (n = 247) arba vienas iš trijų standartinio gydymo būdų (n = 248): metotreksato po 40 mg/m² kartą per savaitę (n = 64), docetakselio po 75 mg/m² kas 3 savaites (n = 99) arba cetuksimabo po 400 mg/m² išotinamąją dozę ir vėliau po 250 mg/m² kartą per savaitę (n = 71). Ligai progresuojant, gydymą buvo galima tęsti, jeigu paciento klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo vertinimu, pacientui buvo stebima klinikinė nauda. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo nazofaringine karcinoma, kurie sirgo aktyvia autoimunine liga, kai reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistų per paskutiniuosius 2 metus iki gydymo pradžios, bei kuriems buvo medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų, arba kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas 3 ar daugiau sisteminio gydymo schemomis dėl recidyvavusios ir (arba) metastazavusios GKPLK. Naviko būklė buvo vertinama po 9 savaitių, po to kas 6 savaites iki 52-osios savaitės ir vėliau kas 9 savaites iki 24-ojo mėnesio.

Iš 495 pacientų, dalyvavusių KEYNOTE-040 tyrime, 129 (26 %) pacientams buvo nustatyti navikai, kuriuose PD-L1 raiška buvo \geq 50 % TPS, remiantis PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit testo rodmenimis. Pradiniai šių 129 pacientų bruožai buvo tokie: amžiaus mediana 62 metai (40 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni); 81 % buvo vyriškosios lyties; 78 % buvo baltaodžiai, 11 % – azijiečiai ir 2 % – juodaodžiai; 23 % ir 77 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta atitinkamai 0 ir 1 balu; bei 19 % pacientų nustatytas ŽPV teigiamas navikas. Šešiasdešimt septyniems procentams (67 %) pacientų nustatyta M1 stadijos liga, o daugumai pacientų nustatyta IV stadijos liga (IV stadijos – 32 %, IVa stadijos – 14 %, IVb stadijos – 4 % ir IVc stadijos – 44 %). Šešiolikai procentų (16 %) pacientų nustatytas ligos progresavimas po skirtos neoadjuvantinės ar adjuvantinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, o 84 % pacientų dėl metastazavusios ligos anksčiau buvo skirtos 1-2 sisteminio gydymo schemas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI rodmuo ITT populiacijoje. Pirminės duomenų analizės metu nustatyta, kad BI rodmens RS buvo 0,82 (95 % PI: 0,67; 1,01), o vienakryptė p reikšmė buvo 0,0316. BI rodmens mediana pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje buvo 8,4 mėnesio, lyginant su 7,1 mėnesio rodikliu standartinio gydymo grupėje. 32 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rodmenys pacientų, kuriems TPS rodmuo buvo \geq 50 %, populiacijoje. BI rodmens Kaplan-Meier kreivė pacientų, kuriems TPS rodmuo buvo \geq 50 %, populiacijoje pateikta 25 pav.

32 lentelė. Pembrolizumabo po 200 mg dozės kas 3 savaites veiksmingumas KEYNOTE-040 tyrimo metu GKPLK sergantiems pacientams, kuriems TPS rodmuo ≥ 50 % ir kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija su platinos vaistiniai preparatais

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas po 200 mg kas 3 savaites n = 64	Standartinis gydymas* n = 65
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	41 (64%)	56 (86%)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p reikšmė [‡]	0,001	
Mediana, mėn. (95 % PI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
IBLP[§]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	52 (81%)	58 (89%)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p reikšmė [‡]	0,003	
Mediana, mėn. (95 % PI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Dažnis (%) po 6 mėn. (95 % PI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektyvaus atsako dažnis[§]		
OAD % (95 % PI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p reikšmė [¶]	0,0009	
Visiškas atsakas	5 %	2 %
Dalinis atsakas	22 %	8 %
Stabili liga	23 %	23 %
Atsako trukmė^{§,¶}		
Mediana, mėn. (diapazonas)	Nepasiekta (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Pacientų skaičius (% ^b), kuriems trukmė yra ≥ 6 mėn.	9 (66 %)	2 (50 %)

* Metotreksatas, docetakselis arba cetuksimabas

[†] Rizikos santykis (pembrolizumabas, lyginant su standartiniu gydymu), nustatytas stratifikuotu *Cox* proporcinium rizikos modeliu

[‡] Vienakryptė p reikšmė, remiantis *log-rank* testu

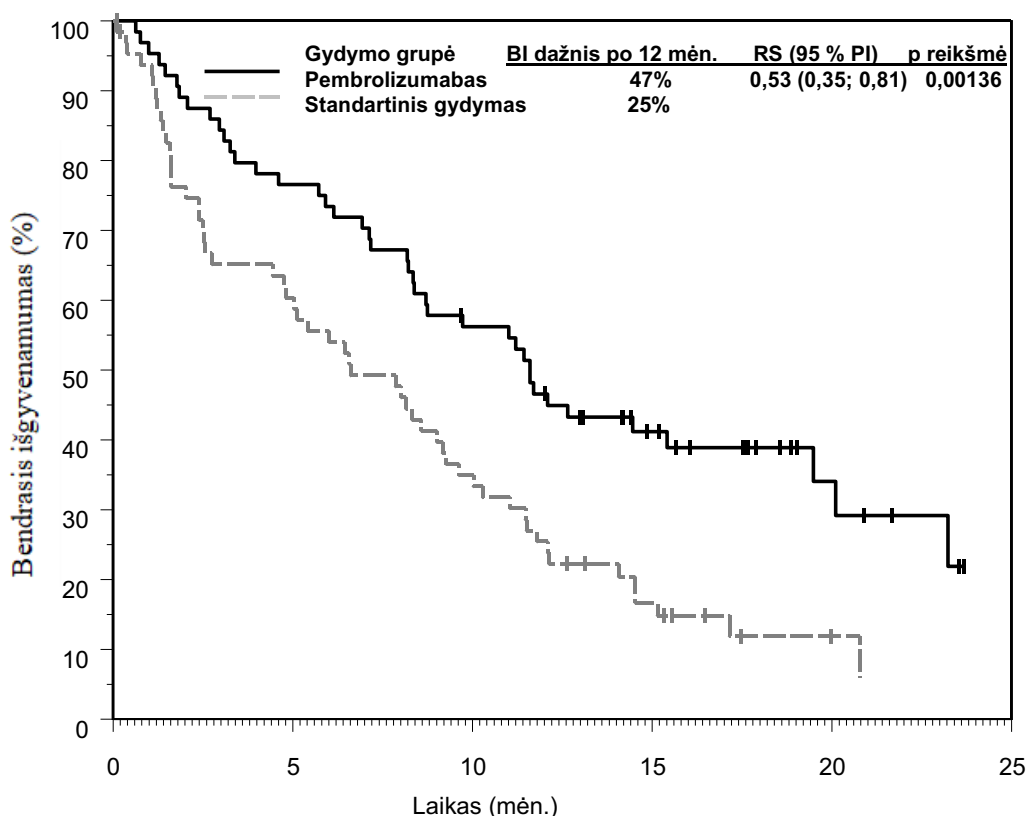
[§] Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

[¶] Remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu

[#] Remiantis pacientų duomenimis, kuriems geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškasis ar dalinis atsakas

^b Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais

25 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-040 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (TPS ≥ 50 %)



Pacientų su rizika skaičius

Pembrolizumabas:	64	49	35	19	7	1
Standartinis gydymas:	65	38	22	9	2	0

Inksty ląstelių karcinoma

KEYNOTE-426: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio su aksitinibu klininis tyrimas su ILK sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo derinio su aksitinibu veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-426 atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, veikliuoju preparatu kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo išplitusia ILK (kai ją sudarė šviesiosios ląstelės) sirgę pacientai, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navike ir nepriklausomai nuo Tarptautinio metastazavusios ILK duomenų bazės konsorciumo (angl. *International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC*) sudarytų rizikos grupių kategorijų. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal rizikos kategorijas (palanki, lyginant su vidutine ir lyginant su prasta prognoze) bei geografinį regioną (Šiaurės Amerika, lyginant su Vakarų Europa ir lyginant su visais likusiais pasaulio regionais).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš šių tiriamųjų grupių:

- vartojusiųjų 200 mg į veną leidžiamo pembrolizumabo dozę kas 3 savaites derinant su aksitinibu, kurio buvo skiriama po 5 mg dozę du kartus per parą per burną. Pacientams, kurie gerai toleravo po 5 mg aksitinibo dozę du kartus per parą 2 gydymo ciklus paeiliui (t. y., 6 savaites), ir kuriems nepasireiškė > 2-ojo laipsnio su gydymu aksitinibu susijusių nepageidaujamų reiškinių bei kurių kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas $\leq 150/90$ mm Hg ribose, buvo leidžiama didinti aksitinibo dozę iki po 7 mg du kartus per parą. Vadovaujantis tokiomis pat kriterijais buvo leidžiama didinti aksitinibo dozę iki po 10 mg du kartus per parą. Aksitinibo vartojimą buvo galima laikinai nutraukti arba jo dozę sumažinti iki po 3 mg du kartus per parą, o vėliau iki po 2 mg du kartus per parą, siekiant suvaldyti pasireiškusių toksinį poveikį;
- vartojusiųjų 50 mg sunitinibo dozę per burną vieną kartą per parą 4 savaites, o paskui 2 savaites neskiriant jokio gydymo.

Pembrolicumabo ir aksitinibo derinio buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, kuris buvo patvirtintas BICR arba tyrėjo, ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, o pembrolicumabo buvo leidžiama vartoti daugiausia 24 mėnesius. Pembrolicumabo ir aksitinibo derinio buvo leidžiama skirti ir po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu klinikinė paciento būklė buvo stabili ir, tyrėjo vertinimu, jam buvo stebima klinikinė nauda. Naviko vertinimas buvo atliekamas tyrimo pradžioje, po atsitiktinės atrankos praėjus 12 savaitių, vėliau kas 6 savaites iki 54-osios savaitės, o po to kas 12 savaitių.

Į tyrimą iš viso buvo įtrauktas 861 pacientas. Tiriamosios populiacijos duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 62 metai (diapazonas – nuo 26 iki 90 metų); 38 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 73 % buvo vyriškosios lyties; 79 % – baltodžiai, o 16 % – azijiečiai; 80 % pacientų funkcinė būklė pagal Karnofsky (angl. *Karnofsky Performance Score, KPS*) įvertinta 90-100 balų, o 20 % pacientų – 70-80 balų; pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos kategorijas buvo toks: 31 % palankios prognozės kategorija, 56 % – vidutinės prognozės ir 13 % – prastos prognozės kategorija.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus). Atlikus iš anksto numatytą tarpinę tyrimo duomenų analizę, buvo nustatyti statistiškai reikšmingai pagerėję BI rodmuo (RS 0,53; 95 % PI 0,38; 0,74; p reikšmė = 0,00005) ir IBLP rodmuo (RS 0,69; 95 % PI 0,56; 0,84; p reikšmė = 0,00012) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolicumabo derinio vartojusiųjų grupei, lyginant su vartojusiais sunitinibo. Svarbiausieji veiksmingumo rezultatai apibendrinti 33 lentelėje, o 26 pav. ir 27 pav. pateiktos BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės remiantis galutinės tyrimo analizės duomenimis, kai pacientų būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 37,7 mėnesio.

33 lentelė. KEYNOTE-426 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas + aksitinibas n = 432	Sunitinibas n = 429
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	193 (45 %)	225 (52 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3, 44,2)
Santykinė rizika* (95 % PI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p reikšmė†	0,00062	
IBLP‡		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	286 (66 %)	301 (70 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Santykinė rizika* (95 % PI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p reikšmė†	< 0,00001	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD§ % (95 % PI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Visiškas atsakas	10 %	3 %
Dalinis atsakas	50 %	36 %
p reikšmė¶	< 0,0001	
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Pacientų skaičius (%#), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 30 mėn.	87 (45 %)	29 (32 %)

* Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

† Nominalioji p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu

‡ Nustatytas BICR pagal RECIST 1.1

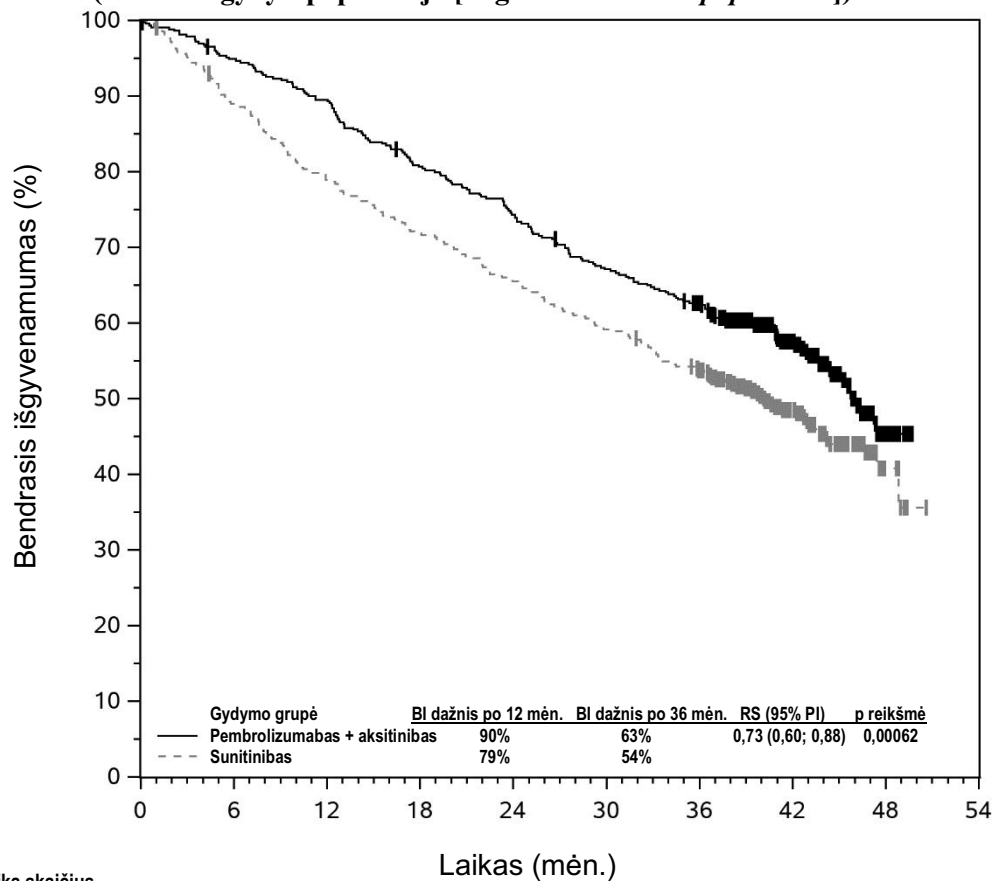
§ Remiantis pacientų su geriausiu objektyviu atsaku – patvirtintas visiškasis ar dalinis atsakas

¶ Nominalioji p reikšmė pagrįsta *Miettinen ir Nurminen* metodu, stratifikuojant pagal IMDC rizikos grupes ir geografinį regioną. Atlikus iš anksto numatytą OAD rodmens tarpinę duomenų analizę (pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 12,8 mėnesio), nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis OAD rodmuo pembrolizumabo derinio su aksitinibu vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiais sunitinibu, p reikšmė < 0,0001.

Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

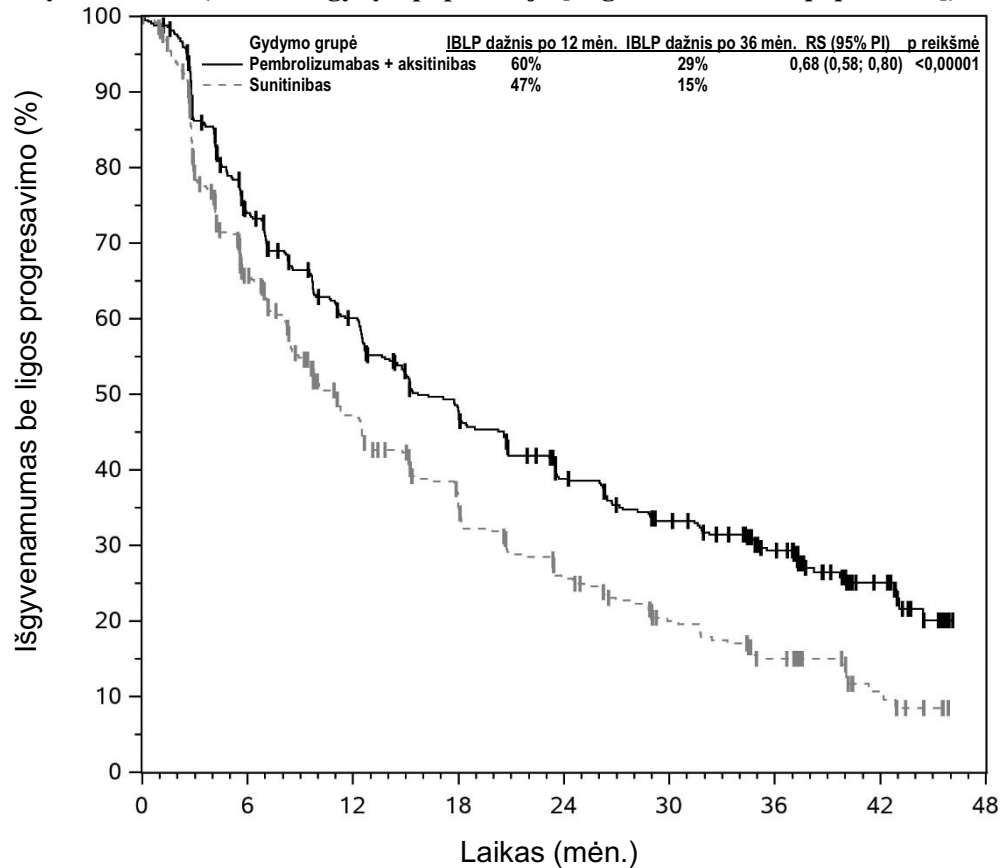
ND – nėra duomenų

26 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-426 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumabas + aksitinibas	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinibas	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

27 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-426 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumabas + aksitinibas	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitinibas	429	244	155	107	72	47	28	10	0

Buvo atlikta KEYNOTE-426 tyrimo pacientų pogrūpių analizė, kai šie pogrūpiai buvo tokie: pacientai su nustatyta PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo yra ≥ 1 [vartojusieji pembrolizumabo / aksitinibo derinį: n = 243 (56 %), lyginant su vartojusiaisiais sunitinibo: n = 254 (59 %)] ir kai CPS rodmuo yra < 1 [vartojusieji pembrolizumabo / aksitinibo derinį: n = 167 (39 %), lyginant su vartojusiaisiais sunitinibo: n = 158 (37 %)]. Teigiamas poveikis BI ir IBLP rodmenims buvo stebėtas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos būsenos.

KEYNOTE-426 tyrimas buvo nepakankamos galios, kad būtų galima įvertinti vaistinio preparato veiksmingumą atskiriems pacientų pogrūpiams.

34 lentelėje pateikiama veiksmingumo rezultatų, nustatytų atlikus galutinę BI rodmenų analizę (kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 37,7 mėnesio), santrauka pagal IMDC rizikos kategorijas.

34 lentelė. KEYNOTE-426 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai pagal IMDC rizikos kategorijas

Vertinamoji baigtis*	Pembrolizumabas + aksitinibas n = 432	Sunitinibas n = 429	Pembrolizumabas + aksitinibas, lyginant su sunitinibu
BI	12 mėn. trukmės BI dažnis, % (95 % PI)		BI RS (95 % PI)
Palanki	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Vidutinė	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Prasta	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
IBLP	Mediana, mėn. (95 % PI)		IBLP RS (95 % PI)
Palanki	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Vidutinė	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Prasta	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Patvirtintas OAD	% (95 % PI)		OAD skirtumas, % (95 % PI)
Palanki	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Vidutinė	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Prasta	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) palankios, vidutinės ir prastos prognozės grupėse pembrolizumabo ir aksitinibo derinio bei sunitinibo vartojusių pacientų tarpe buvo atitinkamai: 138 (32 %) ir 131 (31 %); 238 (55 %) ir 246 (57 %); 56 (13 %) ir 52 (12 %)

KEYNOTE-581 (CLEAR): kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio su lenvatinibu klinikinis tyrimas su ILK sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo derinio su lenvatinibu veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-581 (CLEAR) daugiacentrį, atvirąjį, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 1 069 pacientai, sirgę išplitusia ILK, kai ją sudarė šviesiosios ląstelės, įskaitant ir kitus histologinius požymius, tokius kaip sarkomatoidinė ir papilinė karcinoma. Šiems pacientams buvo skiriamas pirmos eilės gydymas. Į tyrimą pacientai buvo įtraukiami nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navike. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Šiaurės Amerika, lyginant su Vakarų Europa ir lyginant su visais likusiais pasaulio regionais) ir pagal Memorialinio Sloan Kettering vėžio centro (angl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC) prognostines grupes (palanki, lyginant su vidutine ir lyginant su prasta prognoze).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1:1) buvo priskirti vienai iš šių tiriamųjų grupių:

- vartojusiųjų 200 mg į veną leidžiamo pembrolizumabo dozę kas 3 savaites iki 24 mėnesių derinant su lenvatinibu, kurio buvo skiriama per burną po 20 mg kartą per parą;
- vartojusiųjų lenvatinibo per burną po 18 mg kartą per parą derinant su everolimuzu per burną po 5 mg kartą per parą;
- vartojusiųjų sunitinibo per burną po 50 mg kartą per parą 4 savaites, o paskui 2 savaites neskiriant jokio gydymo.

Gydymas buvo skiriamas iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba ligos progresavimo, nustatyto tyrėjo ir patvirtinto BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio buvo leidžiama skirti ir po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu klinikinė paciento būklė buvo stabili ir, tyrėjo vertinimu, jam buvo stebima klinikinė nauda. Pembrolizumabo vartojimas buvo tęsiamas daugiausia 24 mėnesius; tačiau gydymą lenvatinibu buvo galima tęsti ilgiau kaip 24 mėnesius. Naviko vertinimas buvo atliekamas tyrimo pradžioje ir vėliau kas 8 savaites.

Pradiniai tiriamosios populiacijos (355 pacientų pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio grupėje ir 357 pacientų sunitinibo grupėje) duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 62 metai (diapazonas – nuo 29 iki 88 metų), 41 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 74 % buvo vyriškosios lyties; 75 % - baltaodžiai, 21 % – azijiečiai, 1 % – juodaodžiai ir 2 % – kitų rasių; 17 % ir 83 % pacientų pradinis KPS įvertinimas buvo atitinkamai 70-80 balų ir 90-100 balų; pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos kategorijas buvo toks: 33 % palankios prognozės kategorija, 56 % – vidutinės prognozės ir 10 % – prastos prognozės kategorija, o pacientų pasiskirstymas pagal MSKCC prognostines grupes buvo toks: 27 % palankios prognozės kategorija, 64 % – vidutinės prognozės ir 9 % – prastos prognozės kategorija. Ligos metastazių nustatyta 99 % pacientų, o vietiškai išplitusi liga nustatyta 1 % pacientų. Dažniausios metastazių sritys buvo plaučiai (69 %), limfmazgiai (46 %) ir kaulai (26 %).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo IBLP rodmuo, nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir OAD. Tyrimo duomenimis, atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę, nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP (RS 0,39; 95 % PI 0,32; 0,49; p reikšmė < 0,0001), BI (RS 0,66; 95 % PI 0,49; 0,88; p reikšmė = 0,0049) ir OAD (71 %; [95 % PI 66; 76], lyginant su 36 %; [95 % PI 31; 41]; p reikšmė < 0,0001) rodmenų pagerėjimas pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas pembrolizumabo derinys su lenvatinibu, lyginant su vartojusiais sunitinibu. Šios duomenų analizės atlikimo metu pacientų išgyvenamumo stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 26,5 mėnesio, o gydymo pembrolizumabo ir lenvatinibo deriniu trukmės mediana 17,0 mėnesio. Pirminė BI rodmens analizė nebuvo koreguojama, atsižvelgiant į vėliau skirtus gydymo būdus.

KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimo veiksmingumo rezultatai, nustatyti atlikus pagal protokolą apibrėžtą galutinę duomenų analizę, kai pacientų stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 49,4 mėnesio, apibendrinti 35 lentelėje bei 28 ir 29 pav. IBLP rodmens rezultatai buvo panašūs visuose iš anksto apibrėžtuose pacientų pogrupiuose, tarp MSKCC prognostinių grupių ir tarp skirtingos PD-L1 raiškos navikuose grupių. Veiksmingumo rezultatai pagal MSKCC prognostines grupes apibendrinti 36 lentelėje.

35 lentelė. KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites ir lenvatinibas n = 355	Sunitinibas n = 357
IBLP*		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškiny, skaičius (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškiny, skaičius (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	53,7 (48,7; NP)	54,3 (40,9; NP)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p reikšmė [‡]	0,0424	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [§] % (95 % PI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Visiškas atsakas	18 %	5 %
Dalinis atsakas	53 %	32 %
p reikšmė [¶]	< 0,0001	
Atsako trukmė[#]		
Mediana, mėn. (diapazonas)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Į pagrindinę IBLP analizę buvo įtraukti koreguoti duomenys pagal naujai paskirtą gydymą nuo vėžio. IBLP rodmenų analizės rezultatai su koreguotais duomenimis pagal naujai paskirtą gydymą nuo vėžio ir su nekoreguotais duomenimis buvo panašūs

[†] Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

[‡] Nominalioji p reikšmė, dvikryptis intervalas, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[§] Atsakas: geriausias objektyvus atsakas – patvirtintas visiškasis ar dalinis atsakas

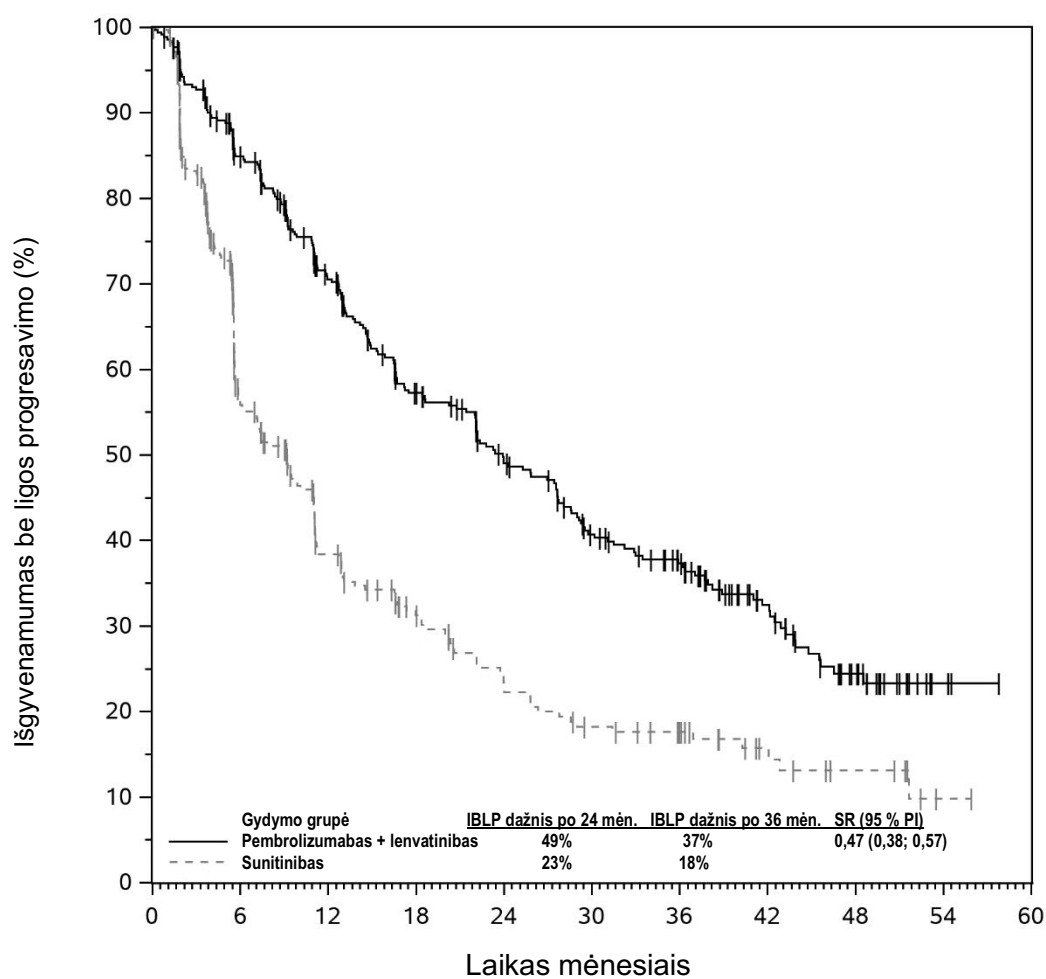
[¶] Nominalioji dvikryptė p reikšmė, nustatyta remiantis stratifikuotu *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testu. Atlikus iš anksto numatytą galutinę OAD rodmenų analizę (stebėjimo trukmės mediana 17,3 mėnesio), buvo nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis OAD rodmuo, lyginant pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio poveikį su sunitinibo poveikiu (šansų santykis: 3,84 [95 % PI: 2,81; 5,26], p reikšmė < 0,0001)

[#] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

NP – nepasiektas

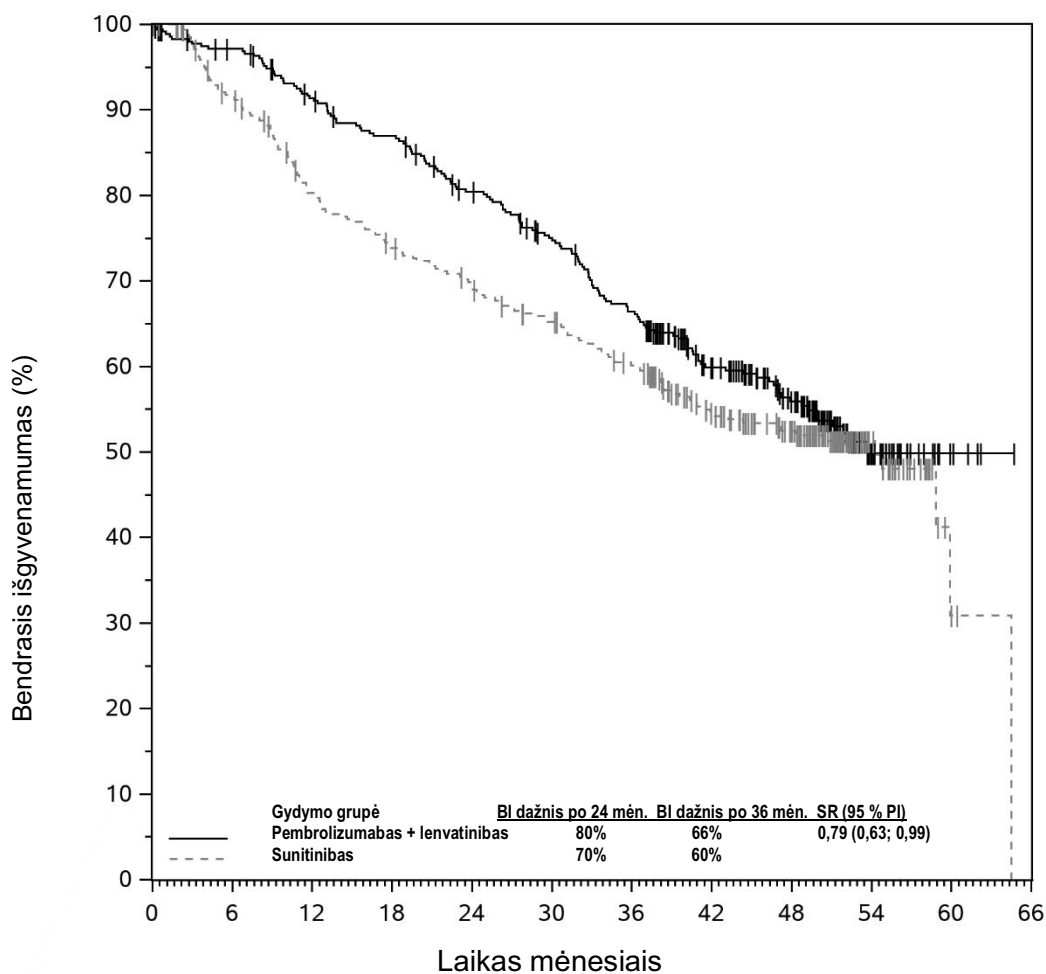
Galutinė BI rodmenų analizė nebuvo koreguojama, atsižvelgiant į vėliau skirtus gydymo nuo vėžio būdus, kai 195 iš 357 pacientų (54,6 %) sunitinibo vartojusiųjų grupėje ir 56 iš 355 pacientų (15,8 %) pembrolizumabo derinio su lenvatinibu vartojusiųjų grupėje vėliau buvo skirtas anti-PD-1/PD-L1 gydymas.

28 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimo metu



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Pembrolizumabas + lenvatinibas	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinibas	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

29 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimo metu



Pacientų su rizika skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumabas + lenvatinibas	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinibas	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimas nebuvo planuotas įvertinti veiksmingumą atskiruose pacientų pogrupiuose.

Pacientų pogrupių analizės buvo atliktos pagal MSKCC prognostines grupes. 36 lentelėje pateikti apibendrinti veiksmingumo duomenys pagal MSKCC prognostines grupes, nustatyti atlikus galutinę BI rodmens analizę, kai pacientų stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 49,4 mėnesio.

36 lentelė. KEYNOTE-581 (CLEAR) tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai pagal MSKCC prognostines grupes

	Pembrolizumabas + lenvatinibas (n = 355)		Sunitinibas (n = 357)		Pembrolizumabo + lenvatinibo poveikis, lyginant su sunitinibu
	Pacientų skaičius	Atvejų skaičius	Pacientų skaičius	Atvejų skaičius	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas BICR*					IBLP SR (95 % PI)
Palanki prognozė	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Vidutinė prognozė	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Prasta prognozė	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Bendras išgyvenamumas (BI)*					BI SR (95 % PI)
Palanki prognozė	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Vidutinė prognozė	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Prasta prognozė	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Stebėjimo trukmės mediana: 49,4 mėnesio (duomenų analizės data 2022 m. liepos 31 d.)

KEYNOTE-B61: atvirasis vienos šakos II fazės klinikinis tyrimas

Gauti papildomi duomenys iš atvirojo vienos šakos II fazės KEYNOTE-B61 klinikinio tyrimo, kurio metu pembrolizumabo (po 400 mg dozę kas 6 savaites) derinyje su lenvatinibu (20 mg vieną kartą per parą) buvo skiriama pirmos eilės gydymui išplitusia ar metastazavusia ILK sirgusiems pacientams, kai jiems buvo nustatyta nešviesių ląstelių histologinė naviko struktūra (n = 158), įskaitant 59 % papilinių, 18 % chromofobinių, 4 % translokuotų, 1 % medulinių, 13 % neklasifikuotų ir 6 % kitų ląstelių karcinoma. OAD rodmuo buvo 50,6 % (95 % PI: 42,6; 58,7), o atsako trukmės mediana buvo 19,5 mėnesio (95 % PI: 15,3; NP).

KEYNOTE-564: placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas vaistinio preparato skiriant adjuvantiniam gydymui rezekuotina ILK sergantiems pacientams

Pembrolizumabo veiksmingumas, jo skiriant adjuvantiniam gydymui ILK sergantiems pacientams, buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-564 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 994 pacientai, kai jiems buvo nustatyta padidėjusi vidutinė-didelė ar didelė ligos recidyvo rizika arba M1 ligos stadija be likutinės ligos (BLL). Vidutinės-didelės rizikos kategorija apėmė: pT2 su 4-ojo laipsnio ar sarkomatoidiniais požymiais; pT3, bet kurio laipsnio be metastazių limfmazgiuose (N0) ir be atokiųjų metastazių (M0). Didelės rizikos kategorija apėmė: pT4, bet kurio laipsnio N0 ir M0; bet kurio pT, bet kurio laipsnio su metastazėmis limfmazgiuose ir M0. M1 BLL kategorija apėmė pacientus, kuriems nustatyta metastazavusi liga, kuriems atlikta radikali pirminio naviko ir metastazių rezekcija. Pacientams likus ≥ 4 savaitėms iki atrankos į klinikinį tyrimą turėjo būti atlikta dalinė inkstų išsauganti arba radikali nefrektomija (M1 BLL grupės pacientams taip pat turėjo būti atlikta visiška solidinių izoliuotų metastazių minkštuosiuose audiniuose rezekcija), o operacinio pjūvio kraštuose neturėjo būti aptinkama naviko ląstelių. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. ILK (kuria sudarė šviesiosios ląstelės) sirgę pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vartoti 200 mg pembrolizumabo dozę kas 3 savaites (n = 496) arba placebo (n = 498); tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama ne ilgiau kaip 1 metus iki ligos recidyvo nustatymo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal metastazių buvimą (M0 ar M1 BLL), o M0 grupėje papildomai stratifikuojama pagal funkcinę būklę pagal ECOG skalę (0 ar 1) ir geografinį regioną (JAV ar ne JAV). Pradedant atsitiktinės atrankos laikotarpiu, vaizdinimo tyrimai pacientams buvo atliekami kas 12 savaičių per pirmuosius 2 metus, vėliau kas 16 savaičių 3-5-aisiais metais, o vėlesniais metais kas 24 savaites.

Įtrauktų 994 pacientų pradiniai duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 60 metų (diapazonas – nuo 25 iki 84 metų), 33 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 71 % buvo vyriškosios lyties; 85 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 balų, o 15 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 1 balu. Devyniasdešimt keturiems procentams pacientų nustatytas N0 rodmuo; 83 % pacientų nebuvo sarkomatoidinių požymių; 86 % pacientų – pT2 su 4-ojo laipsnio ar sarkomatoidiniais požymiais arba pT3; 8 % pacientų – pT4 ar metastazės limfmazgiuose; o 6 % pacientų nustatyta M1 BLL. Pradinės ligos ypatybės ir demografiniai pacientų duomenys pembrolizumabo ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo iš esmės panašūs.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumo be ligos nustatymo (IBLN) rodmuo. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo BI rodmuo. Iš anksto numatytos tarpinės tyrimo duomenų analizės atlikimo metu, kai pacientų stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 23,9 mėnesio, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLN rodmens pagerėjimas (RS 0,68; 95 % PI 0,53; 0,87; p reikšmė = 0,0010) pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas pembrolizumabas, lyginant su vartojusiais placebo. Atnaujinti veiksmingumo rezultatai, kai pacientų stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 29,7 mėnesio, apibendrinti 37 lentelėje ir 30 pav.

37 lentelė. KEYNOTE-564 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

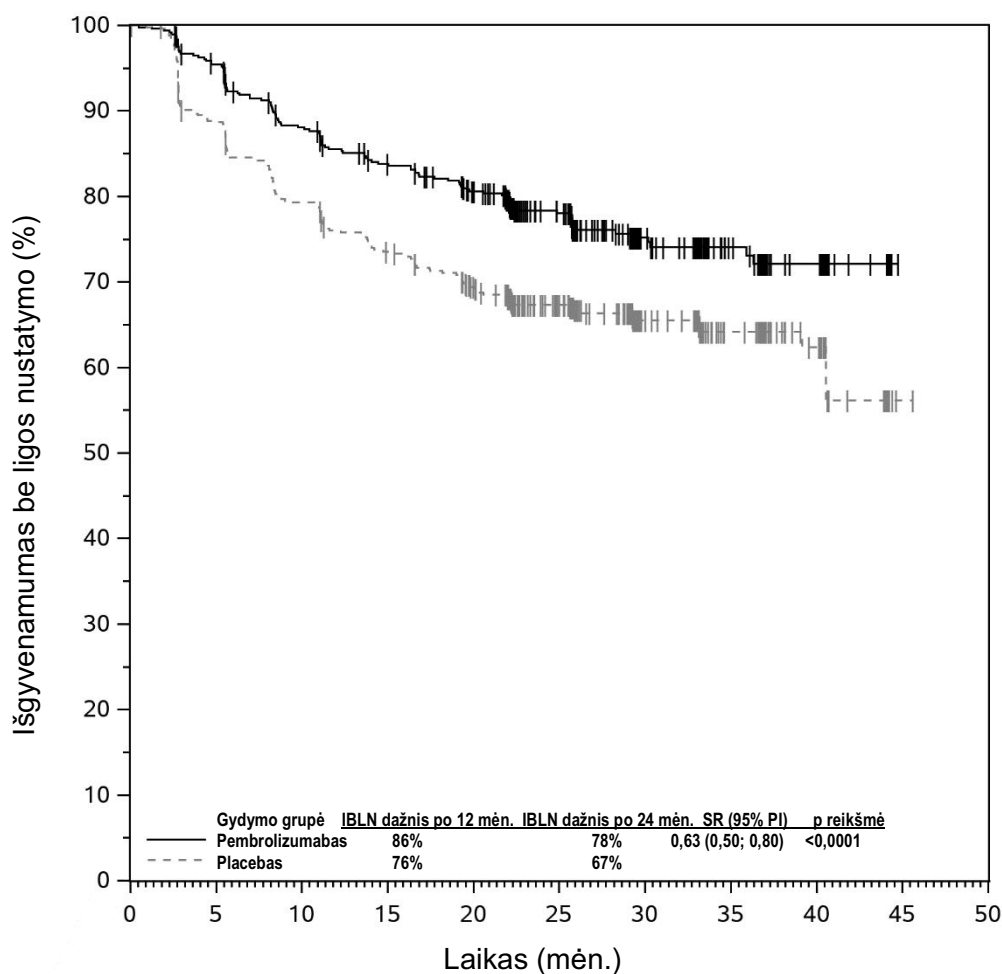
Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites n = 496	Placebas n = 498
IBLN		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	114 (23 %)	169 (34 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	NP	NP
Santykinė rizika* (95 % PI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p reikšmė [†]	< 0,0001	

* Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu

[†] Nominalioji p reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

NP – nepasiektas

30 pav. Išgyvenamumo be ligos nustatymo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-564 tyrimo metu (ketinimo gydyti [ITT] populiacija)



Pacientų su rizika skaičius											
Pembrolizumabas	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Placebas	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

Atnaujintos duomenų analizės metu nustatyta IBLN rodmens santykinė rizika (95 % PI) buvo tokia: 0,68 (0,52; 0,89) pacientų pogrupyje, kuriems buvo M0 ir vidutinė-didelė ligos recidyvo rizika, 0,60 (0,33; 1,10) pacientų pogrupyje, kuriems buvo M0 ir didelė ligos recidyvo rizika, bei 0,28 (0,12; 0,66) pacientų pogrupyje, kuriems buvo M1 BLL. BI rodmens duomenys dar buvo nebrandūs, kai buvo nustatyti 23 mirties atvejai tarp 496 pacientų pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje ir 43 mirtys tarp 498 pacientų placebo grupėje.

MSI-H ar dMMR teigiamas vėžys

Storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

KEYNOTE-177: kontroliuojamas klinikinis tyrimas su metastazavusiu STŽV su MSI-H ar dMMR rodmeniu sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-177 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, veikliuojų preparatu kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti metastazavusiu STŽV su MSI-H ar dMMR rodmeniu sirgę pacientai. MSI ar MMR (klaidingai suporuotų nukleotidų DNR pažaidų taisymo sistemos (angl. *mismatch repair*)) rodmens navikuose buvo nustatyti vietinėje laboratorijoje atitinkamai naudojant polimerazinės grandininės reakcijos (PGR) arba IHC metodą. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų.

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg į veną leidžiamo pembrolizumabo dozę kas 3 savaites arba tyrėjo parinktą vieną iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų, leidžiamų į veną kas 2 savaites:

- mFOLFOX6 (oksaliplatina, leukovorinas ir FU) ar mFOLFOX6 derinant su arba bevacizumabu, arba cetuksimabu: oksaliplatinos po 85 mg/m², leukovorino po 400 mg/m² (arba levoleukovorino po 200 mg/m²) ir FU po 400 mg/m², leidžiant boliusu 1-ąją dieną, vėliau FU 2 400 mg/m² dozę leidžiant per 46-48 valandas. Bevacizumabo po 5 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant 1-ąją dieną arba leidžiant cetuksimabo 400 mg/m² dozės pirmąją infuziją, o vėliau po 250 mg/m² kas savaitę.
- FOLFIRI (irinotekanas, leukovorinas ir FU) ar FOLFIRI derinant su arba bevacizumabu, arba cetuksimabu: irinotekano po 180 mg/m², leukovorino po 400 mg/m² (arba levoleukovorino po 200 mg/m²) ir FU po 400 mg/m², leidžiant boliusu 1-ąją dieną, vėliau FU 2 400 mg/m² dozę leidžiant per 46-48 valandas. Bevacizumabo po 5 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant 1-ąją dieną arba leidžiant cetuksimabo 400 mg/m² dozės pirmąją infuziją, o vėliau po 250 mg/m² kas savaitę.

Pembrolizumabo buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ir tyrėjo nustatyto ligos progresavimo nustatymo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pacientams, kuriems nebuvo nustatyta ligos progresavimo, pembrolizumabo buvo galima skirti iki 24 mėnesių. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites. Pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta chemoterapija, pasireiškus ligos progresavimui buvo siūlomas gydymas pembrolizumabu.

Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 307 pacientai, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo vartojusiųjų (n = 153) arba chemoterapijos (n = 154) grupėms. Šių pacientų pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 63 metai (diapazonas – nuo 24 iki 93 metų), 47 % buvo 65 metų ar vyresni; 50 % buvo vyriškosios lyties; 75 % – baltaodžiai, o 16 % – azijiečiai; 52 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 48 % – 1 balas. Mutacijų rodmenys buvo tokie: 25 % BRAF V600E, o 24 % KRAS/NRAS. Iš 143 pacientų, kuriems skirta chemoterapija, 56 % buvo skirta mFOLFOX6 schema derinant su bevacizumabu ar cetuksimabu arba be jų, o 44 % buvo skirta FOLFIRI schema derinant su bevacizumabu ar cetuksimabu arba be jų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP rodmuo (nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus) ir BI rodmuo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys. Tyrimo metu atlikus iš anksto apibrėžtą galutinę IBLP rodmens analizę buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP rodmens pagerėjimas (RS 0,60; 95 % PI 0,45; 0,80; p reikšmė = 0,0002) atsitiktine tvarka į pembrolizumabo vartojusiųjų grupę atrinktiems pacientams, lyginant su chemoterapijos grupe. Nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pembrolizumabo ir chemoterapijos grupių, atlikus galutinę BI rodmens analizę, kai 60 % pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta chemoterapija, vėliau gydymas buvo pakeistas į anti-PD-1/PD-L1 vaistinius preparatus, įskaitant pembrolizumabą. 38 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai, o 31 pav. ir 32 pav. pateiktos galutinės analizės metu atnaujintų IBLP ir BI rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės, kai pacientų būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 38,1 mėnesio (diapazonas – nuo 0,2 mėnesio iki 58,7 mėnesio).

38 lentelė. KEYNOTE-177 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas po 200 mg kas 3 savaites n = 153	Chemoterapija n = 154
IBLP*		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	86 (56 %)	117 (76 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p reikšmė [‡]	0,0001	
BI[§]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	62 (41 %)	78 (51 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	NP (49,2; NP)	36,7 (27,6; NP)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p reikšmė [§]	0,0359	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD % (95 % PI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Visiškas atsakas	13 %	4 %
Dalinis atsakas	32 %	29 %
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	NP (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 24 mėn. [¶]	84 %	34 %

* Apimant papildomą 12 mėnesių trukmės būklės stebėjimą po to, kai buvo atlikta iš anksto apibrėžta galutinė IBLP rodmenų analizė

[†] Remiantis *Cox* regresijos modeliu

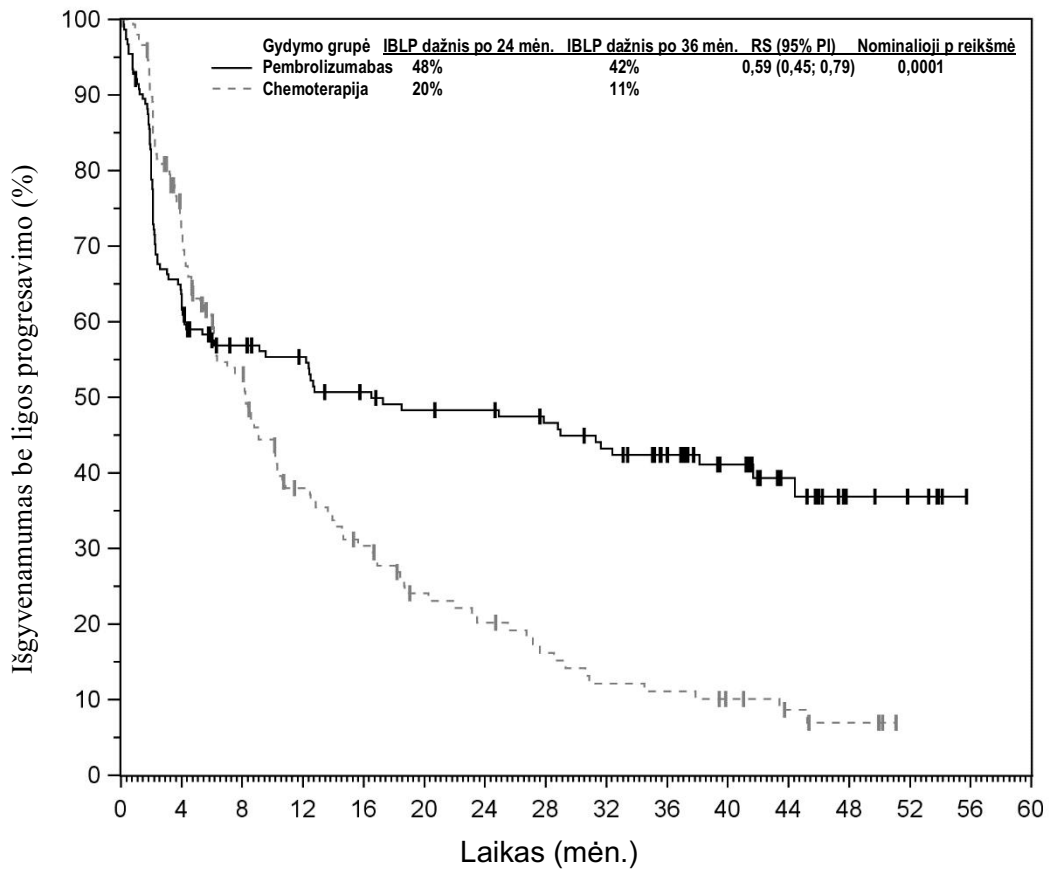
[‡] p reikšmė yra nominalioji

[§] Statistiškai nereikšminga koregavus pagal daugelį kitų faktorių

[¶] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

NP – nepasiektas

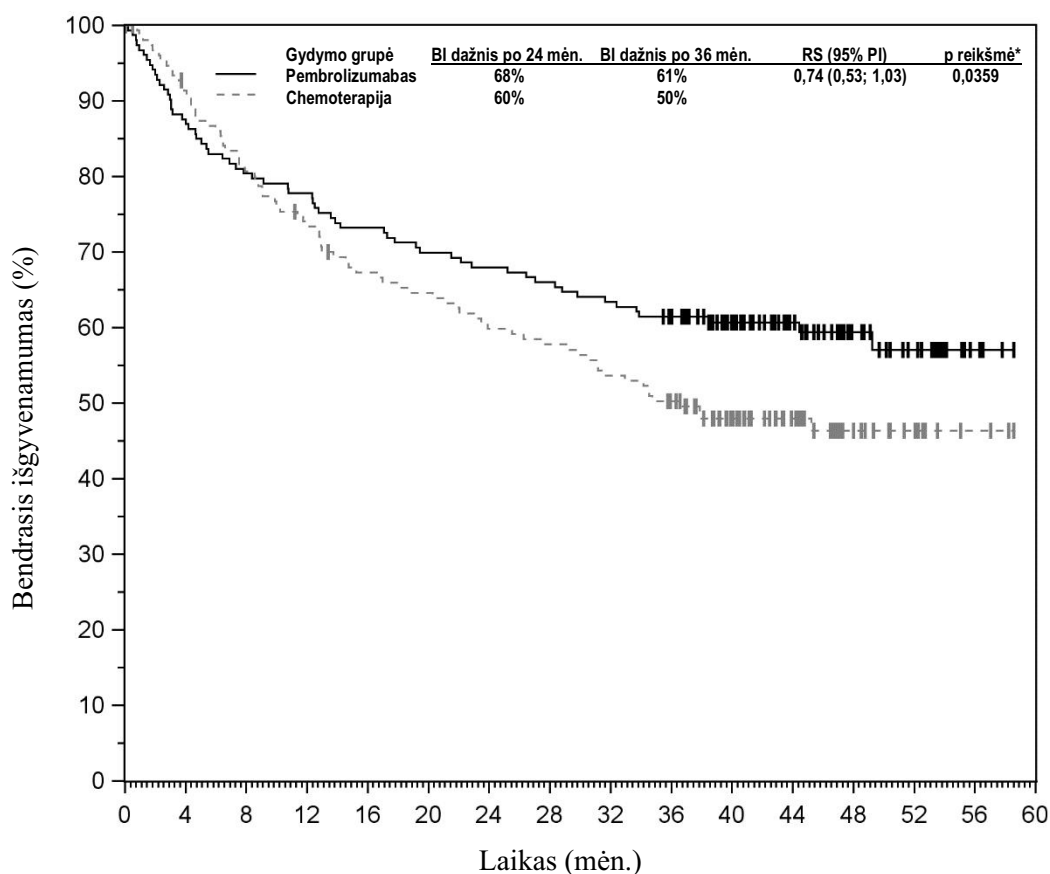
31 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-177 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

Pembrolizumabas	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Chemoterapija	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

32 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-177 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

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

* Statistiškai nereikšminga koregavus pagal daugelį kitų faktorių.

KEYNOTE-164: atvirasis klinikinis tyrimas su nerezekuotinu ar metastazavusiu MSI-H ar dMMR teigiamu STŽV sergančiais pacientais, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-164 daugiacentrį, ne atsitiktinių imčių, atvirąjį, kelių kohortų, II fazės tyrimą, kuriame dalyvavo nerezekuotinu ar metastazavusiu MSI-H ar dMMR teigiamu STŽV sirgę pacientai, kai liga progresavo po anksčiau skirto gydymo vaistinių preparatų deriniu su fluoropirimidinu bei irinotekanu ir (arba) oksaliplatina.

Pacientams buvo skiriama pembrolizumabo po 200 mg dozę kas 3 savaites iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba ligos progresavimo nustatymo. Kliniškai stabiliems pacientams, kuriems iš pradžių buvo nustatyta ligos progresavimo požymių, buvo leidžiama toliau skirti gydymą, kol būdavo patvirtinamas ligos progresavimas. Pacientams, kuriems nebuvo nustatyta ligos progresavimo, pembrolizumabo buvo galima skirti iki 24 mėnesių (iki 35 ciklų). Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites.

124 pacientų, kurie buvo įtraukti į KEYNOTE-164 tyrimą, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 56 metai (35 % buvo 65 metų ar vyresni); 56 % buvo vyriškosios lyties; 68 % – baltaodžiai, o 27 % – azijiečiai; 41 % ir 59 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo atitinkamai 0 balų ir 1 balas. Dvylikai procentų pacientų buvo nustatyta BRAF mutacijų, o 36 % – RAS mutacijų; 39 % ir 34 % pacientų nebuvo aiškiai nustatyta atitinkamai BRAF ir RAS mutacijų. Devyniasdešimt septyniems procentams pacientų buvo nustatyta M1 stadijos liga, o 3 % – M0 stadijos liga (vietiškai išplitusi, nerezekuotina). Septyniiasdešimt šešiams procentams pacientų anksčiau buvo skirtas 2 ar daugiau eilių gydymas.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD rodmuo, nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmės, IBLP ir BI rodmenys. Pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 37,3 mėnesio (diapazonas – nuo 0,1 iki 65,2 mėnesio). Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 39 lentelėje.

39 lentelė. KEYNOTE-164 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	n = 124
Objektyvaus atsako dažnis*	
OAD % (95 % PI)	34 % (25,6; 42,9)
Visiškas atsakas	10 %
Dalinis atsakas	24 %
Atsako trukmė*	
Mediana, mėn. (diapazonas)	NP (4,4; 58,5+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 36 mėn. [#]	92 %

* Remiantis pacientais, kuriems geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškai arba dalinis atsakas

Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

+ Reiškia, kad nebuvo nustatyta ligos progresavimo, kai paskutinį kartą buvo įvertinta ligos būklė

NP – nepasiektas

Objektyvus atsakas buvo stebimas nepriklausomai nuo BRAF ar RAS mutacijų nustatymo.

Kitoks nei storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

KEYNOTE-158: atvirasis klinikinis tyrimas su nerezekuotinu ar metastazavusiu MSI-H ar dMMR teigiamu endometriumo, skrandžio, plonųjų žarnų ar tulžies lataų vėžiu sergančiais pacientais, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo veiksmingumas buvo tiriamas 355 pacientams, kuriems buvo nustatytas nerezekuotinas ar metastazavęs, MSI-H ar dMMR teigiamas, kitoks nei STŽV solidinis navikas (įskaitant endometriumo, skrandžio, plonųjų žarnų ir tulžies lataų vėžiu sergančius pacientus). Šie pacientai buvo įtraukti į daugiacentrį, ne atsitiktinių imčių, atvirąjį, II fazės tyrimą (KEYNOTE-158). MSI ar MMR rodmenys navikuose buvo nustatyti prospektyviai naudojant atitinkamai PGR arba IHC tyrimų metodus.

Pacientams buvo skiriama pembrolizumabo po 200 mg dozę kas 3 savaites iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba ligos progresavimo nustatymo. Kliniškai stabiliems pacientams, kuriems iš pradžių buvo nustatyta ligos progresavimo požymių, buvo leidžiama toliau skirti gydymą, kol būdavo patvirtinamas ligos progresavimas. Pacientams, kuriems nebuvo nustatyta ligos progresavimo, pembrolizumabo buvo galima skirti iki 24 mėnesių (iki 35 ciklų). Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites pirmaisiais tyrimo metais, o vėliau kas 12 savaičių.

83 pacienčių, kurios sirgo endometriumo vėžiu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 64 metai (diapazonas – nuo 42 iki 86 metų), 46 % buvo 65 metų ar vyresnės; 84 % buvo baltaodės, 6 % – azijietės, o 4 % – juodaodės; funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 balų (46 %) ir 1 balu (54 %). Devyniasdešimt aštuoniems procentams pacienčių buvo nustatyta M1 stadijos liga, o 2 % – M0 stadijos liga. Keturiasdešimt septyniems procentams pacienčių anksčiau buvo skirtas 2 ar daugiau eilių gydymas.

51 įtrauktas pacientas sirgo skrandžio vėžiu; šių pacientų pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 67 metai (diapazonas – nuo 41 iki 89 metų); 57 % buvo 65 metų ar vyresni; 65 % buvo vyriškosios lyties, 63 % – baltaodžiai, o 28 % – azijiečiai; funkcinė būklė pagal ECOG skalę

buvo įvertinta 0 balų (45 %) ir 1 balu (55 %). Visiems pacientams buvo nustatyta M1 stadijos liga. Keturiasdešimt penkiems procentams pacientų anksčiau buvo skirtas 2 ar daugiau eilių gydymas.

27 pacientų, kurie sirgo plonųjų žarnų vėžiu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 58 metai (diapazonas – nuo 21 iki 77 metų); 33 % buvo 65 metų ar vyresni; 63 % buvo vyriškosios lyties, 81 % – baltaodžiai, o 11 % – azijiečiai; funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 balų (56 %) ir 1 balu (44 %). Devyniasdešimt šešiams procentams pacientų buvo nustatyta M1 stadijos liga, o 4 % – M0 stadijos liga. Trisdešimt septyniems procentams pacientų anksčiau buvo skirtas 2 ar daugiau eilių gydymas. Visiems pacientams histologiniais naviko tyrimais buvo nustatyta adenokarcinoma.

22 pacientų, kurie sirgo tulžies latakų vėžiu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (diapazonas – nuo 40 iki 77 metų); 41 % buvo 65 metų ar vyresni; 73 % buvo vyriškosios lyties, 91 % – baltaodžiai, o 9 % – azijiečiai; funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 balų (45 %) ir 1 balu (55 %); 82 % pacientų buvo nustatyta M1 stadijos liga, o 18 % – M0 stadijos liga. Keturiasdešimt vienam procentui pacientų anksčiau buvo skirtas 2 ar daugiau eilių gydymas.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD rodmuo, nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmės, IBLP ir BI rodmenys. Pacientų būklės stebėjimo trukmės medianos buvo tokios: 21,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1,5 iki 64,0 mėnesio) sergančiosioms endometriumo vėžiu, 13,9 mėnesio (diapazonas – nuo 1,1 iki 66,9 mėnesio) sergantiesiems skrandžio vėžiu, 29,1 mėnesio (diapazonas – nuo 4,2 iki 67,7 mėnesio) sergantiesiems plonųjų žarnų vėžiu ir 19,4 mėnesio (diapazonas – nuo 1,1 iki 60,8 mėnesio) sergantiesiems tulžies latakų vėžiu. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 40 lentelėje.

40 lentelė. KEYNOTE-158 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	Endometriumo n = 83	Skrandžio n = 51	Plonųjų žarnų n = 27	Tulžies latakų n = 22
Objektyvaus atsako dažnis*				
OAD % (95 % PI)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
Visiškas atsakas	16 %	14 %	15 %	14 %
Dalinis atsakas	35 %	24 %	41 %	27 %
Atsako trukmė*				
Mediana, mėn. (diapazonas)	NP (2,9; 60,4+)	NP (6,2; 63,0+)	NP (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 12 mėn.#	85 %	90 %	93 %	89 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 36 mėn.#	60 %	81 %	73 %	42 %

* Remiantis pacientais, kuriems geriausias objektyvus atsakas buvo patvirtintas visiškasis arba dalinis atsakas

Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

+ Reiškia, kad nebuvo nustatyta ligos progresavimo, kai paskutinį kartą buvo įvertinta ligos būklė

NP – nepasiektas

Stemplės karcinoma

KEYNOTE-590: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su stemplės karcinoma sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo derinio su chemoterapija veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-590 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo vietškai išplitusia nerezekuotina ar metastazavusia stemplės karcinoma arba gastroezofaginės jungties (GEJ) karcinoma (I tipo pagal *Siewert* klasifikaciją) sirgę pacientai. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų, o taip pat tie, kuriems nustatyta HER2 teigiama gastroezofaginės jungties adenokarcinoma. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal histologinę naviko struktūrą (plokščialąstelinė karcinoma, lyginant su adenokarcinoma), geografinį regioną (Azija, lyginant su kitais regionais) bei funkcinę būklę pagal ECOG (0 balų, lyginant su 1 balu).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš šių tiriamųjų grupių:

- vartojusiųjų 200 mg pembrolizumabo dozę 1-ąją kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dieną derinant su cisplatinos 80 mg/m² doze į veną (1-ąją kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dieną; skiriant iki šešių ciklų) ir 5-FU 800 mg/m² doze į veną per parą (skiriant nuo 1-osios iki 5-osios kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dienos arba vadovaujantis vietiniais 5-FU skyrimo standartais);
- vartojusiųjų placebo 1-ąją kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dieną derinant su cisplatinos 80 mg/m² doze į veną (1-ąją kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dieną; skiriant iki šešių ciklų) ir 5-FU 800 mg/m² doze į veną per parą (skiriant nuo 1-osios iki 5-osios kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dienos arba vadovaujantis vietiniais 5-FU skyrimo standartais).

Pembrolizumabo ar chemoterapijos buvo skiriama iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba iki ligos progresavimo, arba daugiausia 24 mėnesius. Pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo vartojusiųjų grupei, tiriamojo vaistinio preparato buvo leidžiama skirti ir po pirmojo pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu klinikinė paciento būklė buvo stabili, iki kol pirmieji radiologiniais tyrimo metodais nustatyti ligos progresavimo požymiai buvo patvirtinami kartotiniaus tyrimais, atliktais praėjus bent 4 savaitėms. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 9 savaites.

Tarp 749 pacientų, kurie buvo įtraukti į KEYNOTE-590 tyrimą, 383 pacientams (51 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 10 , remiantis atlikto PD-L1 *IHC 22C3 pharmDxTM Kit* tyrimo rezultatais. Pradiniai šių 383 pacientų duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 63 metai (diapazonas – nuo 28 iki 89 metų), 41 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 82 % buvo vyriškosios lyties; 34 % buvo baltaodžiai, o 56 % – azijiečiai; 43 % ir 57 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta atitinkamai 0 ir 1 balu. Devyniasdešimt trims procentams pacientų liga buvo M1 stadijos. Septyniasdešimt penkiems procentams pacientų naviko histologinė struktūra nustatyta kaip plokščialąstelinė karcinoma, o 25 % – kaip adenokarcinoma.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys, įvertinti tyrėjų pagal RECIST 1.1 kriterijus, kai nustatyta plokščialąstelinė histologinė struktūra, CPS rodmuo ≥ 10 , o taip pat visiems pacientams. Tyrimo duomenimis buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI ir IBLP rodmenų pagerėjimas visose iš anksto apibrėžtose tiriamosiose populiacijose. Visų pacientų tarpe, kuriems atsitiktine tvarka paskirta vartoti pembrolizumabo derinio su chemoterapija, lyginant su vien chemoterapijos poveikiu, BI rodmenys RS buvo 0,73 (95 % PI 0,62-0,86), o IBLP rodmenys RS buvo 0,65 (95 % PI 0,55-0,76). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys, įvertinti tyrėjų pagal RECIST 1.1 kriterijus. Svarbiausieji KEYNOTE-590 tyrimo veiksmingumo rezultatai, nustatyti iš anksto apibrėžtos duomenų analizės metu pacientams, kurių navikai ekspresuoja PD-L1, kai CPS rodmuo yra ≥ 10 ir kai stebėjimo trukmės mediana buvo 13,5 mėnesio (diapazonas – nuo 0,5 iki 32,7 mėnesio), apibendrinti 41 lentelėje. BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos 33 pav. ir 34 pav.

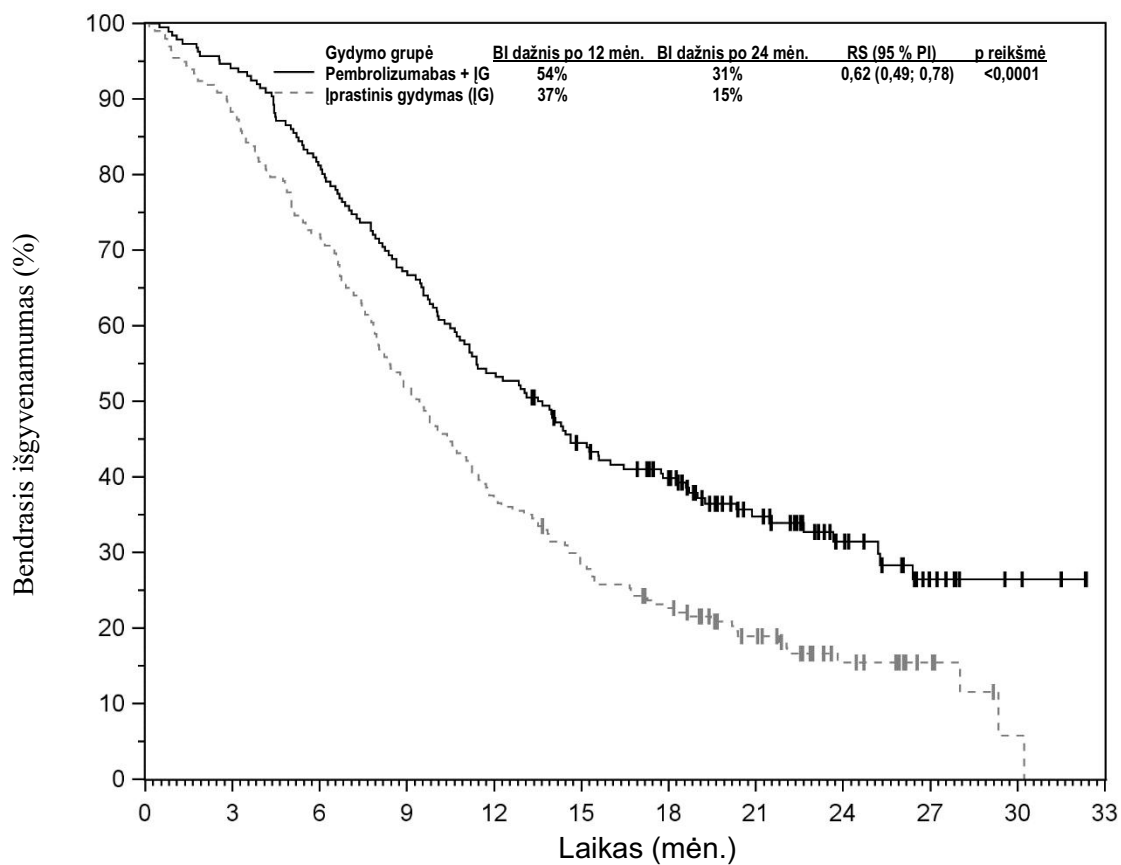
41 lentelė. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-590 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 10)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas chemoterapija su cisplatinos preparatais 5-FU n = 186	Įprastinis gydymas* n=197
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Mediana, mėn. [†] (95 % PI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Rizikos santykis [‡] (95 % PI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p reikšmė [§]	< 0,0001	
IBLP[¶]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Mediana, mėn. [†] (95 % PI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Rizikos santykis [‡] (95 % PI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p reikšmė [§]	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis[¶]		
OAD [§] % (95 % PI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Visiškas atsakas	5,9 %	2,5 %
Dalinis atsakas	45,2 %	24,4 %
p reikšmė [#]	< 0,0001	
Atsako trukmė^{¶,p}		
Mediana, mėn. (diapazonas)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 6 mėn. [†]	80,2 %	47,7 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 12 mėn. [†]	43,7 %	23,2 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 18 mėn. [†]	33,4 %	10,4 %

- * Cisplatina ir 5-FU
[†] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*
[‡] Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu
[§] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta *log-rank* testu, stratifikuojant pagal geografinį regioną (Azija, lyginant su kitais pasaulio regionais), naviko histologinę struktūrą (adenokarcinoma, lyginant su plokščialąsteline karcinoma) ir funkcinę būklę pagal ECOG (0 balų, lyginant su 1 balu)
[¶] Nustatytas tyrėjo pagal RECIST 1.1
[#] Vienakryptė p reikšmė atliekant testą. H0: skirtumas % = 0, lyginant su H1: skirtumas % > 0
^p Geriausiasis objektyvus atsakas yra patvirtintas visiškas atsakas arba dalinis atsakas

Į KEYNOTE-590 tyrimą buvo įtraukti iš viso 32 pacientai, kurių amžius buvo \geq 75 metų, kurių navikai ekspresavo PD-L1, kai CPS rodmuo \geq 10 (18 pacientų priskirta pembrolizumabo derinio vartojusiųjų grupei, o 14 pacientų – palyginamajai grupei). Duomenų apie pembrolizumabo derinio su chemoterapija veiksmingumą šiai pacientų populiacijai yra pernelyg maži.

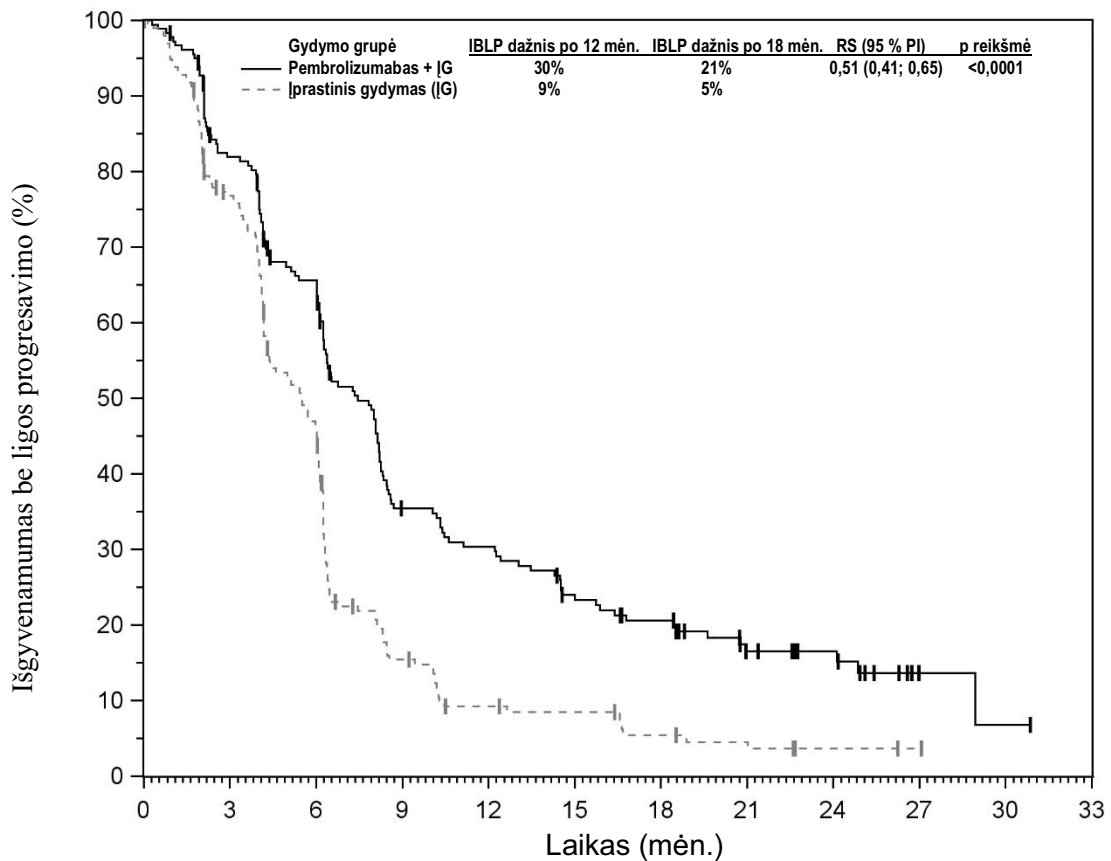
33 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-590 tyrimo metu, kai nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 10)



Pacientų su rizika skaičius

Pembrolizumabas + IG	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
IG	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

34 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-590 tyrimo metu, kai nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 10)



Pacientų su rizika skaičius

Pembrolizumabas + IG	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
IG	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

Trigubai neigiamas krūties vėžys

KEYNOTE-522: kontroliuojamas neoadjuvantinio ir adjuvantinio gydymo klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvos stadijos trigubai neigiamu krūties vėžiu, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika

Pembrolizumabo derinio su chemoterapija veiksmingumas skiriant neoadjuvantiniam gydymui ir vėliau tęsiant monoterapiją kaip adjuvantinį gydymą po chirurginės operacijos buvo tiriamas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuojamą tyrimą KEYNOTE-522. Jei buvo reikalinga, prieš adjuvantinį gydymą pembrolizumabu ar placebo arba kartu su šiuo gydymu pacientams buvo skiriama adjuvantinė radioterapija. Svarbiausi įtraukimo į šį tyrimą kriterijai buvo vietiškai išplitęs, uždegiminis arba ankstyvos stadijos TNKV, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika (naviko skersmuo > 1 cm, bet ≤ 2 cm, su nustatytomis metastazėmis limfmazgiuose arba naviko skersmuo > 2 cm, nepaisant metastazių limfmazgiuose buvimo), nepaisant naviko PD-L1 raiškos. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvi autoimuninė liga, kuriai gydyti per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei tie, kuriems buvo nustatyta medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal metastazių limfmazgiuose buvimą (metastazių yra arba nėra), naviko dydį (T1/T2 arba T3/T4) bei karboplatinos pasirinkimą (dozuojant kas 3 savaites arba kas savaitę). Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo priskirti vienai iš toliau nurodytų grupių, ir jiems buvo skiriama pembrolizumabo arba placebo infuzijos į veną būdu.

- Keturi ciklai neoadjuvantinio pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites arba placebo 1-4-ojo gydymo ciklą 1-ąją dieną derinant su:
 - karboplatinės doze
 - AUC 5 mg/ml/min. kas 3 savaites 1-4-ojo gydymo ciklą 1-ąją dieną **arba** AUC 1,5 mg/ml/min. kas savaitę 1-4-ojo gydymo ciklą 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis **ir**
 - paklitakselio 80 mg/m² doze kas savaitę 1-4-ojo gydymo ciklą 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis.
- Vėliau skirti keturi papildomi ciklai neoadjuvantinio gydymo pembrolizumabu po 200 mg kas 3 savaites arba placebo 5-8-ojo gydymo ciklą 1-ąją dieną derinant su:
 - doksorubicino 60 mg/m² doze **arba** epirubicino 90 mg/m² doze kas 3 savaites 5-8-ojo gydymo ciklą 1-ąją dieną **ir**
 - ciklofosfamido 600 mg/m² doze kas 3 savaites 5-8-ojo gydymo ciklą 1-ąją dieną.
- Po chirurginės operacijos buvo skirti 9 ciklai adjuvantinio gydymo pembrolizumabu po 200 mg kas 3 savaites arba placebo.

Pembrolizumabo arba placebo buvo skiriama iki numatyto gydymo pabaigos (17 ciklą), ligos progresavimo nustatymo, dėl kurio nebuvo galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, ligos recidyvo adjuvantinio gydymo laikotarpiu arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

Į tyrimą atsitiktinės atrankos būdu buvo įtraukti iš viso 1 174 pacientai. Tyrimo populiacijos duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 49 metai (diapazonas – nuo 22 iki 80 metų); 11 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 99,9 % buvo moterys; 64 % buvo baltodžiai; 20 % – azijiečiai, 5 % – juodaodžiai, o 2 % – Amerikos indėnų ar Aliaskos kilmės; pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 balų (87 %) ir 1 balu (13 %); 56 % buvo moterys iki menopauzės, o 44 % buvo moterys po menopauzės; 7 % pacientų pirminis navikas buvo T1 stadijos, 68 % – T2, 19 % – T3, o 7 % – T4 stadijos; 49 % pacientų ligos išplitimo į limfmazgius stadija buvo 0 (N0), 40 % – N1, 11 % – N2, o 0,2 % – N3 stadijos; 1,4 % pacientų nustatytas uždegiminis krūties vėžys; 75 % pacientų nustatytas bendrosios II stadijos vėžys, o 25 % – III stadijos vėžys.

Pagrindinė dviejų dalių veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo patologijos visiško atsako (pVA) dažnis ir išgyvenamumo be reiškinų (IBR) rodmuo. pVA buvo apibrėžiamas kaip invazinio vėžio krūtyje ir limfmazgiuose nebuvimas (ypT0/Tis ypN0), o šį rodmenį įvertino koduotas tyrimo centro gydytojas patologas po radikalių chirurginių operacijų. IBR rodmuo buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo bet kurio iš toliau nurodytų reiškinų pasireiškimo: ligos progresavimo, dėl kurio nebuvo galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, vietinio ar atokaus ligos recidyvo, antrojo pirminio piktybinio naviko atsiradimo arba mirties dėl bet kokios priežasties. Atlikus iš anksto numatytą pagrindinę tyrimo duomenų analizę (n = 602) buvo nustatytas statistiškai reikšmingas pVA dažnio pagerėjimas, kai pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje pVA dažnis buvo 64,8 % (95 % PI: 59,9 %; 69,5 %), placebo grupėje – 51,2 % (95 % PI: 44,1 %; 58,3 %), o skirtumas tarp gydymo grupių buvo 13,6 % (95 % PI: 5,4 %; 21,8 %; p reikšmė 0,00055). Atlikus iš anksto numatytą tyrimo duomenų analizę taip pat buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBR rodmens pagerėjimas. Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI rodmuo. IBR rodmens analizės atlikimo metu BI rezultatai vis dar buvo negalutiniai (buvo pasireiškę 45 % reiškinų, reikalingų galutinei analizei atlikti). Iš anksto numatytos tarpinės duomenų analizės atlikimo metu visų pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 37,8 mėnesio (diapazonas – nuo 2,7 iki 48 mėnesio). 42 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus iš anksto numatytas duomenų analizes. IBR ir BI rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos 35 pav. ir 36 pav.

42 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-522 tyrimo metu

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas su chemoterapija / Pembrolizumabas	Placebas su chemoterapija / Placebas
pVA (ypT0/Tis ypN0)*	n = 669	n = 333
Pacientų, kuriems nustatytas pVA, skaičius	428	182
pVA dažnis (%), (95 % PI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Apskaičiuotas skirtumas tarp gydymo grupių (%) (95 % PI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p reikšmė [‡]	0,00221	
IBR[§]	n = 784	n = 390
Pacientų, kuriems nustatytas reiškiny, skaičius (%)	123 (15,7%)	93 (23,8%)
24 mėn. trukmės IBR dažnis (95 % PI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Rizikos santykis (95 % PI) [¶]	0,63 (0,48; 0,82)	
p reikšmė [#]	0,00031	
BI[♯]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškiny, skaičius (%)	80 (10,2%)	55 (14,1%)
24 mėn. trukmės BI dažnis (95 % PI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Rizikos santykis (95 % PI) [¶]	0,72 (0,51; 1,02)	

* Remiantis iš anksto numatyta galutine pVA duomenų analize (lyginant su reikšmingumo rodmeniu 0,0028)

[†] Remiantis *Miettinen* ir *Nurminen* metodu, stratifikuojant pagal išplitimą į limfmazgius, naviko dydį ir karboplatinos pasirinkimą

[‡] Vienakryptė p reikšmė atliekant testus. H0: procentinis skirtumas = 0, lyginant su H1: procentinis skirtumas > 0

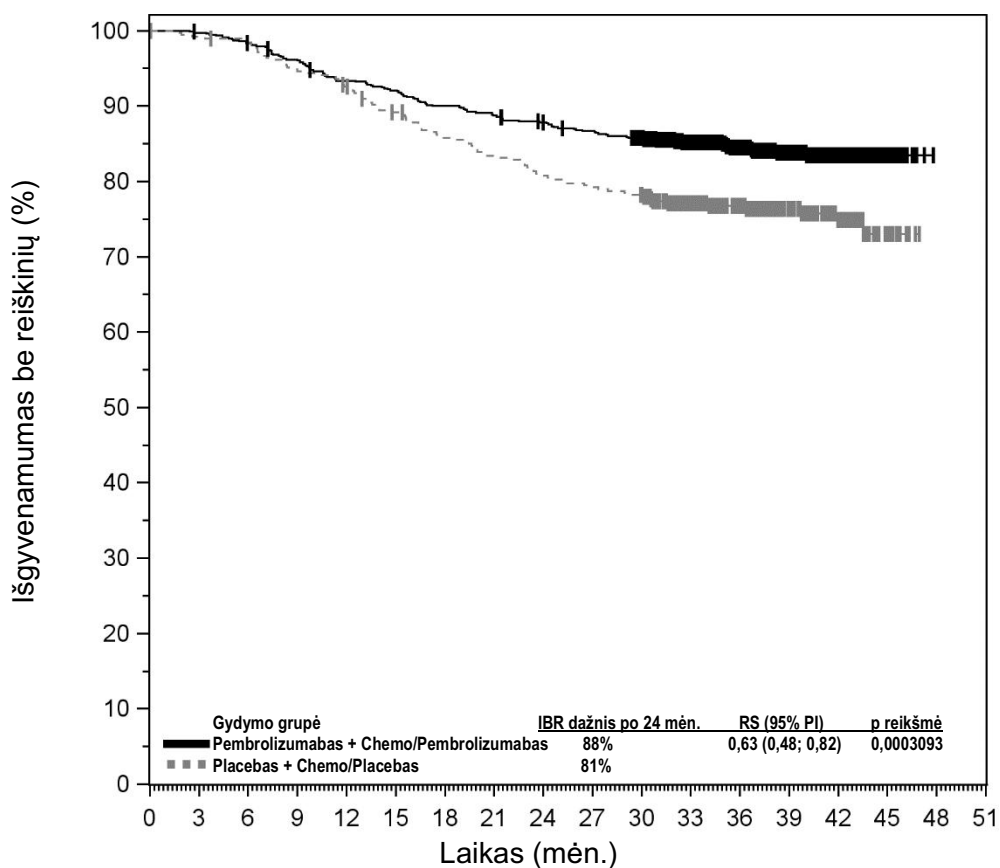
[§] Remiantis iš anksto numatyta tarpine IBR duomenų analize (lyginant su reikšmingumo rodmeniu 0,0052)

[¶] Remiantis *Cox* regresijos modeliu su Efron metodu susietomis reikšmėmis, kai gydymas yra kovariantinis veiksnys, stratifikuojant pagal išplitimą į limfmazgius, naviko dydį ir karboplatinos pasirinkimą

[#] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta *log-rank* testu, stratifikuojant pagal išplitimą į limfmazgius, naviko dydį ir karboplatinos pasirinkimą

[♯] Atliekant tarpinę analizę BI rezultatai nesiekė iš anksto numatytos veiksmingumo statistinio patikimumo ribos 0,00085861

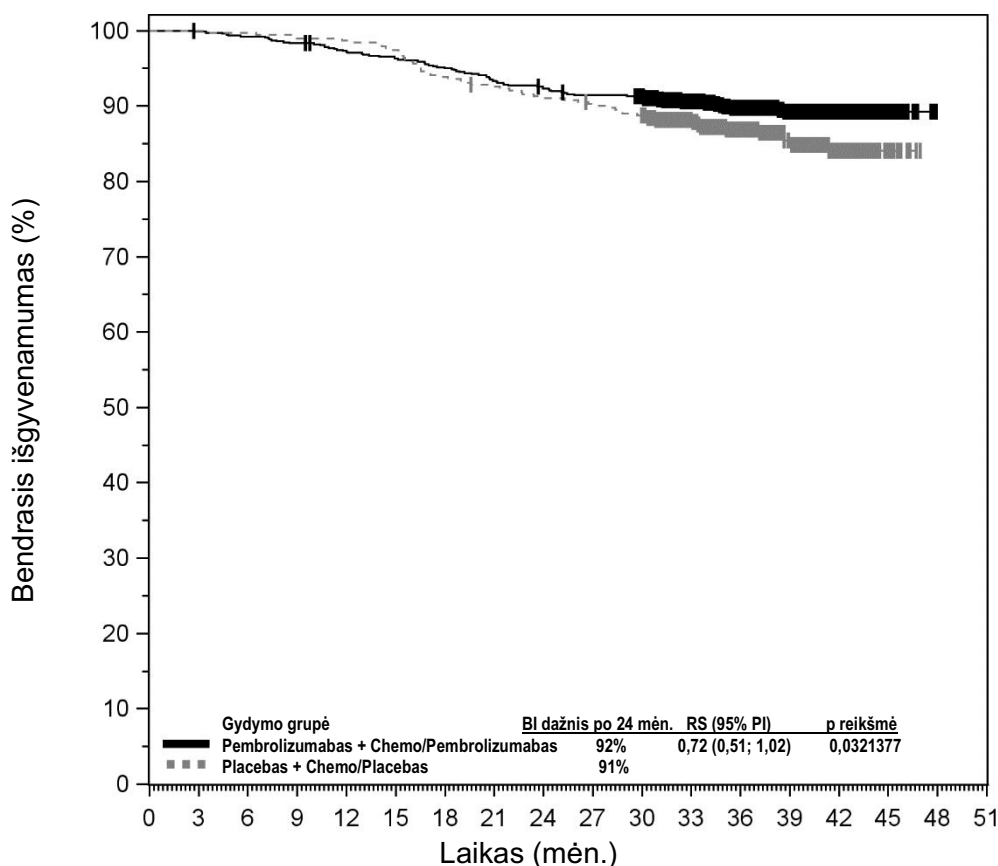
35 pav. Išgyvenamumo be reiškiinių *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-522 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius

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

36 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-522 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija (angl. *intent to treat population*))



Pacientų su rizika skaičius

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

KEYNOTE-355: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su TNKV sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas dėl metastazavusios ligos

Pembrolizumabo derinio su paklitakseliu, nabpaklitakseliu arba gemcitabinu ir karboplatina veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-355 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuojamą tyrimą. Svarbiausi įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo vietiška recidyvavęs nerezekuotinas ar metastazavęs TNKV, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos, o pacientams anksčiau negalėjo būti skirta chemoterapija dėl išplitusios ligos. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvi autoimuninė liga, kuriai gydyti per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei tie, kuriems buvo nustatyta medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal skirtą chemoterapiją (paklitakseliu ar nabpaklitakseliu, lyginant su gemcitabinu ir karboplatina), naviko PD-L1 raišką (CPS \geq 1, lyginant su CPS $<$ 1) ir anksčiau skirtą gydymą tos pačios grupės neoadjuvantine chemoterapija (Taip arba Ne). Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) buvo priskirti vienai iš toliau nurodytų grupių, o tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama infuzijos į veną būdu:

- vartojusiųjų 200 mg pembrolizumabo dozę 1-ąją kiekvieno trijų savaitės trukmės ciklo dieną derinant su nabpaklitakselio 100 mg/m² doze, skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu, arba su paklitakselio 90 mg/m² doze, skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu, arba su gemcitabino 1 000 mg/m² doze ir karboplatinos AUC 2 mg/ml/min. doze, skiriamomis 1-ąją ir 8-ąją dienomis kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo metu;

- vartojusiųjų placebo 1-ąją kiekvieno trijų savaitių trukmės ciklo dieną derinant su nabpaklitakselio 100 mg/m² doze, skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu, arba su paklitakselio 90 mg/m² doze, skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu, arba su gemcitabino 1 000 mg/m² doze ir karboplatinos AUC 2 mg/ml/min. doze, skiriamomis 1-ąją ir 8-ąją dienomis kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo metu.

Pembrolizumabo arba placebo, abiejų vartojant derinyje su chemoterapija, buvo skiriama iki pagal RECIST 1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo (tyrėjo vertinimu), nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba daugiausia 24 mėnesius. Chemoterapiją buvo galima tęsti vadovaujantis įprastinės praktikos rekomendacijomis. Pembrolizumabo skyrimą buvo leidžiama tęsti ir po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu klinikinė paciento būklė buvo stabili ir, tyrėjo vertinimu, jam pasireiškė klinikinė nauda. Naviko vertinimas buvo atliekamas 8-ąją, 16-ąją ir 24-ąją savaitėmis, po to kas 9 savaites pirmaisiais metais bei vėliau kas 12 savaitių.

Tarp 847 pacientų, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į KEYNOTE-355 tyrimą, 636 pacientams (75 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 1 , ir 323 pacientams (38 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 10 , remiantis PD-L1 *IHC 22C3 pharmDxTM Kit* tyrimo rezultatais. Pradiniai šių 323 pacientų, kurių navikų PD-L1 raiškos CPS rodmuo buvo ≥ 10 , duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 53 metai (diapazonas – nuo 22 iki 83 metų); 20 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 100 % buvo moteriškosios lyties; 69 % buvo baltaodžiai, 20 % – azijiečiai, o 5 % – juodaodžiai; 61 % ir 39 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta atitinkamai 0 ir 1 balu; 67 % buvo moterys po menopauzės; 3 % anksčiau buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse; ir 20 % ligos remisijos intervalas buvo < 12 mėnesių trukmės.

Pagrindinės jungtinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP rodmuo, įvertintas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus, ir BI rodmuo. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys, įvertinti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP rodmens pagerėjimas atlikus iš anksto numatytą tarpinę jo analizę (RS 0,65; 95 % PI 0,49; 0,86; p reikšmė 0,0012) ir BI rodmens pagerėjimas atlikus galutinę jo analizę pacientams, kurių navikai ekspresuoja PD-L1, kai CPS rodmuo yra ≥ 10 , ir kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo derinio su chemoterapija vartojusiųjų grupei, lyginant su placebo derinio su chemoterapija poveikiu. 43 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai, o 37 pav. ir 38 pav. pateiktos IBLP ir BI rodmens *Kaplan-Meier* kreivės, remiantis galutine duomenų analize pacientams, kurių navikai ekspresuoja PD-L1, kai CPS rodmuo yra ≥ 10 ir kai stebėjimo trukmės mediana buvo 20,2 mėnesio (diapazonas – nuo 0,3 iki 53,1 mėnesio).

43 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-355 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 10)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas su chemoterapija* n = 220	Placebas su chemoterapija* n = 103
IBLP[†]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	144 (65 %)	81 (79 %)
Rizikos santykis [‡] (95 % PI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p reikšmė [§]	0,0018	
Mediana, mėn. (95 % PI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	155 (70 %)	84 (82 %)
Rizikos santykis [‡] (95 % PI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p reikšmė [¶]	0,0093	
Mediana, mėn. (95 % PI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektyvaus atsako dažnis[†]		
OAD % (95 % PI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Visiškas atsakas	17 %	14 %
Dalinis atsakas	35 %	27 %
Atsako trukmė[†]		
Mediana, mėn. (diapazonas)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 6 mėn. [#]	82 %	60 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 12 mėn. [#]	56 %	38 %

* Chemoterapija: paklitakselis, nabpaklitakselis arba gemcitabinas ir karboplatina

[†] Įvertinta BICR pagal RECIST 1.1

[‡] Remiantis *Cox* regresijos modeliu su Efron metodu susietomis reikšmėmis, kai gydymas yra kovariantinis veiksnys, stratifikuojant pagal tyrimo metu skirtą chemoterapiją (taksanu, lyginant su gemcitabinu ir karboplatina) ir anksčiau skirtą gydymą tos pačios grupės neoadjuvantine chemoterapija (Taip arba Ne)

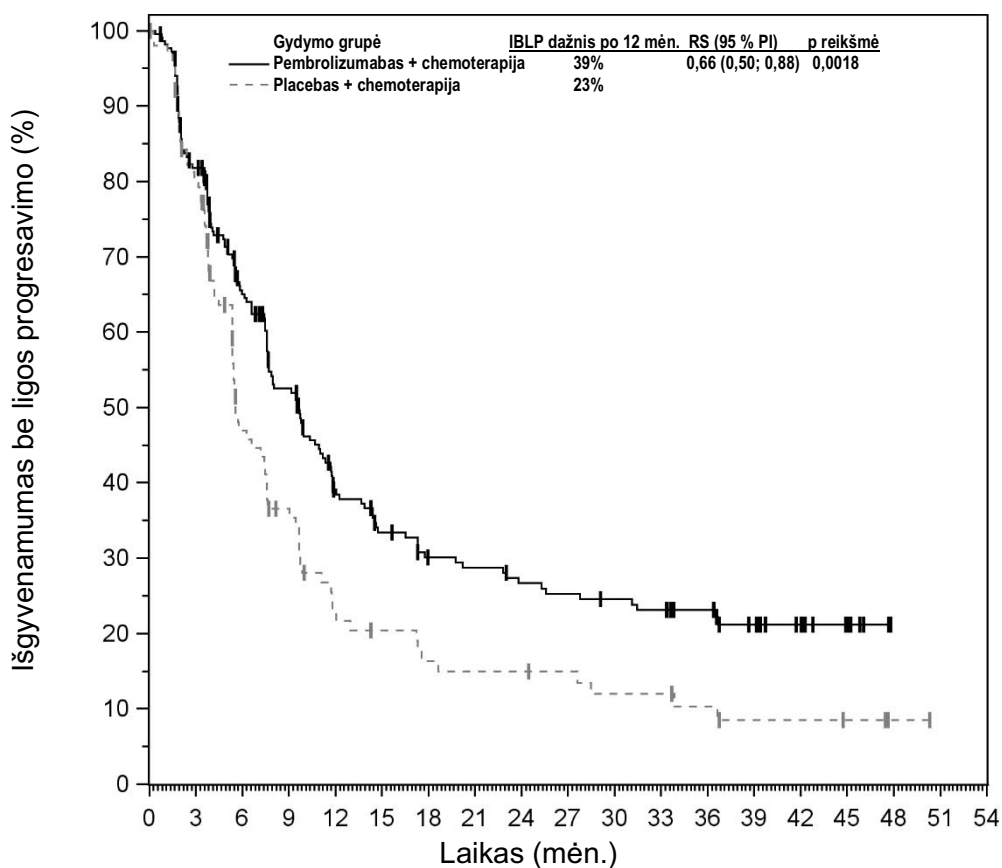
[§] Nominalioji p reikšmė pagrįsta *log-rank* testu, stratifikuojant pagal tyrimo metu skirtą chemoterapiją (taksanu, lyginant su gemcitabinu ir karboplatina) ir anksčiau skirtą gydymą tos pačios grupės neoadjuvantine chemoterapija (Taip arba Ne). Atlikus iš anksto numatytą tarpinę IBLP duomenų analizę (stebėjimo trukmės mediana 19,2 mėnesio), buvo nustatytas statistiškai reikšmingas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio poveikis IBLP rodmeniui, lyginant su placebo ir chemoterapijos derinio poveikiu, o p reikšmė buvo 0,0012.

[¶] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta *log-rank* testu, stratifikuojant pagal tyrimo metu skirtą chemoterapiją (taksanu, lyginant su gemcitabinu ir karboplatina) ir anksčiau skirtą gydymą tos pačios grupės neoadjuvantine chemoterapija (Taip arba Ne). BI rodmens rezultatai atitiko iš anksto nustatytą statistiškai reikšmingą veiksmingumo ribą 0,0113

[#] Nustatyta ribotu (*Kaplan-Meier*) metodu analizuojant koreguotus duomenis

+ Nurodo, kad paskutiniuoju ligos įvertinimo metu nebuvo nustatyta ligos progresavimo

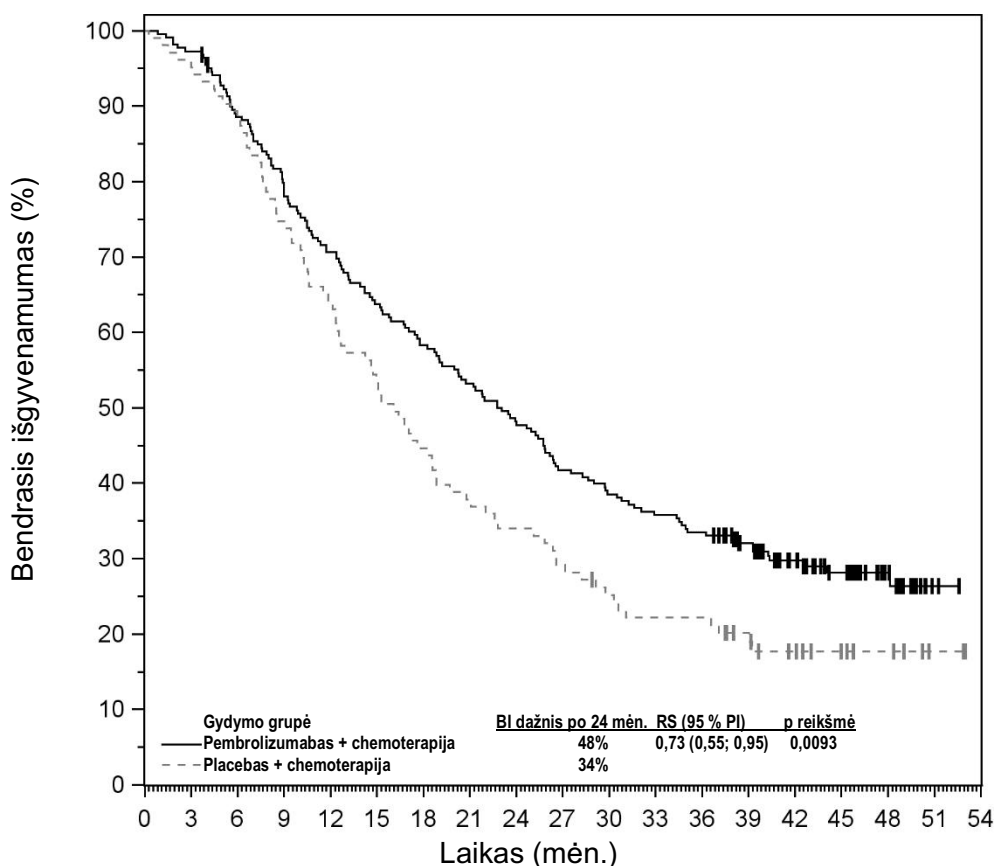
37 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-355 tyrimo metu pacientams, kai nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 10)



Pacientų su rizika skaičius
 Pembrolizumabas + chemoterapija
 Placebas + chemoterapija

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

38 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-355 tyrimo metu pacientams, kai nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 10)



Pacientų su rizika skaičius	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumabas + chemoterapija	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebas + chemoterapija	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Endometriumo karcinoma

KEYNOTE-775: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su išplitusia EK sergančiomis pacientėmis, kurioms anksčiau buvo skirta sisteminio poveikio chemoterapija

Pembrolizumabo derinio su lenvatinibu veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-775 atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, veikliuoju preparatu kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo išplitusia EK sergančios pacientės, kurioms anksčiau buvo skirta bet kurios eilės bent viena chemoterapijos schema su platinos vaistiniais preparatais, įskaitant neoadjuvantinį ir adjuvantinį gydymą. Tiriamosioms anksčiau galėjo būti skirta iš viso iki 2 chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais schemų, jeigu viena iš jų buvo skirta neoadjuvantiniam gydymui, o kita – adjuvantiniam gydymui. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms buvo nustatyta endometriumo sarkoma, karcinosarkoma, anksčiau susidariusi ≥ 3-iojo laipsnio fistulė, nekontroliuojamas kraujospūdis (> 150/90 mm Hg), per paskutinius 12 mėnesių pasireiškęs reikšmingas širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas arba reiškinys, taip pat pacientės, kurioms buvo nustatyta aktyvių autoimuninių ligų ar medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal MMR naviko rodmenį (dMMR arba pMMR [tinkama klaidingai suporuotų nukleotidų DNR pažaidų taisymo sistema, angl. *mismatch repair proficient*]), nustatytą naudojant validuotą IHC tyrimo metodiką. pMMR pogrupis toliau buvo stratifikuojamas pagal ECOG funkcinę būklę, geografinį regioną ir radioterapijos dubens srityje anamnezę. Pacientės atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirtos vienai iš šių tiriamųjų grupių:

- vartojusiųjų 200 mg į veną leidžiamo pembrolizumabo dozę kas 3 savaites derinant su lenvatinibu, kurio buvo skiriama per burną po 20 mg kartą per parą;

- vartojusiųjų tyrėjo parinktą gydymą, kurį sudarė arba doksorubicino po 60 mg/m² dozė kas 3 savaites, arba paklitakselio po 80 mg/m² dozė kas savaitę (skiriant 3 savaites ir darant 1 savaitės pertrauką).

Pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, kuris buvo patvirtintas BICR, ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, o pembrolizumabo buvo leidžiama vartoti daugiausia 24 mėnesius. Tiriamojo gydymo buvo leidžiama skirti ir po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu, tyrėjo vertinimu, pacientėms buvo stebima klinikinė nauda, o gydymas buvo gerai toleruojamas. Iš viso 121 pacientei iš 411 (29 %), kurios vartojo pembrolizumabo ir lenvatinibo, buvo skiriamas tęstinis tiriamasis gydymas po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo. Gydymo po ligos progresavimo nustatymo trukmės mediana buvo 2,8 mėnesio. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 8 savaites.

Į tyrimą iš viso buvo įtrauktos 827 pacientės, kurioms atsitiktine tvarka buvo paskirta pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio (n = 411) arba tyrėjo parinktas gydymas doksorubicinu (n = 306) ar paklitakseliu (n = 110). Pradiniai šių pacienčių duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 65 metai (diapazonas – nuo 30 iki 86 metų), 50 % pacienčių buvo 65 metų ar vyresnės; 61 % – baltaodės, 21 % – azijietės ir 4 % – juodaodės; ECOG funkcinė būklė įvertinta 0 balų (59 %) arba 1 balu (41 %); 84 % pacienčių nustatytas pMMR naviko rodmuo, o 16 % – dMMR naviko rodmuo. Histologiniai naviko potipiai buvo tokie: endometrioidinė karcinoma (60 %), serozinė karcinoma (26 %), šviesiųjų ląstelių karcinoma (6 %), mišri karcinoma (5 %) ir kitokia karcinoma (3 %). Visoms 827 pacientėms anksčiau buvo skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl EK: 69 % buvo skirta viena, 28 % – dvi, o 3 % – trys ir daugiau sisteminio poveikio gydymo schemų. 37 % pacienčių anksčiau buvo skirtas tik neoadjuvantinis arba tik adjuvantinis gydymas.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus). Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD, nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Atlikus iš anksto numatytą tarpinę tyrimo duomenų analizę, kai pacienčių būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 11,4 mėnesio (diapazonas – nuo 0,3 iki 26,9 mėnesio), nustatytas statistiškai reikšmingas BI ir IBLP rodmenų pagerėjimas. Buvo atlikta iš anksto numatyta galutinių BI rodmenų analizė pacienčių būklę papildomai stebėjus maždaug 16 mėnesių nuo tarpinės analizės atlikimo datos (bendrojo būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 14,7 mėnesio [diapazonas – nuo 0,3 iki 43,0 mėnesio]), duomenų nekoregavus pagal daugelį kitų faktorių. Veiksmingumo rezultatai, nustatyti skirtinguose MMR pogrupiuose, buvo panašūs į bendruosius tyrimo rezultatus. IBPL, OAD ir atsako trukmės rezultatai, nustatyti tarpinės duomenų analizės metu, bei galutinės BI rodmenų analizės rezultatai apibendrinti 44 lentelėje. Galutinių BI rodmenų ir tarpinės analizės IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos atitinkamai 39 pav. ir 40 pav.

44 lentelė. KEYNOTE-775 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites ir lenvatinibas n = 411	Chemoterapija* n = 416
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
IBLP[§]		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis[§]		
OAD [§] % (95 % PI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Visiškas atsakas	7 %	3 %
Dalinis atsakas	25 %	12 %
p reikšmė [¶]	< 0,0001	
Atsako trukmė[§]		
Mediana, mėn. [#] (diapazonas)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicinas arba paklitakselis

[†] Remiantis stratifikuotu *Cox* regresijos modeliu

[‡] Vienakryptė nominalioji p reikšmė, atlikus galutinę duomenų analizę ir remiantis stratifikuotu *log-rank* testu. Iš anksto numatytos tarpinės BI rodmenų analizės, kai pacienčių būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 11,4 mėnesio (diapazonas – nuo 0,3 iki 26,9 mėnesio), metu nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis BI rodmuo, lyginant pembrolizumabo ir lenvatinibo derinio poveikį su chemoterapijos poveikiu (SR: 0,62 [95 % PI: 0,51; 0,75], p reikšmė < 0,0001)

[§] Iš anksto numatytos tarpinės analizės duomenimis

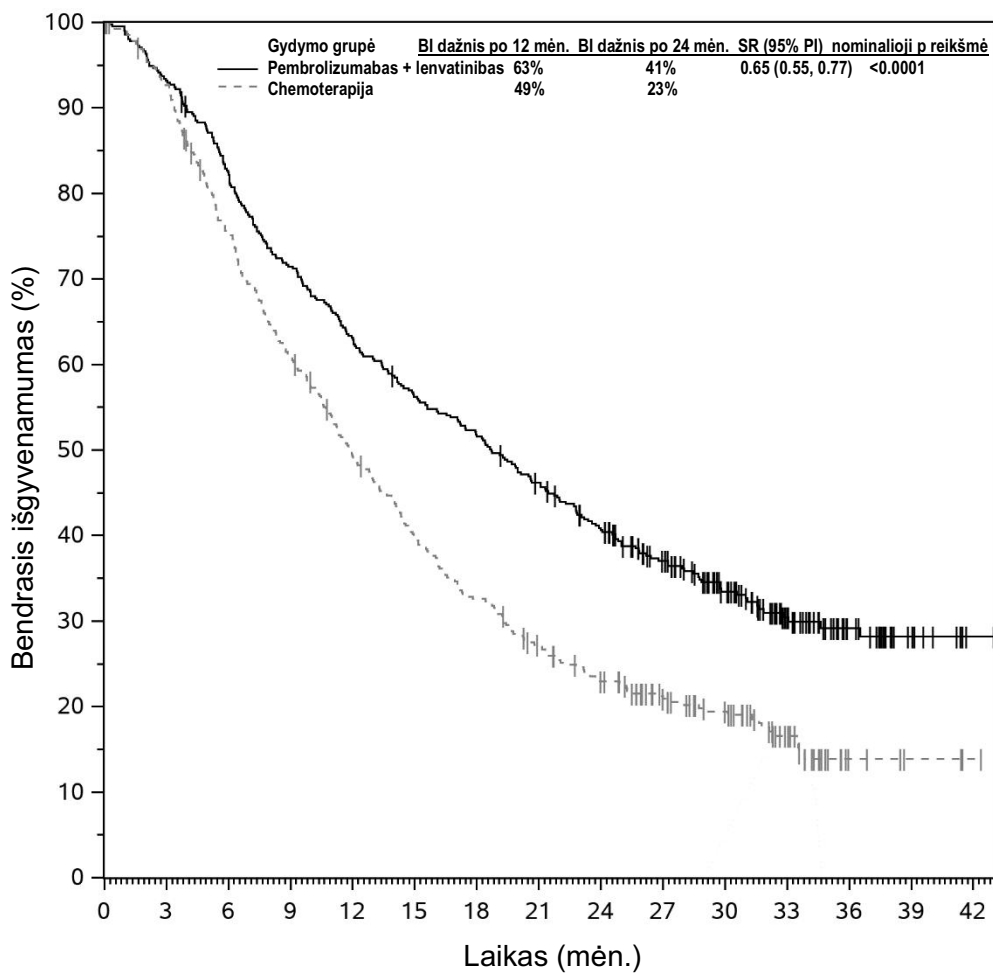
[‡] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu

[§] Atsakas: geriausias objektyvus atsakas, kaip patvirtintas visiškasis arba dalinis atsakas

[¶] Remiantis *Miettinen ir Nurminen* metodu, stratifikuojant pagal MMR rodmenį, ECOG funkcinę būklę, geografinį regioną ir radioterapijos dubens srityje anamnezę

[#] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

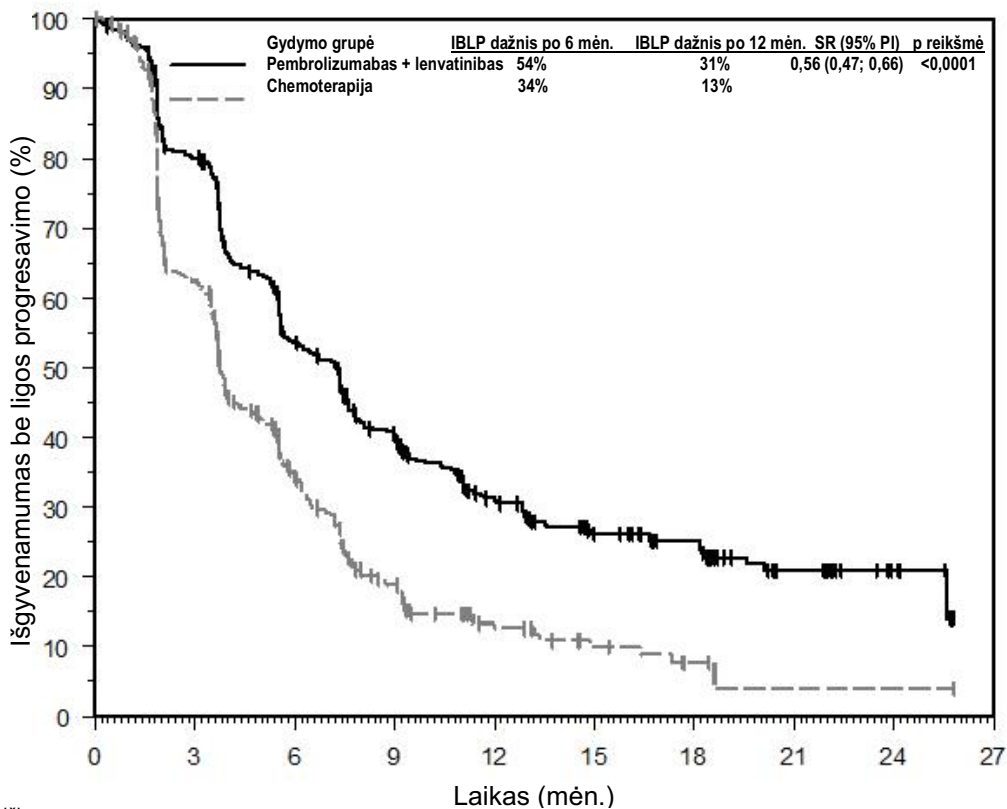
39 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-775 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

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

40 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-775 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumabas+lenvatinibas:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemoterapija:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Gimdos kaklelio vėžys

KEYNOTE-826: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su persistuojančiu, recidyvavusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančiomis pacientėmis

Pembrolizumabo derinių su paklitakseliu ir cisplatina arba su paklitakseliu ir karboplatina, kartu su bevacizumabu arba be jo, veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-826 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 617 pacienčių, sirgusių persistuojančiu, recidyvavusiu arba po pirmos eilės gydymo metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, kai joms anksčiau nebuvo skirta chemoterapija, išskyrus tuos atvejus, kai chemoterapija buvo skirta kaip naviką radioterapijai jautrinantys vaistiniai preparatai. Pacientės buvo įtraukiamos į tyrimą nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikuose. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms buvo nustatyta autoimuninių ligų, kai per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio gydymą, arba medicininių būklių, kurioms gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal metastazių buvimą pradinės ligos diagnozės nustatymo metu, tyrėjo priimtą sprendimą skirti bevacizumabo bei pagal PD-L1 raišką (CPS rodmuo < 1, lyginant su CPS rodmeniu nuo 1 iki < 10, lyginant su CPS rodmeniu ≥ 10). Pacientės atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirtos vienai iš šių dviejų tiriamųjų grupių:

- 1-oji tiriamoji grupė: 200 mg pembrolizumabo kartu su chemoterapija ir kartu su bevacizumabu arba be jo;
- 2-oji tiriamoji grupė: placebo su chemoterapija kartu su bevacizumabu arba be jo.

Tyrėjas pasirinkdavo vieną iš toliau nurodytų keturių gydymo schemų prieš atsitiktinę atranką:

1. Paklitakselio 175 mg/m² + cisplatinos 50 mg/m²;
2. Paklitakselio 175 mg/m² + cisplatinos 50 mg/m² + bevacizumabo 15 mg/kg;
3. Paklitakselio 175 mg/m² + karboplatinos AUC 5 mg/ml/min.;
4. Paklitakselio 175 mg/m² + karboplatinos AUC 5 mg/ml/min. + bevacizumabo 15 mg/kg.

Visi tiriamieji vaistiniai preparatai buvo skiriami intraveninės infuzijos būdu. Visi tiriamieji vaistiniai preparatai buvo skiriami 1-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės gydymo ciklo dieną. Cisplatinos buvo galima skirti 2-ąją kiekvieno 3 savaičių trukmės gydymo ciklo dieną. Sprendimą skirti bevacizumabo priimdavo tyrėjas prieš atsitiktinę atranką. Pembrolizumabo buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimu arba daugiausia 24 mėnesius. Pembrolizumabo buvo leidžiama skirti ir po pagal RECIST kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo, jeigu pacientės klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo vertinimu, pacientėms buvo stebima klinikinė nauda. Naviko vertinimas buvo atliekamas 9-ąją savaitę, vėliau kas 9 savaites pirmaisiais tyrimo metais, o paskui kas 12 savaičių.

Tarp 617 pacienčių, kurios buvo įtrauktos į šį tyrimą, 548 pacientėms (89 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 1 , remiantis PD-L1 *IHC 22C3 pharmDx™ Kit* tyrimo rezultatais. Tarp šių 548 įtrauktų pacienčių, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška, 273 pacientėms atsitiktine tvarka buvo paskirtas pembrolizumabo derinys su chemoterapija bei kartu su bevacizumabu arba be jo, o 275 pacientėms atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo derinys su chemoterapija bei kartu su bevacizumabu arba be jo. Pradiniai šių 548 pacienčių duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 51 metai (diapazonas – nuo 22 iki 82 metų), 16 % pacienčių buvo 65 metų ar vyresnės; 59 % – baltaodės, 18 % – azijietės, o 1 % – juodaodės; 37 % pacienčių buvo Lotynų Amerikos kilmės; 56 % ir 43 % pacienčių funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta atitinkamai 0 balų ir 1 balu; 63 % pacienčių kaip tiriamojo vaistinio preparato buvo skiriama bevacizumabo; 21 % pacienčių naviko histologiniu tyrimu buvo nustatyta adenokarcinoma, o 5 % – adeno-plokščiųjų ląstelių vėžys; pacientėms, kurioms buvo nustatyta persistuojanti ar recidyvavusi liga su atokiosiomis metastazėmis arba be jų, 39 % jų anksčiau buvo skirta tik chemoradioterapija, o 17 % anksčiau buvo skirta chemoradioterapija ir taikytas chirurginis gydymas.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ir IBLP rodmenys, nustatyti tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys, nustatyti tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus. Atlikus iš anksto numatytą tarpinę tyrimo duomenų analizę, buvo nustatyti statistiškai reikšmingai geresni BI (RS 0,64; 95 % PI 0,50; 0,81; p reikšmė = 0,0001) ir IBLP (RS 0,62; 95 % PI 0,50; 0,77; p reikšmė < 0,0001) rodmenys pacientėms, kurių navikuose nustatytas PD-L1 raiškos CPS rodmuo buvo ≥ 1 ir kurioms atsitiktiniu būdu buvo skiriamas pembrolizumabo derinys su chemoterapija bei kartu su bevacizumabu arba be jo, lyginant su vartojusiomis placebo derinį su chemoterapija bei kartu su bevacizumabu arba be jo. Tyrimo metu taip pat buvo nustatyti statistiškai reikšmingai geresni BI ir IBLP rodmenys bendrojoje populiacijoje. 45 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai pacientėms, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška, o CPS rodmuo yra ≥ 1 , KEYNOTE-826 tyrimo metu atlikus galutinę tyrimo duomenų analizę, kai pacienčių būklės stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 21,3 mėnesio. Galutinės tyrimo duomenų analizės metu nustatytų BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos atitinkamai 41 pav. ir 42 pav.

45 lentelė. KEYNOTE-826 tyrimo veiksmingumo duomenų rezultatai pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS rodmuo ≥ 1)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabo po 200 mg kas 3 savaites su chemoterapija* kartu su bevacizumabu arba be jo n = 273	Placebas su chemoterapija* kartu su bevacizumabu arba be jo n = 275
BI		
Pacienčių, kurioms nustatytas reiškinys, skaičius (%)	153 (56 %)	201 (73 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
IBLP		
Pacienčių, kurioms nustatytas reiškinys, skaičius (%)	171 (63 %)	220 (80 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Santykinė rizika [†] (95 % PI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
Objektyvus atsako dažnis		
OAD [¶] (95 % PI)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
Visiškas atsakas	26 %	15 %
Dalinis atsakas	43 %	36 %
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
Pacienčių dalis (%), kurioms atsako trukmė buvo ≥ 12 mėn. [#]	56	45
Pacienčių dalis (%), kurioms atsako trukmė buvo ≥ 24 mėn. [#]	48	30

* Chemoterapija (paklitakselis ir cisplatina arba paklitakselis ir karboplatina)

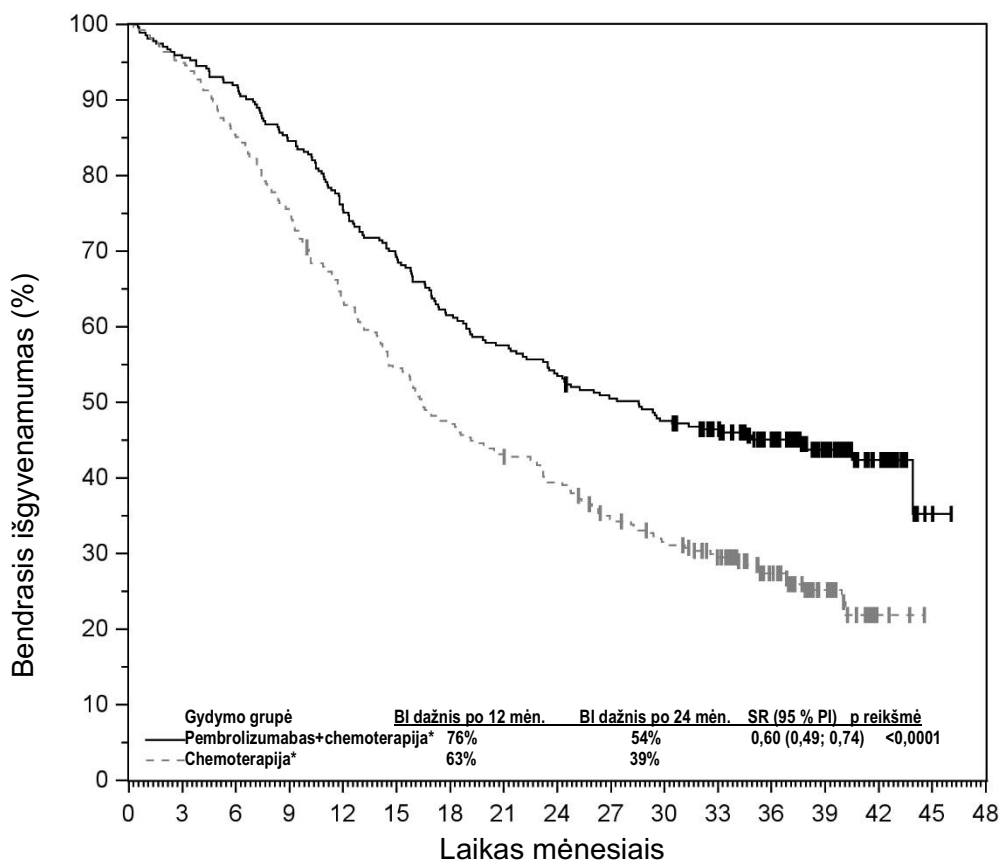
[†] Remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

[‡] Nominalioji p reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

[¶] Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, kaip patvirtintas visiškasis arba dalinis atsakas

[#] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*

41 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-826 tyrimo metu pacientėms, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS rodmuo ≥ 1)

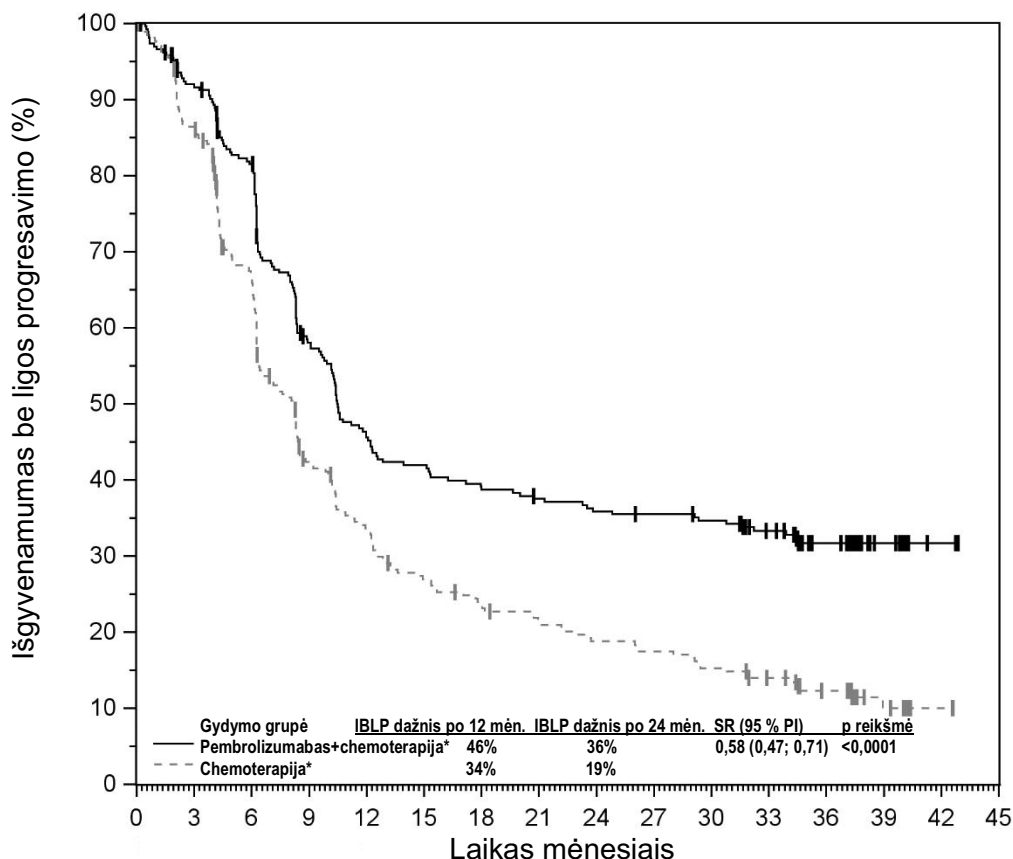


Pacientų su rizika skaičius

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

* Chemoterapija (paklitakselis ir cisplatina arba paklitakselis ir karboplatina) kartu su bevacizumabu arba be jo.

42 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-826 tyrimo metu pacientėms, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS rodmuo ≥ 1)



Pacientų su rizika skaičius

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

* Chemoterapija (paklitakselis ir cisplatina arba paklitakselis ir karboplatina) kartu su bevacizumabu arba be jo.

Skrandžio arba gastroezofaginės jungties (GEJ) adenokarcinoma

KEYNOTE-811: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su vietiškai išplitusia nerezekuotina ar metastazavusia HER2 teigiama skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo derinio su trastuzumabu, fluoropirimidinu ir chemoterapija vaistiniais preparatais, kuriuose yra platinos, veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-811 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 698 pacientai, sirgę HER2 teigiama išplitusia skrandžio arba GEJ adenokarcinoma, nepriklausomai naviko PD-L1 raiškos, o pacientams anksčiau negalėjo būti skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl metastazavusios ligos. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta autoimuninė liga, kuriai gydyti per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei tie, kuriems buvo nustatyta medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų.

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal naviko PD-L1 raišką (CPS ≥ 1 arba < 1), skirtą chemoterapiją (5-FU ir cisplatina [FP] arba kapecitabinu ir oksaliplatina [CAPOX]) bei geografinį regioną (Europa / Izraelis / Šiaurės Amerika / Australija, Azija arba likusios pasaulio šalys). Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš toliau nurodytų tiriamųjų grupių; o visi tiriamieji vaistiniai preparatai, išskyrus per burną skirtą kapecitabiną, buvo skiriami infuzijos į veną būdu 3 savaitių trukmės gydymo ciklais:

- vartojusiųjų 200 mg pembrolizumabo dozę, 8 mg/kg trastuzumabo dozę pirmosios infuzijos metu ir po 6 mg/kg trastuzumabo vėlesnių ciklų metu, vėliau skiriant tyrėjo pasirinktą chemoterapijos derinį 80 mg/m² cisplatinos doze iki 6 ciklų ir 800 mg/m² per

parą 5-FU doze 5 dienas (FP) arba 130 mg/m² oksaliplatinos doze iki 6-8 ciklų ir po 1 000 mg/m² kapecitabino du kartus per parą 14 dienų (CAPOX). Pembrolizumabo buvo skiriama kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną prieš trastuzumabo ir chemoterapijos skyrimą;

- vartojusiųjų placebo, 8 mg/kg trastuzumabo dozę pirmosios infuzijos metu ir po 6 mg/kg trastuzumabo vėlesnių ciklų metu, vėliau skiriant tyrėjo pasirinktą chemoterapijos derinį 80 mg/m² cisplatinos doze iki 6 ciklų ir 800 mg/m² per parą 5-FU dozę 5 dienas (FP) arba 130 mg/m² oksaliplatinos doze iki 6-8 ciklų ir po 1 000 mg/m² kapecitabino du kartus per parą 14 dienų (CAPOX). Placebo buvo skiriama kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną prieš trastuzumabo ir chemoterapijos skyrimą.

Pembrolizumabo, trastuzumabo ir chemoterapijos derinio arba placebo, trastuzumabo ir chemoterapijos derinio buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo (įvertinto BICR), nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba daugiausia 24 mėnesius. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 6 savaites.

Tarp 698 pacientų, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į KEYNOTE-811 tyrimą, 594 pacientams (85 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 1 , remiantis atlikto PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit tyrimo rezultatais. Pradiniai šių 594 pacientų, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška ir CPS rodmuo ≥ 1 , duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 63 metai (diapazonas – nuo 19 iki 85 metų), 43 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 80 % buvo vyriškosios lyties; 63 % buvo baltaodžiai, 33 % azijiečiai, o 0.7 % juodaodžiai; 42 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, o 58 % – ECOG 1 balu. Devyniasdešimt aštuoniems procentams pacientų nustatyta metastazavusi liga (IV stadijos), o 2 % nustatyta vietiškai išplitusi nerezekuotina liga. Devyniasdešimt penkiems procentams pacientų (n = 562) navikuose nebuvo nustatyta MSI-H rodmenys, 1 % pacientų (n = 8) navikuose buvo nustatytas MSI-H rodmuo, o 4 % pacientų (n = 24) šis rodmuo buvo nežinomas. Aštuoniasdešimt penkiems procentams pacientų buvo skirtas CAPOX derinys.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP rodmuo (nustatytas BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus) ir BI rodmuo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OAD ir atsako trukmės rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus).

Bendrojoje tyrimo populiacijoje atlikus antrąją tarpinę duomenų analizę, tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP rodmenys pagerėjimas (RS 0,72; 95 % PI 0,60; 0,87; p reikšmė = 0,0002) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo derinio su trastuzumabu ir chemoterapija vartojusiųjų grupei, lyginant su placebo derinio su trastuzumabu ir chemoterapija grupe. Šios tarpinės analizės duomenimis, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant BI rodmenį. Pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 15,4 mėnesio (diapazonas – nuo 0,3 iki 41,6 mėnesio). Pirmosios tarpinės analizės, atliktos pirmiesiems atsitiktine tvarka atrinktiems 264 pacientams bendrojoje populiacijoje (133 pacientams pembrolizumabo vartojusiųjų grupėje ir 131 pacientui placebo grupėje), duomenimis, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas OAD rodmenys pagerėjimas (74,4 %, lyginant su 51,9 %, atspindintis 22,7 % OAD rodmenys skirtumą [95 % PI: 11,2; 33,7]; p reikšmė = 0,00006).

46 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai antrosios tarpinės analizės duomenimis iš anksto apibrėžtame pacientų pogrupyje, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška, o CPS rodmuo buvo ≥ 1 ; be to, 43 pav. ir 44 pav. pateiktos IBLP ir BI rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės.

46 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-811 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas, trastuzumabas ir chemoterapija n = 298	Placebas, trastuzumabas ir chemoterapija n = 296
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	199 (67 %)	215 (73 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p reikšmė [†]	0,0001	
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	167 (56 %)	183 (62 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p reikšmė [†]	0,0143	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [‡] % (95 % PI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Visiškas atsakas	14 %	10 %
Dalinis atsakas	59 %	49 %
p reikšmė [#]	0,00008	
Atsako trukmė		
Mediana, mėn. (diapazonas)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 6 mėn. ^{††}	75 %	67 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 12 mėn. ^{††}	49 %	41 %

* Remiantis nestratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu.

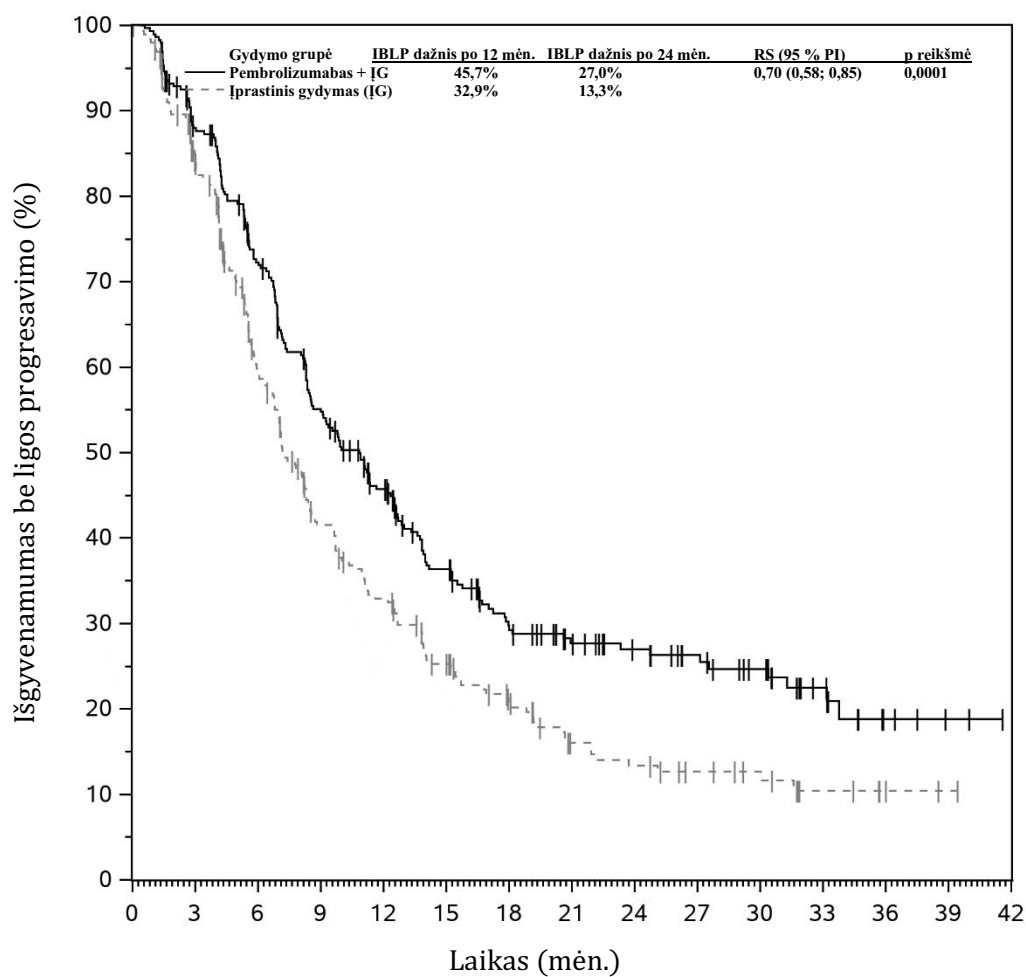
[†] Nominalioji p reikšmė pagrįsta nestratifikuotu *log-rank* testu; nebuvo atlikta formalaus testavimo pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1).

[‡] Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, patvirtintas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas.

[#] Nominalioji p reikšmė pagrįsta nestratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu; nebuvo atlikta formalaus testavimo pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1).

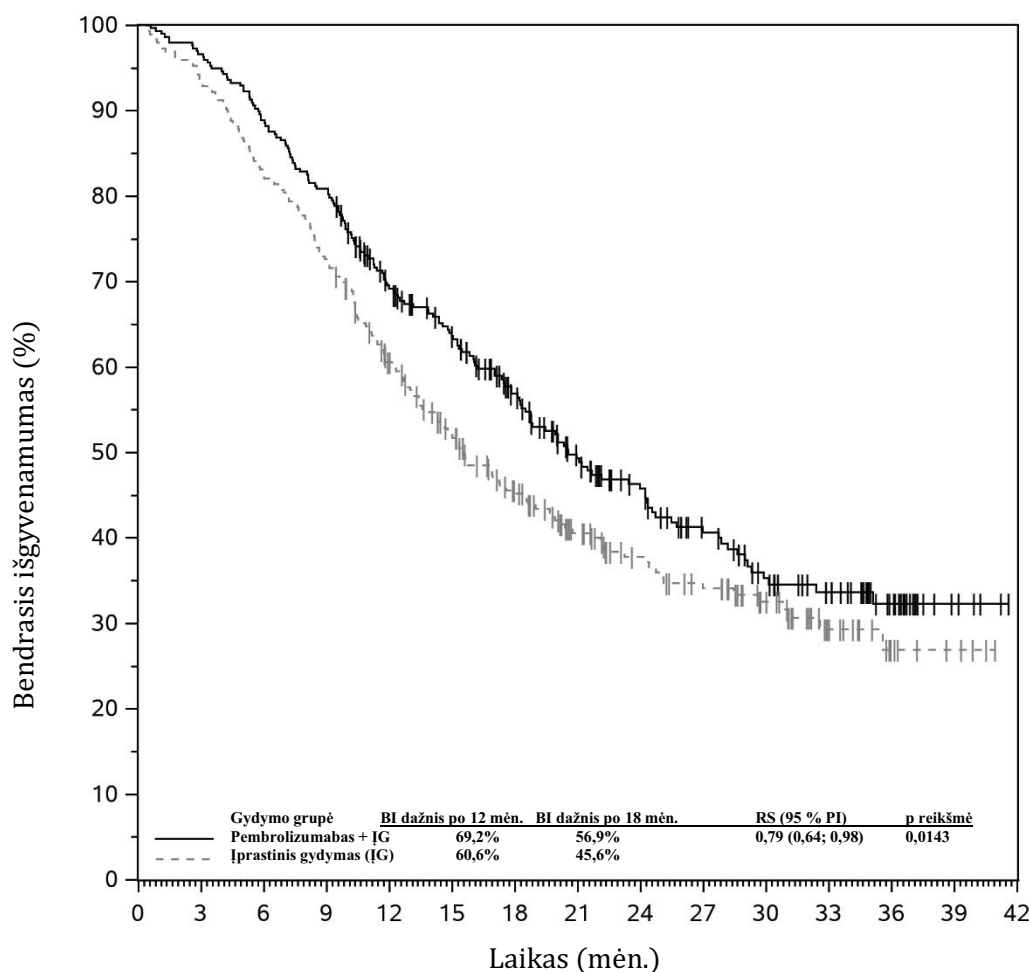
^{††} Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*.

43 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-811 tyrimo metu pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)



Pacientų su rizika skaičius	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumabas + IG	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
IG	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

44 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-811 tyrimo metu pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 1)



Pacientų su rizika skaičius															
Pembrolizumabas + ĮG	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
ĮG	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su vietiškai išplitusia nerezekuotina ar metastazavusia HER2 neigiama skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma sergančiais pacientais, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas

Pembrolizumabo derinio su fluoropirimidinu ir chemoterapija vaistiniaisiais preparatais, kuriuose yra platinos, veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-859 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 1 579 pacientai, sirgę HER2 neigiama išplitusia skrandžio arba GEJ adenokarcinoma, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos, o pacientams anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl metastazavusios ligos. Anksčiau pacientai galėjo būti gydomi neoadjuvantine ir (arba) adjuvantine terapija, jeigu šis gydymas buvo baigtas likus bent 6 mėnesiams iki klinikinio tyrimo atsitiktinės atrankos. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta autoimuninė liga, kuriai gydyti per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, tie pacientai, kuriems buvo nustatyta medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų, bei tie pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas imuninės sistemos patikros inhibitoriais (angl. *immune checkpoint inhibitors*).

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal naviko PD-L1 raišką (CPS \geq 1 arba $<$ 1), skirtą chemoterapiją (5-FU ir cisplatina [FP] arba kapecitabinu ir oksaliplatina [CAPOX]) bei geografinį regioną (Europa / Izraelis / Šiaurės Amerika / Australija, Azija arba likusios pasaulio šalys).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš toliau nurodytų tiriamųjų grupių; o visi tiriamieji vaistiniai preparatai, išskyrus per burną skirtą kapecitabiną, buvo skiriami infuzijos į veną būdu 3 savaitių trukmės gydymo ciklais:

- vartojusiųjų 200 mg pembrolizumabo dozę, tyrėjo pasirinktą chemoterapijos derinį 80 mg/m² cisplatinos doze ir 800 mg/m² per parą 5-FU doze 5 dienas (FP) arba 130 mg/m² oksaliplatinos doze ir po 1 000 mg/m² kapecitabino du kartus per parą 14 dienų (CAPOX), šių vaistinių preparatų skiriant iki 35 ciklų. Gydymo cisplatiną arba oksaliplatiną trukmė galėjo būti iki 6 ciklų, vadovaujantis vietinėmis šalies rekomendacijomis. Pembrolizumabo buvo skiriama kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną prieš chemoterapijos skyrimą;
- vartojusiųjų placebo, tyrėjo pasirinktą chemoterapijos derinį 80 mg/m² cisplatinos doze ir 800 mg/m² per parą 5-FU doze 5 dienas (FP) arba 130 mg/m² oksaliplatinos doze ir po 1 000 mg/m² kapecitabino du kartus per parą 14 dienų (CAPOX), šių vaistinių preparatų skiriant iki 35 ciklų. Gydymo cisplatiną arba oksaliplatiną trukmė galėjo būti iki 6 ciklų, vadovaujantis vietinėmis šalies rekomendacijomis. Placebo buvo skiriama kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną prieš chemoterapijos skyrimą.

Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio arba placebo ir chemoterapijos derinio buvo skiriama iki pagal RECIST v1.1 kriterijus apibrėžto ligos progresavimo nustatymo (įvertinto BICR), nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba daugiausia 24 mėnesius. Naviko vertinimas buvo atliekamas kas 6 savaites.

Tarp 1 579 pacientų, kurie buvo įtraukti į KEYNOTE-859 tyrimą, 1 235 pacientams (78 %) buvo nustatyti navikai su PD-L1 raiška, kai CPS rodmuo buvo ≥ 1 , remiantis atlikto PD-L1 *IHC 22C3 pharmDxTM Kit* tyrimo rezultatais. Pradiniai šių 1 235 pacientų, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška ir CPS rodmuo ≥ 1 , duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 62 metai (diapazonas – nuo 24 iki 86 metų), 40 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 70,4 % buvo vyriškosios lyties; 55,5 % buvo baltaodžiai, 33,1 % azijiečiai; 36,5 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, o 63,5 % – ECOG 1 balu. Devyniasdešimt šešiams procentams pacientų nustatyta metastazavusi liga (IV stadijos), o 4 % nustatyta vietiskai išplitusi nerezekuotina liga. Penkiems procentams pacientų (n = 66) navikuose buvo nustatytas MSI-H rodmuo. Aštuoniasdešimt šešiams procentams pacientų buvo skirtas CAPOX derinys.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI rodmuo. Papildomos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP, OAD ir atsako trukmės rodmenys (nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus).

Tyrimo metu bendrojoje populiacijoje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI rodmens pagerėjimas (RS 0,78; 95 % PI 0,70; 0,87; p reikšmė $< 0,0001$), IBLP rodmens pagerėjimas (RS 0,76; 95 % PI 0,67; 0,85; p reikšmė $< 0,0001$) ir OAD rodmens pagerėjimas (51 % [95 % PI 47,7; 54,8], lyginant su 42 % [95 % PI 38,5; 45,5]; p reikšmė 0,00009) pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo derinio su chemoterapija vartojusiųjų grupei, lyginant su placebo derinio su chemoterapija grupe. Pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 12 mėnesių (diapazonas – nuo 0,1 iki 45,9 mėnesio). 47 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai iš anksto apibrėžtame pacientų pogrupyje, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška, o CPS rodmuo buvo ≥ 1 ; be to, 45 pav. ir 46 pav. pateiktos BI ir IBLP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės.

47 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-859 tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 1)

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas, fluoropirimidinas ir chemoterapija su platinos preparatais n = 618	Placebas, fluoropirimidinas ir chemoterapija su platinos preparatais n = 617
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	464 (75 %)	526 (85 %)
Mediana, mėn.* (95 % PI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	443 (72 %)	483 (78 %)
Mediana, mėn.* (95 % PI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Rizikos santykis [†] (95 % PI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p reikšmė [‡]	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD [§] (95 % PI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Visiškas atsakas	10 %	6 %
Dalinis atsakas	42 %	37 %
p reikšmė [¶]	0,00041	
Atsako trukmė		
Mediana, mėn.* (diapazonas)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo \geq 12 mėn.*	41 %	26 %

* Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*.

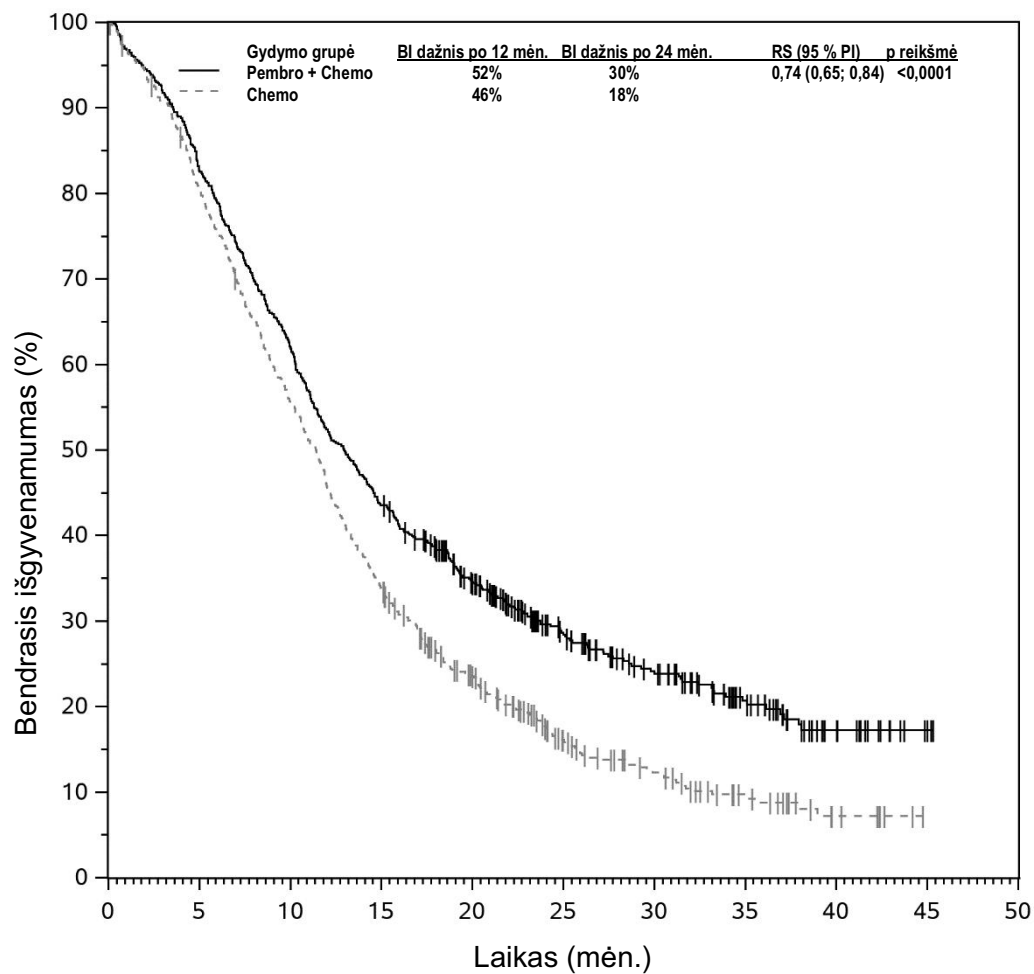
[†] Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu.

[‡] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu.

[§] Atsakas: geriausias objektyvus atsakas, patvirtintas kaip visiškasis atsakas arba dalinis atsakas.

[¶] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu.

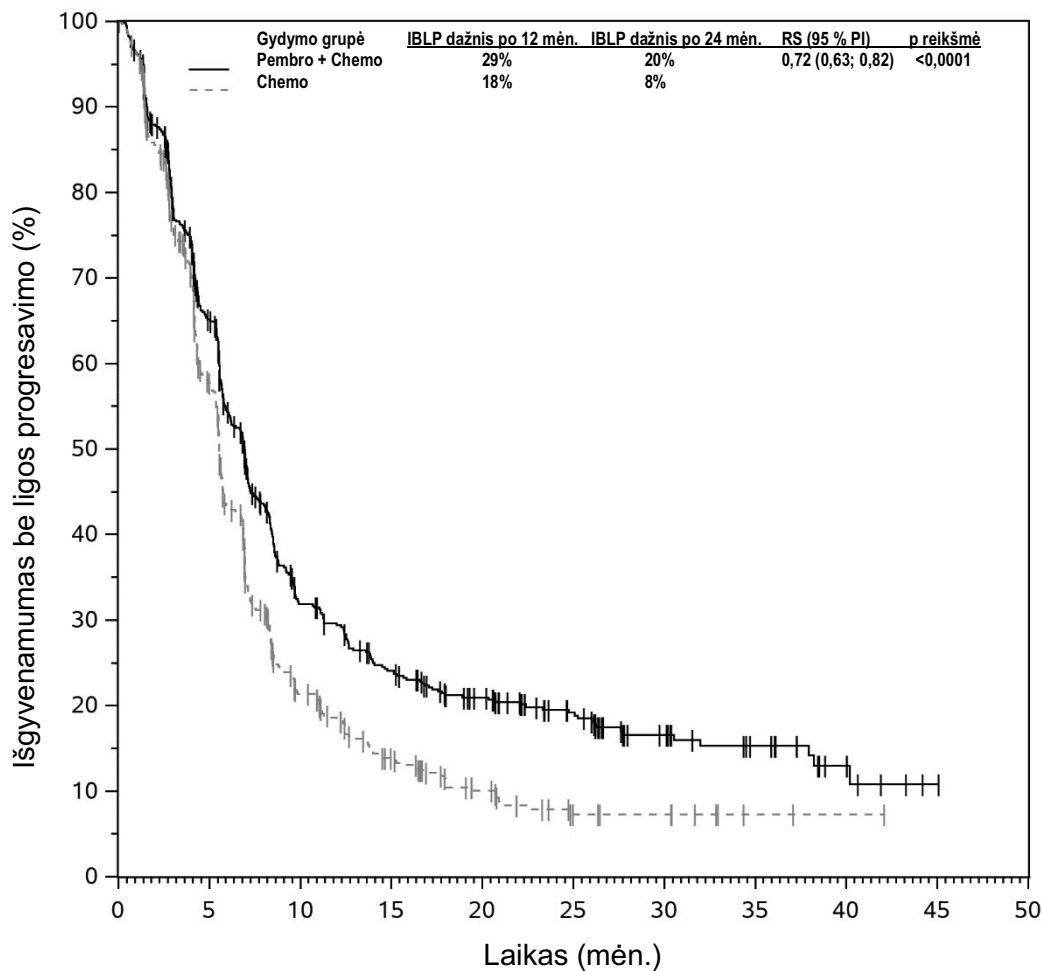
45 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-859 tyrimo metu pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS ≥ 1)



Pacientų su rizika skaičius

Pembro + Chemo	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Chemo	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

46 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-859 tyrimo metu pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška (CPS \geq 1)



Pacientų su rizika skaičius

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

KEYNOTE-859 tyrimo metu abejose tiriamosiose grupėse buvo atlikta analizė pacientams, kurių navikuose nustatyta PD-L1 raiška, o CPS rodmuo yra nuo \geq 1 iki $<$ 10 arba CPS rodmuo yra \geq 10 (žr. 48 lentelę).

48 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-859 tyrimo metu pacientams pagal PD-L1 raišką

Vertinamoji baigtis	Gydymas pembrolizumabo deriniu n = 337	Chemoterapija n = 345	Gydymas pembrolizumabo deriniu n = 279	Chemoterapija n = 272
	CPS nuo ≥ 1 iki < 10		CPS ≥ 10	
BI RS (95 % PI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
IBLP RS (95 % PI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
OAD [§] (95 % PI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Rizikos santykis (gydymas pembrolizumabo deriniu, lyginant su chemoterapijos poveikiu), remiantis nestratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu.

† Rizikos santykis (gydymas pembrolizumabo deriniu, lyginant su chemoterapijos poveikiu), remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu.

§ Atsakas: geriausiasis objektyvus atsakas, patvirtintas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas.

Tulžies latakų karcinoma

KEYNOTE-966: kontroliuojamas vaistinių preparatų derinio klinikinis tyrimas su vietiškai išplitusia nerezekuotina ar metastazavusia TLK sergančiais pacientais

Pembrolizumabo derinio su gemcitabinu ir cisplatina veiksmingumas buvo tiriamas atlikus KEYNOTE-966 daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 1 069 pacientai, sirgę vietiškai išplitusia nerezekuotina ar metastazavusia TLK, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas dėl išplitusios ligos. Į tyrimą pacientai buvo įtraukiami nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos. Norint įtraukti į tyrimą pacientams privalėjo būti nustatyta priimtina bilirubino koncentracija serume ($\leq 1,5 \times$ VNR arba tiesioginio bilirubino koncentracija \leq VNR tiems tiriamiesiems asmenims, kuriems bendrojo bilirubino koncentracija viršijo $1,5 \times$ VNR), o prieš randomizaciją turėjo būti koreguota bet kokia kliniškai reikšminga tulžies latakų obstrukcija. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta autoimuninė liga, kuriai gydyti per paskutiniuosius 2 metus reikėjo skirti sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei tie pacientai, kuriems buvo nustatyta medicininė būklė, kuriai gydyti reikėjo skirti imunosupresantų. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Azija arba ne Azijos šalys), pagal vietiškai išplitusią arba metastazavusią ligą bei pagal vėžio kilmės sritį (tulžies pūslės, intrahepatinė arba ekstrahepatinė cholangiokarcinoma).

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti vienai iš dviejų toliau nurodytų tiriamųjų grupių:

- vartojusiųjų 200 mg pembrolizumabo dozę 1-ąją dieną kartu su 1 000 mg/m² gemcitabino doze ir 25 mg/m² cisplatinos doze 1-ąją ir 8-ąją dienomis kas 3 savaites;
- vartojusiųjų placebo 1-ąją dieną kartu su 1 000 mg/m² gemcitabino doze ir 25 mg/m² cisplatinos doze 1-ąją ir 8-ąją dienomis kas 3 savaites.

Visų tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu. Gydymas buvo skiriamas iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba ligos progresavimo. Pembrolizumabo buvo skiriama daugiausia 35 ciklus arba maždaug 24 mėnesius. Cisplatinos buvo galima skirti daugiausia 8 ciklus, o gemcitabino buvo galima skirti daugiau bei 8 ciklus. Naviko vertinimas buvo atliekamas tyrimo pradžioje, po to kas 6 savaites iki 54-osios savaitės, o vėliau kas 12 savaičių.

Tiriamosios populiacijos duomenys buvo tokie: amžiaus mediana 64 metai (diapazonas – nuo 23 iki 85 metų), 47 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni; 52 % buvo vyriškosios lyties; 49 % buvo baltaodžiai, 46 % azijiečiai; 46 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, o 54 % – ECOG 1 balu; 31 % pacientų anksčiau buvo nustatyta hepatito B infekcija, o 3 % pacientų anksčiau buvo nustatyta hepatito C infekcija.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BI rodmuo, o antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP, OAD ir atsako trukmės rodmens, nustatyti BICR pagal RECIST 1.1 kriterijus. Atlikus galutinę duomenų analizę tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI rodmens pagerėjimas pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti pembrolizumabo derinio su chemoterapija vartojusiųjų grupei, lyginant su placebo derinio su chemoterapija grupe. 49 lentelėje apibendrinti svarbiausieji veiksmingumo rezultatai, o 47 pav. ir 48 pav. pateiktos IBLP ir BI rodmens *Kaplan-Meier* kreivės. Pateikti galutinės tyrimo analizės duomenys, kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 11,6 mėnesių (diapazonas – nuo 0,2 iki 37,5 mėnesio).

49 lentelė. Veiksmingumo rezultatai KEYNOTE-966 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	200 mg pembrolizumabo dozė kas 3 savaites kartu su gemcitabinu / cisplatina n = 533	Placebas kartu su gemcitabinu / cisplatina n = 536
BI		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	414 (78 %)	443 (83 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p reikšmė [†]	0,0034	
IBLP		
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	428 (80 %)	448 (84 %)
Mediana, mėn. (95 % PI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p reikšmė [‡]	0,0171	
Objektyvus atsako dažnis		
OAD % (95 % PI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Visiškas atsakas	2,6 %	1,7 %
Dalinis atsakas	26,6 %	26,7 %
p reikšmė ^α	0,3610	
Atsako trukmė^{§, ¶}		
Mediana, mėn. (diapazonas)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 6 mėn. [¶]	65 %	55 %
Pacientų dalis (%), kuriems atsako trukmė buvo ≥ 12 mėn. [¶]	38 %	27 %

* Remiantis stratifikuotu *Cox* proporcinės rizikos modeliu.

[†] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu. BI rodmens rezultatai atitiko iš anksto apibrėžtą vienakrypčio reikšmingumo lygį 0,0200.

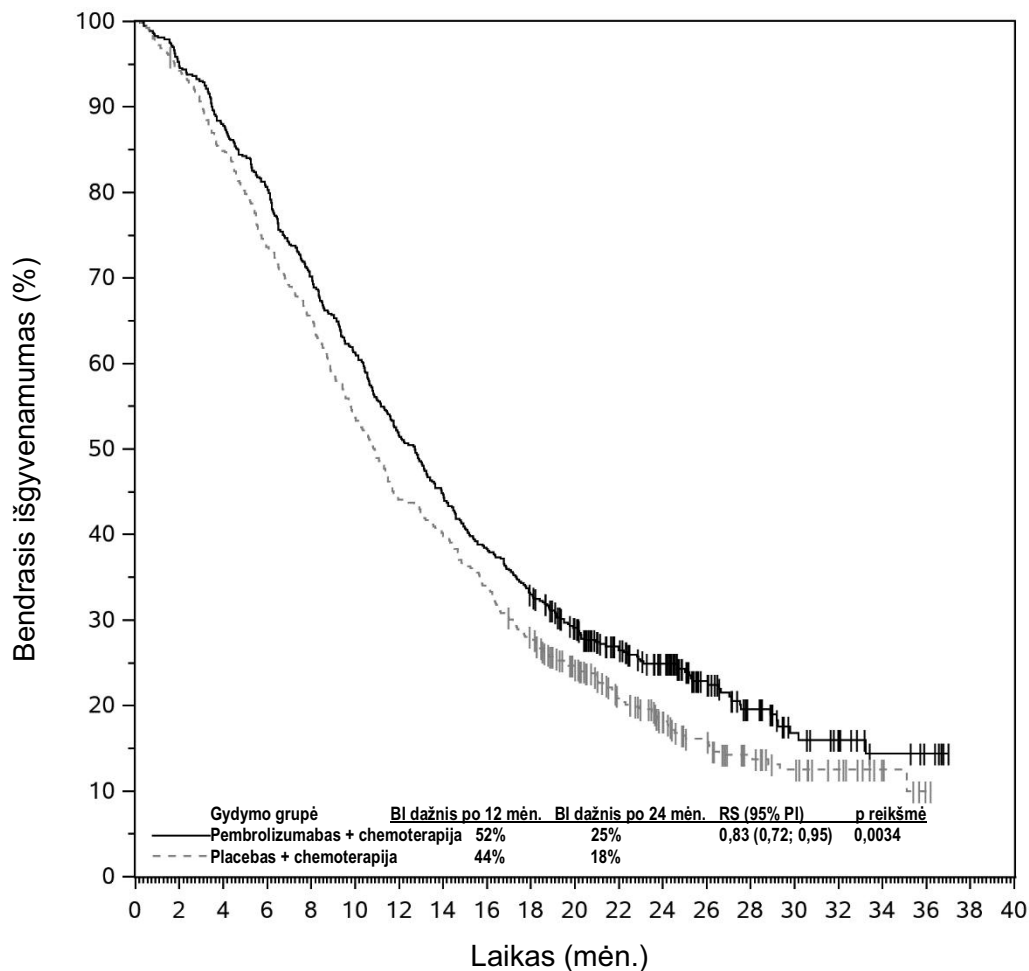
[‡] Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *log-rank* testu. IBLP rodmens rezultatai neatitiko iš anksto apibrėžto vienakrypčio reikšmingumo lygmens 0,0125.

^α Vienakryptė p reikšmė pagrįsta stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu. OAD rodmens rezultatai neatitiko iš anksto apibrėžto vienakrypčio reikšmingumo lygmens 0,0125.

[§] Remiantis pacientais, kuriems nustatytas objektyvus atsakas, kuris buvo apibrėžtas kaip patvirtintas visiškas atsakas arba dalinis atsakas.

[¶] Remiantis apskaičiavimais pagal *Kaplan-Meier*.

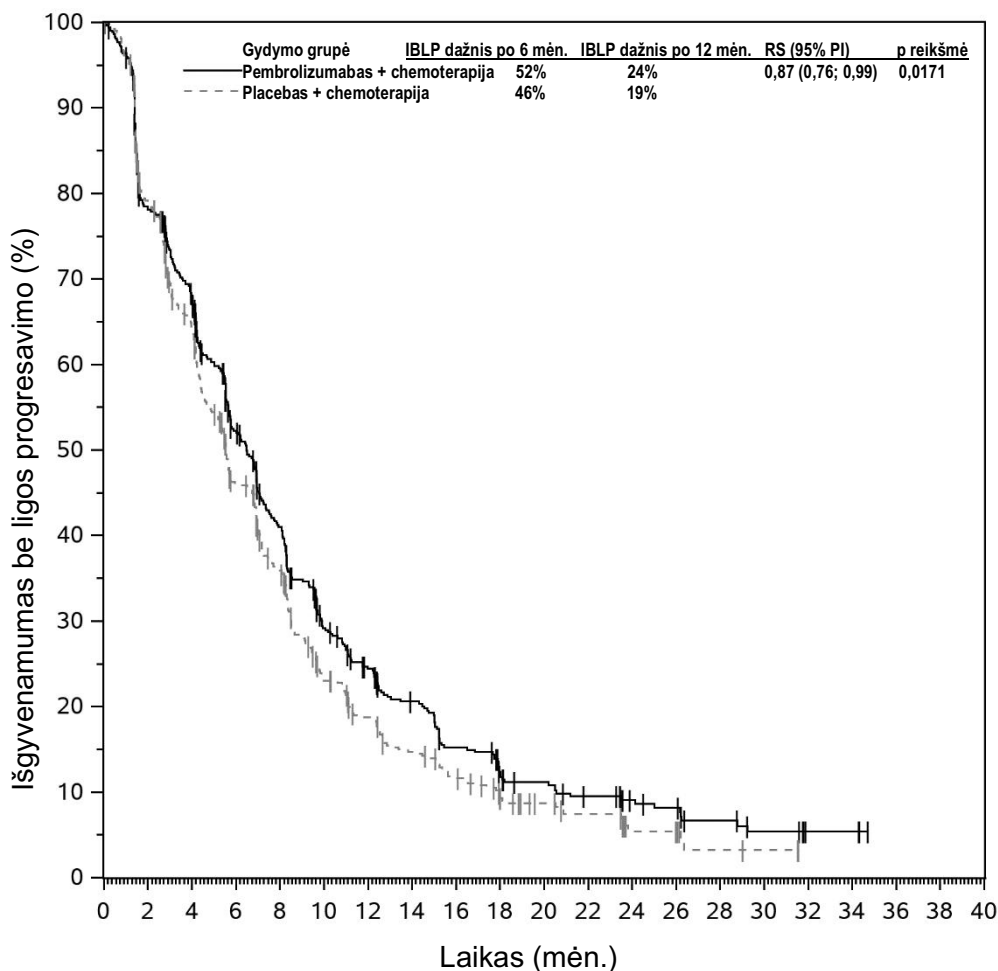
47 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes KEYNOTE-966 tyrimo metu (ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

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

48 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė pagal gydymo grupes
KEYNOTE-966 tyrimo metu
(ketinimo gydyti populiacija [angl. *intent to treat population*])



Pacientų su rizika skaičius

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

Senyviems pacientams

Saugumo savybių skirtumų ≥ 75 metų pacientams, kuriems buvo skiriama pembrolizumabo monoterapija, lyginant su jaunesniais pacientais iš esmės nepastebėta. Remiantis ribotais ≥ 75 metų pacientams turimais saugumo savybių duomenimis, skiriant pembrolizumabo derinį su chemoterapija, ≥ 75 metų pacientai jį prasčiau toleravo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vaistinio preparato veiksmingumo duomenys ≥ 75 metų pacientams pateikiami atitinkamuose poskyriuose kiekvienai indikacijai.

Vaikų populiacija

KEYNOTE-051 tyrimo metu 161 vaikui (62 vaikams nuo 9 mėnesių iki mažiau kaip 12 metų ir 99 paaugliams nuo 12 iki 17 metų), kurie sirgo išplitusia melanoma arba turėjo PD-L1 teigiamų, progresavusių, recidyvavusių ar gydymui atsparių solidinių navikų ar sirgo limfoma, buvo skiriama 2 mg/kg kūno svorio pembrolizumabo dozė kas 3 savaites. Visiems pacientams skirtų pembrolizumabo dozių mediana buvo 4 dozės (svyravimo ribos 1-35 dozės), o 138 pacientams (85,7 %) buvo skirtos 2 ar daugiau pembrolizumabo dozių. Įtrauktiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyti 28 navikų tipai pagal pagrindinę diagnozę. Dažniausi navikų tipai pagal histologinę struktūrą buvo Hodžkino limfoma (13,7 %), daugiaformė glioblastoma (9,3 %), neuroblastoma (6,2 %), osteosarkoma (6,2 %) ir melanoma (5,6 %). Tarp 161 įtraukto paciento 137 buvo nustatyta solidinių navikų, 22 pacientams – Hodžkino limfoma, o 2 pacientams – kitokios limfomos. Pacientams, kuriems nustatyti solidiniai navikai arba kitokios limfomos, OAD rodmuo buvo 5,8 %, nė vienam pacientui

nenustatyta visiško atsako, o 8 pacientams (5,8 %) nustatytas dalinis atsakas. Hodžkino limfoma sirgusiųjų populiacijoje (n = 22), 11-17 metų pacientų pradinės savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 15 metų; 64 % buvo vyriškosios lyties; 68 % – baltaodžiai; 77 % būklė pagal Lansky/Karnofsky skalę buvo įvertinta 90-100 balų, o 23 % – 70-80 balų. Aštuoniasdešimt šešiams procentams pacientų anksčiau buvo skirtas dviejų ar daugiau eilių gydymas, o 64 % pacientų nustatyta III ar didesnės stadijos liga. Šiems kHL sirgusiems vaikams nustatytas OAD rodmuo, įvertintas BICR pagal 2007 m. IWG kriterijus, buvo 54,5 %, 1 pacientui (4,5 %) pasiektas visiškas atsakas, o 11 pacientų (50,0 %) nustatytas dalinis atsakas, tuo tarpu OAD rodmuo, įvertintas pagal 2014 m. Lugano kriterijus, buvo 63,6 %, 4 pacientams (18,2 %) pasiektas visiškas atsakas, o 10 pacientų (45,5 %) nustatytas dalinis atsakas. Duomenų iš klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo melanoma sergantys paaugliai, yra labai nedaug, todėl veiksmingumui nustatyti buvo naudojami ekstrapoliuoti suaugusiųjų duomenys. Tarp 5 paauglių, kurie sirgo išplitusia melanoma ir kurie buvo gydomi KEYNOTE-051 tyrimo metu, nė vienam pacientui nenustatyta visiško ar dalinio atsako, o 1 pacientui buvo nustatyta stabili ligos eiga.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti pembrolizumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie Hodžkino limfomos gydymą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pembrolizumabo farmakokinetika buvo tirta 2 993 metastazavusia ar nerezekutuota melanoma, NSLPV ar karcinoma sirgusių pacientų organizme, kurie vartojo nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg kūno svorio dozę kas 2 savaites, nuo 2 mg/kg iki 10 mg/kg kūno svorio dozę kas 3 savaites arba 200 mg dozę kas 3 savaites.

Absorbcija

Pembrolizumabas yra lašinamas tiesiai į veną, todėl nedelsiant visas kiekis yra biologiškai prieinamas.

Pasiskirstymas

Kadangi pasiskirstymas už kraujagyslių ribų yra ribotas, pembrolizumabo pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrai yra mažas (~ 6,0 litro; VK: 20 %). Kaip yra tikėtina antikūnų atveju, specialiu būdu su plazmos baltymais pembrolizumabas nesijungia.

Biotransformacija

Pembrolizumabas katabolizuojamas nespecifiniu būdu, metabolizmas prie jo pašalinimo neprisideda.

Eliminacija

Pembrolizumabo klirensas yra maždaug 23 % mažesnis (geometrinis vidurkis 195 ml per parą [VK %: 40 %]) pasiekus didžiausiąjį pokytį pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, lyginant su klirensu po pirmosios dozės skyrimo (252 ml per parą [VK %: 37 %]); šis klirens sumažėjimas laike nėra vertinamas kaip kliniškai reikšmingas. Nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai galutinės pusinės eliminacijos laiko geometrinio vidurkio reikšmė (VK %) yra 22 dienos (32 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ekspozicija pembrolizumabu, išreiškiamą didžiausia koncentracija (C_{max}) ir plotu po koncentracijos ir laiko kreive (AUC), veiksmingos dozės intervalo ribose didėjo proporcingai dozei. Pembrolizumabo pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo pasiekta iki 16-osios savaitės, kai kartotinės dozės buvo skiriamos kas 3 savaites, o sisteminis preparato kaupimasis buvo 2,1 karto. Vartojant 2 mg/kg kūno svorio dozę kas 3 savaites, mažiausiosios koncentracijos (C_{min}) mediana pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis buvo apie 22 µg/ml, o vartojant 200 mg dozę kas 3 savaites – 29 µg/ml. Vartojant 2 mg/kg kūno svorio dozę kas 3 savaites, 3 savaičių ploto po koncentracijos ir laiko kreive mediana esant pusiausvyrinei apykaitai (AUC_{0-3 sav.}) buvo 794 µg•parą/ml, o vartojant 200 mg dozę kas 3 savaites – 1 053 µg•parą/ml.

Klasikine HL sergantiems ir 200 mg kas 3 savaites doze gydytiems pacientams pusiausvyrinės C_{min} mediana buvo iki 40 % didesnė negu pacientams, sergantiems kitokiais navikais ir gydytiems tokia pačia vaistinio preparato doze. Tačiau koncentracijų diapazonas buvo panašus. Pastebimų skirtumų

tarp didžiausios koncentracijos (C_{max}) medianos kHL ir kitokiais navikais sergantiems pacientams nenustatyta. Remiantis turimais saugumo duomenimis kHL ir kitokiais navikais sergantiems pacientams, šie skirtumai klinikinės reikšmės neturi.

Ypatingos populiacijos

Įvairių kintamųjų poveikiai pembrolizumabo farmakokinetikai buvo įvertinti atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę. Pembrolizumabo klirensui kliniškai svarbaus poveikio neturėjo šie veiksniai: amžius (ribos nuo 15 iki 94 metų), lytis, rasė, lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir naviko daroma žala. Ryšys tarp kūno svorio ir klirenso patvirtina galimybę vartoti fiksuotą arba pagal kūno svorį apskaičiuotą dozę adekvačiai ir panašiai ekspozicijai užtikrinti. Nustatyta pembrolizumabo ekspozicija, susidaranti dozuojuojant pagal kūno svorį po 2 mg/kg kūno svorio dozę kas 3 savaites pacientams vaikams (≥ 3 -17 metų), yra panašios kaip ir nustatytosios suaugusiesiems skiriant tokią pat dozę.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka pembrolizumabo klirensui buvo vertinta populiacijos farmakokinetikos analizės būdu pacientus, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Kliniškai reikšmingų pembrolizumabo klirenso skirtumų tarp pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali, nebuvo nustatyta. Su pacientais, sergančiais sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, pembrolizumabas netirtas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka pembrolizumabo klirensui buvo vertinta populiacijos farmakokinetikos analizės būdu pacientus, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nustatytas naudojant JAV Nacionalinio vėžio instituto apibrėžtus kepenų funkcijos sutrikimo kriterijus), palyginus su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Kliniškai svarbių pembrolizumabo klirenso skirtumų tarp pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali, nebuvo rasta. Su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, pembrolizumabas netirtas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pembrolizumabo saugumas buvo vertintas 1 mėnesio ir 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimais su pavianų genties beždžionėmis, leidžiant joms į veną 6, 40 arba 200 mg/kg kūno svorio dozes 1 mėnesio trukmės tyrimo metu vieną kartą per savaitę, o 6 mėnesių trukmės tyrimo metu kas dvi savaites, po kurių buvo 4 mėnesių periodas be gydymo. Toksikologiškai reikšmingų radinių nepastebėta, o nestebimo nepageidaujamo poveikio dozė (angl. *no observed adverse effect level NOAEL*) abiejuose tyrimuose buvo ≥ 200 mg/kg kūno svorio, kuri sudaro ekspoziciją, atitinkamai, 19 kartų ir 94 kartus didesnę už ekspoziciją žmonėms, kurią sukelia 10 mg/kg ir 2 mg/kg kūno svorio dozės. Ekspozicijų skirtumas tarp NOAEL ir 200 mg dozės žmonėms buvo 74 kartai.

Gyvūnų reprodukcijos tyrimai su pembrolizumabu neatlikti. Manoma, kad PD-1/PD-L1 signalo perdavimo kelias dalyvauja palaikant toleranciją vaisiui nėštumo metu. Pelių nėštumo modeliais įrodyta, kad PD-L1 signalo perdavimo kelio blokada sutrikdo toleranciją vaisiui ir padažnina vaisių praradimus.

Gyvūnų vaisingumo tyrimai su pembrolizumabu neatlikti. 1 mėnesio ir 6 mėnesių kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su beždžionėmis metu jokių reikšmingų poveikių patinų ir patelių dauginimosi organams nebuvo. Vis dėlto dauguma minėtuose tyrimuose tirtų gyvūnų nebuvo lytiškai subrendę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
2 metai.

Paruošto infuzinio tirpalo

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu jis tuoj pat nebus lašinamas, įrodyta, kad KEYTRUDA laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu stabilus išlieka 96 valandas. Per šias 96 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas. Prieš vartojimą šaldytuve laikytiems flakonams ir (arba) intraveninio tirpalo maišeliams būtina leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

4 ml koncentrato, kuriuose yra 100 mg pembrolizumabo, yra 10 ml tūrio I tipo stiklo flakone, užkimštame dengtu pilku, aliuminio plomba apjuostu, chlorobutilo arba bromobutilo gumos kamščiu su tamsiai mėlynos spalvos nuplėšiamuoju dangteliu.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Infuzijos ruošimas ir sulašinimas

- Flakono nekratykite.
- Leiskite flakonui sušilti iki kambario (ne aukštesnės kaip 25 °C) temperatūros.
- Prieš skiedžiant, skysčio flakoną ne ilgiau kaip 24 valandas galima laikyti ne šaldytuve (ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje).
- Parenteraliniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas. Jeigu jame yra matomų dalelių, tokį flakoną išmeskite.
- Norėdami paruošti praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų nuo 1 iki 10 mg/ml, į švirkštą pritraukite reikiamą koncentrato tūrį (iki 4 ml [100 mg]) ir suleiskite į intraveninio

tirpalo maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Norint užtikrinti, kad iš kiekvieno flakono būtų išgauta 4 ml koncentrato, kiekviename flakone yra 0,25 ml perteklius (iš viso flakone yra 4,25 ml). Atsargiai vartydami sumaišykite praskiestą tirpalą.

- Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu jis tuoj pat nebus lašinamas, įrodyta, kad KEYTRUDA laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu stabilus išlieka 96 valandas. Per šias 96 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas. Prieš vartojimą, šaldytuve laikytiems flakonams ir (arba) intraveninio tirpalo maišeliams būtina leisti sušilti iki kambario temperatūros. Praskiestame tirpale gali būti pusiau skaidrių ar baltos spalvos baltymingų dalelių. Naudodami sterilų, nepirogenišką ir mažai baltymų surišantį 0,2-5 µm infuzinėje sistemoje esantį arba papildomą filtrą, per 30 minučių infuzinį tirpalą sulašinkite į veną.
- Per tą pačią infuzinę sistemą kartu su kitais vaistiniais preparatais nelašinkite.
- KEYTRUDA yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Flakone likusį nesuvartotą tirpalą išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1024/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. liepos 17 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. kovo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI,
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
JAV

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

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

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
JAV

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas KEYTRUDA į šalies narės rinką registruotojas privalo su tos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Šia mokomąja programa siekiama didinti pacientų ir (arba) jų globėjų informuotumą apie požymius ir simptomus, susijusius su ankstyvu galimų imuninių nepageidaujamų reakcijų (angl. *Immune-mediated adverse reactions, imARs*) atpažinimu ar nustatymu.

Registruotojas užtikrina, kad visose šalyse narėse, į kurių rinką yra tiekiamas KEYTRUDA, visi gydytojai, kurie, tikėtina, išrašys KEYTRUDA, ir pacientai, kurie bus gydomi KEYTRUDA, ar jų globėjai būtų gavę arba turėtų prieigą prie pacientui skirtos mokomosios medžiagos rinkinių.

Pacientui skirtą mokomosios medžiagos rinkinį sudaro:

- paciento kortelė.

Paciento kortelės pagrindiniai elementai:

- pagrindinių imuninių nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų aprašymas ir neatidėliotino pranešimo savo gydytojui svarba, jeigu šie simptomai pasireikštų;
- svarba nemandyti savarankiškai gydytis jokių simptomų, prieš tai nepasitarus su savo sveikatos priežiūros specialistu;
- svarba nuolat su savimi nešiotis paciento kortelę ir parodyti ją kiekvieno apsilankymo pas sveikatos priežiūros specialistą metu (pvz., skubios pagalbos sveikatos priežiūros specialistams), išskyrus vaistą išrašiusiam gydytojui.

Ši kortelė primena pacientams pagrindinius simptomus, apie kuriuos reikia nedelsiant pranešti gydytojui arba slaugytojui. Joje taip pat yra siūlymas įrašyti gydančio gydytojo kontaktinius duomenis ir tokiu būdu įspėti kitus gydytojus, kad pacientas yra gydomas KEYTRUDA.

- **Ipareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
1. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Registruotojas turi pateikti tyrimo P204, t.y. III fazės, atsitiktinių imčių, atviro pembrolizumabo ir brentuksimabo vedotino poveikio lyginimo klinikinio tyrimo recidyvuojančia arba refrakteriška klasikine Hodžkino limfoma (kHL) sergantiems pacientams galutinę ataskaitą. Galutinė tyrimo ataskaita	2025 m. IV ketvirtis
2. Biologinių žymenų vertė norint nuspėti pembrolizumabo veiksmingumą turi būti toliau tiriama, būtent: Būtina tirti kitus negu imunohistochemijos (IHCh) būdu nustatyta PD-L1 raiškos būklė biologinius žymenis (pvz., PD-L2, RNR signatūrą ir pan.), pagal kuriuos galima prognozuoti pembrolizumabo veiksmingumą, kartu su daugiau informacijos apie PD-L1 raiškos pobūdį, gautos vykdant tęsiamą adjuvantinio rezekuotos II stadijos melanomos gydymo tyrimą (KN716): <ul style="list-style-type: none"> • Genomo analizė naudojant viso egzomo sekoskaitos ir (arba) RNRseq tyrimus (pvz., Nanostring RNR genų parašo tyrimai); • PD-L2 IHCh nusidažymas; • Duomenys apie RNR ir proteomų profiliavimą serume. 	2024 m. IV ketvirtis
3. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): registruotojas turi pateikti galutinę KN054 tyrimo IBLA/išgyvenamumo be atokiųjų metastazių (angl. <i>distant metastasis free survival (DMFS)</i>) ir BI duomenų ataskaitą (tai III fazės pembrolizumabo [MK-3475] klinikinis tyrimas tiriamiesiems, kuriems atlikta visiška III stadijos didelės rizikos melanomos rezekcija). Galutinė tyrimo ataskaita.	2027 m. IV ketvirtis
4. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekdamas toliau apibūdinti Keytruda veiksmingumą pacientams, sergantiems MSI-H arba dMMR teigiamu skrandžio, tulžies latakų ir plonųjų žarnų vėžiu, registruotojas turi pateikti KEYNOTE-158 tyrimo duomenis (tai II fazės pembrolizumabo [MK-3475] klinikinis tyrimas anksčiau gydytiems išplitusiais solidiniais navikais sergantiems pacientams), įskaitant OAD duomenis iš Kohortų K ir L.	2025 m. I ketvirtis
5. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekdamas toliau apibūdinti pembrolizumabo veiksmingumą, kai jo skiriama adjuvantiniam suaugusiųjų bei 12 metų ir vyresnių paauglių, sergančių IIB ar IIC stadijų melanoma, gydymui, registruotojas turi pateikti protokole numatytų KN716 tyrimo tarpinių BI duomenų analizių rezultatus (tai III fazės pembrolizumabo [MK-3475] klinikinis tyrimas tiriamiesiems, kuriems atlikta visiška II stadijos didelės rizikos melanomos rezekcija). Klinikinio tyrimo ataskaita.	2028 m. IV ketvirtis
6. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekdamas toliau apibūdinti Keytruda veiksmingumą, kai jo skiriama adjuvantiniam suaugusiųjų, kurie serga nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu ir kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika, gydymui, registruotojas turi pateikti KEYNOTE-091 tyrimo galutinės BI rodmenų duomenų analizės rezultatus. Registruotojas turi pateikti atnaujintus duomenis apie gydymą po vėžio progresavimo, ypatingai apie anti-PD(L)1 vaistinių preparatų skyrimą ir jų poveikį pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas adjuvantinis gydymas pembrolizumabu. Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita.	2026 m. III ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pembrolizumabas
100 mg/4 ml

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 4 ml flakone yra 100 mg pembrolizumabo. Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg pembrolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratykite.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 96 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1024/002 (1 flakonas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pembrolizumabas
100 mg/4 ml
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui pembrolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums sulašinant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Yra svarbu, kad gydymo metu su savimi turėtumėte paciento kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KEYTRUDA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KEYTRUDA
3. Kaip vartoti KEYTRUDA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KEYTRUDA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KEYTRUDA ir kam jis vartojamas

KEYTRUDA sudėtyje yra veikliosios medžiagos pembrolizumabo, kuris yra monokloninis antikūnas. KEYTRUDA veikia padėdamas Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžio liga.

KEYTRUDA yra skirtas suaugusiesiems gydyti:

- tam tikros rūšies odos vėžį, vadinamą melanoma,
- tam tikros rūšies plaučių vėžį, vadinamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu,
- tam tikros rūšies vėžį, vadinamą klasikine Hodžkino limfoma;
- tam tikros rūšies vėžį, vadinamą šlapimo pūslės vėžiu (urotelio karcinoma);
- tam tikros rūšies galvos ir kaklo srities vėžį, vadinamą galvos ir kaklo plokščialąsteline karcinoma;
- tam tikros rūšies inkstų vėžį, vadinamą inkstų ląstelių karcinoma,
- tam tikros rūšies vėžį, kai nustatytas didelis mikrosatelitų nestabilumo rodmuo (angl. *microsatellite instability-high, MSI-H*) arba klaidingai suporuotų nukleotidų DNR pažaidų taisymo sistemos stoka (angl. *mismatch repair deficient, dMMR*) ir kai vėžys apima storąją ir tiesiąją žarną (vadinamas storosios ir tiesiosios žarnos vėžiu), gimdą (vadinamas endometriumo vėžiu), skrandį (vadinamas skrandžio vėžiu), plonąsias žarnas (vadinamas plonųjų žarnų vėžiu) arba tulžies latakus ar tulžies pūslę (vadinamas tulžies latakų vėžiu);
- tam tikros rūšies vėžį, vadinamą stemplės karcinoma;
- tam tikros rūšies krūties vėžį, vadinamą trigubai neigiamu krūties vėžiu;
- tam tikros rūšies gimdos vėžį, vadinamą endometriumo karcinoma;
- tam tikros rūšies vėžį, vadinamą gimdos kaklelio vėžiu;
- tam tikros rūšies skrandžio vėžį, vadinamą skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma;
- tam tikros rūšies tulžies latakų ar tulžies pūslės vėžį, vadinamą tulžies latakų karcinoma.

KEYTRUDA skirtas vaikams bei paaugliams:

- 3 metų ir vyresniems gydyti tam tikros rūšies vėžį, vadinamą klasikine Hodžkino limfoma;
- 12 metų ir vyresniems gydyti tam tikros rūšies vėžį, vadinamą melanoma.

KEYTRUDA skiriamas, kai vėžio liga jau yra išplitusi arba nebegali būti pašalinta chirurginiu būdu.

KEYTRUDA skiriamas, kai pacientams buvo atlikta melanomos, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio arba inkstų ląstelių karcinomos pašalinimo chirurginė operacija, siekiant apsaugoti nuo vėžio atsinaujinimo (adjuvantiniam gydymui).

KEYTRUDA pacientams skiriamas prieš chirurginę operaciją (neoadjuvantiniam gydymui) gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį arba trigubai neigiamą krūties vėžį, o vėliau tęsiamas gydymas KEYTRUDA po operacijos (adjuvantiniam gydymui), siekiant apsaugoti nuo vėžio atsinaujinimo.

KEYTRUDA gali būti vartojamas derinant su kitais vaistais nuo vėžio. Svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte šių kitų vaistų nuo vėžio pakuotės lapelius. Jeigu kiltų kokių nors klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant KEYTRUDA

KEYTRUDA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pembrolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti KEYTRUDA.

Prieš gydymą KEYTRUDA, pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- sergate autoimunine liga (būklė, kai Jūsų organizmas puola savas ląsteles);
- sergate pneumonija arba uždegimu plaučiuose (vadinamuoju pneumonitu);
- anksčiau buvote gydytas ipilimumabu, kitu vaistu melanomai gydyti, ir dėl jo vartojimo patyrėte sunkų šalutinį poveikį;
- Jums buvo pasireiškusį alerginė reakcija į gydymą kitais monokloniniais antikūnais;
- sergate ar sirgote lėtine virusine kepenų infekcija, įskaitant hepatitą B (HBV) ir hepatitą C (HCV);
- esate užsikrėtęs žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) arba sergate įgytu imunodeficito sindromu (AIDS);
- Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi;
- Jūsų inkstų funkcija yra sutrikusi;
- Jums persodintas solidinis organas arba atlikta kaulų čiulpų (kameninių ląstelių) transplantacija, kurios metu panaudotos donoro kamieninės ląstelės (alogeninė transplantacija).

Gydymo KEYTRUDA metu Jums gali atsirasti tam tikrų rimtų šalutinių poveikių. Šie šalutiniai poveikiai kartais gali sukelti pavojų gyvybei ar lemti mirtį. Šių šalutinių poveikių gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba net ir nutraukus Jūsų gydymą. Vienu metu Jums gali pasireikšti keli šalutiniai poveikiai.

Nedelsdami skambinkite arba kreipkitės į savo gydytoją, jeigu pasireikštų bet kuri iš žemiau išvardytų būklių. Norėdamas apsaugoti Jus nuo sunkesnių komplikacijų ir palengvinti simptomus, gydytojas gali paskirti kitų vaistų. Jūsų gydytojas gali kitą KEYTRUDA dozę atidėti arba gydymą KEYTRUDA nutraukti.

- plaučių uždegimas, galintis pasireikšti dusuliu, krūtinės skausmu ar kosuliu;
- žarnyno uždegimas, galintis pasireikšti viduriavimu ar dažnesniu nei įprastai tuštinimusi, juodomis, deguto spalvos, lipniomis išmatomis arba išmatomis su krauju ar gleivėmis, stipriu skrandžio skausmu arba jautrumu, pykinimu, vėmimu;
- kepenų uždegimas, galintis pasireikšti pykinimu ar vėmimu, apetito sumažėjimu, skausmu dešinėje viršutinėje pilvo pusėje, odos ir akių obuolių pageltimu, tamsiu šlapimu, kraujavimu ar lengviau nei įprastai atsirandančiomis mėlynėmis;
- inkstų uždegimas, galintis pasireikšti šlapimo kiekio ar spalvos pokyčiais;
- hormonų liaukų uždegimas (ypač skydliaukės, hipofizės ir antinksčių), galintis pasireikšti greitu širdies plakimu, kūno masės netekimu, padidėjusiu prakaitavimu, kūno masės didėjimu,

- plaukų slinkimu, šalčio pojūčiu, vidurių užkietėjimu, žemesniu balsu, raumenų diegliais, galvos svaigimu ar alpuliu, nepraeinančiu ar neįprastu galvos skausmu;
- 1-ojo tipo cukrinis diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę (kai sergant diabetu kraujyje susikaupia rūgščių); šio sutrikimo simptomai gali pasireikšti didesniu nei įprastai alkio ar troškulio jautumu, poreikiu dažniau šlapintis arba kūno masės mažėjimu, nuovargiu, pykinimu, pilvo skausmu, greitu ir giliu kvėpavimu, sumišimu, neįprastu mieguistumu, saldžiu išskvepiamo oro kvapu, saldumo ar metalo pojūčiu burnoje arba pakitusiu Jūsų šlapimo ar prakaito kvapu;
 - akių uždegimas, galintis pasireikšti regėjimo pokyčiais;
 - raumenų uždegimas, galintis pasireikšti raumenų skausmu ar silpnumu;
 - širdies raumens uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti dusulys, nereguliari širdies veikla, nuovargis ar krūtinės skausmas;
 - kasos uždegimas, galintis pasireikšti pilvo skausmu, pykinimu ir vėmimu;
 - odos uždegimas, galintis pasireikšti išbėrimu, niežuliu, odos pūslėmis, lupimusi arba opelėmis ir (arba) burnos ertmės, nosies ar ryklės gleivinės arba genitalijų srities opomis;
 - imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą, akis ir (arba) limfmazgius (sarkoidozė);
 - galvos smegenų uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti sumišimas, karščiavimas, atminties sutrikimų ar traukulių (encefalitas);
 - rankų ar kojų skausmas, tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis arba silpnumas; šlapinimosi ar tuštinimosi sutrikimai, įskaitant poreikį dažniau šlapintis nei įprastai, šlapimo nelaikymą, apsunkintą šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas);
 - tulžies latakų uždegimas ir randėjimas, kuris gali sukelti viršutinės dešinės pilvo srities skausmą, kepenų ar blužnies padidėjimą, nuovargį, niežulį arba odos ar akių obuolių pageltimą (sklerozuojantis cholangitas);
 - skrandžio uždegimas (gastritas);
 - susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija, dėl kurios gali pasireikšti raumenų mėšlungis ar spazmai, nuovargis ir silpnumas (hipoparatirozė);
 - reakcijos į infuziją, galinčios pasireikšti dusuliu, niežėjimu ar išbėrimu, galvos svaigimu ar karščiavimu.

Pacientams, kuriems atlikta kaulų čiulpų (kameninių ląstelių) transplantacija naudojant donoro (alogenines) kamienines ląsteles, pasireiškiančios komplikacijos, įskaitant transplantato prieš šeimininką ligą. Šios komplikacijos gali būti sunkios ir gali lemti mirtį. Jų gali pasireikšti, jeigu Jums anksčiau buvo atlikta tokio tipo transplantacija arba jeigu ji Jums bus atliekama ateityje. Gydytojas stebės Jūsų būklę dėl šių komplikacijų požymių ir simptomų atsiradimo, kurie gali pasireikšti kaip odos išbėrimas, kepenų uždegimas, pilvo skausmas ar viduriavimas.

Vaikams ir paaugliams

KEYTRUDA negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, išskyrus:

- klasikine Hodžkino limfoma sergančius 3 metų ir vyresnius vaikus;
- melanoma sergančius 12 metų ir vyresnius vaikus.

Kiti vaistai ir KEYTRUDA

Pasakykite savo gydytojui.

- Jeigu vartojate kitų vaistų, silpninančių Jūsų imuninę sistemą. Jų pavyzdžiai gali būti kortikosteroidai, tokie kaip prednizonas. Šie vaistai gali trikdyti KEYTRUDA poveikį. Vis dėlto, kol esate gydomas KEYTRUDA, gydytojas gali paskirti Jums kortikosteroidų, norėdamas susilpninti šalutinius poveikius, kuriuos galėtų sukelti KEYTRUDA. Prieš KEYTRUDA vartojimą derinant su chemoterapija, Jums taip pat gali būti paskirta kortikosteroidų, siekiant apsaugoti nuo pykinimo bei vėmimo ir (arba) gydyti šiuos sutrikimus ar kitus chemoterapijos sukeltus šalutinius reiškinius.
- Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, Jums KEYTRUDA vartoti draudžiama, nebent gydytojas būtų Jums rekomendavęs tai daryti.

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju.
- KEYTRUDA gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui arba nulemti jo žūtį.
- Jeigu esate pastoti galinti moteris, gydymosi KEYTRUDA metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės dozės Jūs privalote naudotis tinkamomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis.

Žindymo laikotarpis

- Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui.
- Gydymo KEYTRUDA metu nežindykite.
- Ar KEYTRUDA patenka į motinos pieną, nėra žinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

KEYTRUDA silpnai veikia Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. KEYTRUDA gali sukelti šalutinius reiškinius tokius kaip galvos svaigimas, nuovargis ar silpnumo pojūtis. Po KEYTRUDA infuzijos nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, nebent būtumėte tikri, kad jaučiatės gerai.

3. Kaip vartoti KEYTRUDA

KEYTRUDA bus Jums sulašinamas ligoninėje arba klinikoje, prižiūrint gydytojui, turinčiam vėžio ligos gydymo patirties.

- Rekomenduojama KEYTRUDA dozė suaugusiesiems yra po 200 mg kas 3 savaites arba po 400 mg kas 6 savaites.
- Rekomenduojama KEYTRUDA dozė klasikine Hodžkino limfoma sergantiems 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, taip pat melanoma sergantiems 12 metų ir vyresniems paaugliams yra po 2 mg/kg kūno svorio (iki didžiausios 200 mg dozės) kas 3 savaites.
- Gydytojas sulašins Jums KEYTRUDA infuzijos į veną (intraveniniu) būdu per maždaug 30 minučių.
- Kiek laiko reikės Jus gydyti, nuspręs Jūsų gydytojas.

Ką daryti praleidus vizitą, skirtą sulašinti KEYTRUDA dozę?

- Nedelsdami paskambinkite savo gydytojui, kad paskirtų naujo vizito datą.
- Yra labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės.

Nustojus vartoti KEYTRUDA

Gydymo nutraukimas gali sustabdyti vaisto poveikį. Nenutraukite gydymo KEYTRUDA, nebent Jūs tai aptarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

Jūs taip pat rasite šią informaciją paciento kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Yra svarbu, kad saugotumėte šią kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui ar globėjui.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai Jums sulašins KEYTRUDA, gali atsirasti tam tikrų sunkių šalutinių poveikių. Žiūrėkite 2 skyriuje.

Gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį, kai buvo vartojama vien pembrolizumabo.

Labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- susilpnėjęs skydliaukės aktyvumas;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;

- dusulys, kosulys;
- viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas;
- niežėjimas, odos išbėrimas;
- raumenų ir kaulų skausmas, sąnarių skausmas;
- nuovargis, neįprastas nuovargio ar silpnumo pojūtis, patinimas, karščiavimas.

Dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (kraujosruvos ar lengviau atsirandantis kraujavimas), baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų, limfocitų) skaičiaus sumažėjimas;
- su vaisto infuzija susijusios reakcijos;
- sustiprėjęs skydliaukės aktyvumas, karščio pylimas;
- sumažėjęs natrio, kalio ar kalcio kiekis kraujyje;
- sunkumas užmigti;
- galvos svaigimas, nervų uždegimas, sukeliantis rankų ar kojų nutirpimą, silpnumą, dilgsėjimą arba deginimą, energijos stoka, skonio pojūčio pakitimas;
- sausos akys;
- sutrikęs širdies ritmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas;
- žarnų uždegimas, burnos sausmė;
- kepenų uždegimas;
- raudonas iškilas odos išbėrimas, kartais su pūslėmis, odos uždegimas, spalvą praradusios odos ploteliai, sausa, niežtinti oda, plaukų slinkimas, į spuogus panašus odos sutrikimas;
- raumenų skausmas, diegliai ar jautrumas, skausmas rankose ar kojose, sąnarių skausmas su patinimu;
- į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, nenormalus inkstų funkcijos tyrimo rezultatas.

Nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičiaus sumažėjimas, uždegiminis atsakas prieš trombocitus, baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičiaus padidėjimas;
- imuninis sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą, akis ir (arba) limfmazgius (sarkoidozė);
- sumažėjusi hormonų gamyba antinksčiuose, posmegeninės liaukos (ji yra galvos smegenų pamate) uždegimas, skydliaukės uždegimas;
- I tipo cukrinis diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę;
- būklė, kai raumenys nusilpsta ir greit pavargsta, traukuliai;
- akių uždegimas, akies skausmas, dirginimas, niežėjimas ar paraudimas, nemalonus jautrumas šviesai, taškelių matymas;
- širdies raumens uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti dusulys, nereguliari širdies veikla, nuovargis ar krūtinės skausmas, skysčio sanakaupa aplink širdį, širdiplėvės uždegimas;
- kasos uždegimas, skrandžio uždegimas, skrandžio ar viršutinės plonosios žarnos dalies gleivinėje atsirandančios opos;
- sustorėjusios, kartais pleiskanojančios, odos išaugos, smulkūs odos nelygumai, gumbeliai ar opelės, plaukų spalvos pokyčiai;
- sausgyslių apvalkalo uždegimas;
- inkstų uždegimas;
- krakmolą virškinančio fermento amilazės kiekio padidėjimas.

Retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- hemofagocitine limfohistiocitoze vadinama būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais, ir dėl to gali pasireikšti įvairių simptomų; uždegiminis atsakas prieš raudonąsias kraujo ląsteles; silpnumo pojūtis, svaigulys, dusulys arba odos pablyškimas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai, galimai dėl tikrąja raudonųjų kraujo ląstelių aplazija vadinamos anemijos pasireiškimo);

- susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija, dėl kurios gali pasireikšti raumenų mėšlungis ar spazmai, nuovargis ir silpnumas;
- laikinas nervų uždegimas, sukiantis galūnių skausmą, silpnumą ar paralyžių (*Guillain-Barré* sindromas); galvos smegenų uždegimas (encefalitas), kuris gali pasireikšti kaip sumišimas, karščiavimas, atminties sutrikimai ar traukuliai; rankų ar kojų skausmas, tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis arba silpnumas; šlapinimosi ar tuštinimosi sutrikimai, įskaitant poreikį dažniau šlapintis nei įprastai, šlapimo nelaikymą, apsinkintą šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas); regos nervo patinimas, dėl kurio gali pasireikšti vienos ar abiejų akių regėjimo praradimas, skausmas akių judesių metu ir (arba) spalvinio regėjimo praradimas (regos nervo neuritas); nugaros ir galvos smegenų dangalo uždegimas, kuris gali pasireikšti kaklo stinguliu, galvos skausmu, karščiavimu, akių jautrumu šviesai, pykinimu ar vėmimu (meningitas);
- kraujagyslių uždegimas;
- plonųjų žarnų prakiurimas;
- tulžies latakų uždegimas;
- niežėjimas, odos pūslės, lupimasis arba opelės ir (arba) burnos ertmės, nosies ar ryklės gleivinės arba genitalijų srities opos (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė), skausmingi raudoni mazgeliai po oda;
- liga, kuria sergant imuninė sistema „atakuoja“ kūną drėkinančias liaukas, pvz., ašarų ir seilių liaukas (*Sjogren* [*Sjogren*] sindromas);
- šlapimo pūslės uždegimas, kuris gali pasireikšti kaip dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

Gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį, kai klinikinių tyrimų metu pembrolizumabo buvo skiriama kartu su chemoterapija.

Labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas, trombocitų skaičiaus sumažėjimas (dėl to gali pasireikšti kraujosruvos ar lengviau atsirandantis kraujavimas);
- susilpnėjęs skydliaukės aktyvumas;
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje; sumažėjęs apetitas;
- sunkumas užmigti;
- nervų uždegimas, sukiantis rankų ar kojų nutirpimą, silpnumą, dilgsėjimą arba deginimą, galvos skausmas;
- dusulys, kosulys;
- viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas;
- plaukų slinkimas, niežėjimas, odos išbėrimas;
- raumenų ir kaulų skausmas, sąnarių skausmas;
- nuovargio jausmas, neįprastas nuovargis ar silpnumas, karščiavimas;
- padidėjęs aspartato aminotransferaze vadinamo kepenų fermento aktyvumas kraujyje, padidėjęs alanino aminotransferaze vadinamo kepenų fermento aktyvumas kraujyje.

Dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas su karščiavimu, baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų, limfocitų) skaičiaus sumažėjimas;
- su šio vaisto infuzija susijusi reakcija;
- sumažėjusi hormonų gamyba antinksčiuose, skydliaukės uždegimas, sustiprėjęs skydliaukės aktyvumas;
- sumažėjęs natrio arba kalcio kiekis kraujyje;
- svaigulys, skonio pojūčio pakitimas, energijos stoka;
- sausos akys;
- sutrikęs širdies ritmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas;
- žarnų uždegimas, skrandžio uždegimas, burnos sausmė;

- kepenų uždegimas;
- raudonas iškilas odos išbėrimas, kartais su pūslėmis, odos uždegimas, odos sutrikimai panašūs į spuogus, sausa niežtinti oda;
- raumenų skausmas, diegliai ar jautrumas, skausmas rankose ar kojose, sąnarių skausmas su patinimu;
- staigi inkstų pažeida;
- patinimas, į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs šarminė fosfataze vadinamo kepenų fermento aktyvumas kraujyje, pakitę inkstų funkcijos tyrimo rodmenys, kalcio kiekio kraujyje padidėjimas.

Nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičiaus padidėjimas;
- posmegeninės liaukos (ji yra galvos smegenų pamate) uždegimas;
- I tipo cukrinis diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę;
- galvos smegenų uždegimas, kuris gali pasireikšti sumišimu, karščiavimu, sutrikusia atmintimi ar traukuliais (encefalitas), traukuliais;
- širdies raumens uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti dusulys, nereguliari širdies veikla, nuovargis ar krūtinės skausmas, skysčio sanakaupa aplink širdį, širdiplėvės uždegimas;
- kraujagyslių uždegimas;
- kasos uždegimas, skrandžio ar viršutinės plonosios žarnos dalies gleivinėje atsirandančios opos;
- sustorėjusios, kartais pleiskanojančios, odos išaugos, spalvą praradusios odos ploteliai, smulkūs odos nelygumai, gumbeliai ar opelės;
- sausgyslių apvalkalo uždegimas;
- inkstų uždegimas, šlapimo pūslės uždegimas, kuris gali pasireikšti kaip dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje;
- krakmolą ardančio fermento amilazės aktyvumo padidėjimas.

Retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- uždegiminis atsakas prieš trombocitus ar raudonąsias kraujo ląsteles;
- imuninis sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą, akis ir (arba) limfmazgius (sarkoidozė);
- susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija, dėl kurios gali pasireikšti raumenų mėšlungis ar spazmai, nuovargis ir silpnumas;
- būklė, kai raumenys nusilpsta ir greit pavargsta; laikinas nervų uždegimas, sukeliantis galūnių skausmą, silpnumą ar paralyžių (*Guillain-Barré* sindromas); regos nervo patinimas, dėl kurio gali pasireikšti vienos ar abiejų akių regėjimo praradimas, skausmas akių judesių metu ir (arba) spalvinio regėjimo praradimas (regos nervo neuritas);
- akių uždegimas, akių skausmas, sudirginimas, niežėjimas ar paraudimas, nemalonus padidėjęs jautrumas šviesai, dėmės regėjimo lauke;
- plonųjų žarnų prakiurimas;
- tulžies latakų uždegimas;
- niežėjimas, odos pūslės, lupimasis arba opelės ir (arba) burnos ertmės, nosies ar ryklės gleivinės arba genitalijų srities opos (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas), skausmingi raudonos spalvos gumbeliai po oda, plaukų spalvos pokyčiai;
- liga, kuria sergant imuninė sistema „atakuoja“ kūną drėkinančias liaukas, pvz., ašarų ir seilių liaukas (*Sjogren* [*Sjogren*] sindromas).

Gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį, kai klinikinių tyrimų metu pembrolizumabo buvo skiriama derinant su akitinibu arba lenvatinibu.

Labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapimo takų infekcijos (padažnėjęs šlapinimasis, skausmas šlapinantis);
- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas, skonio pojūčio pakitimas;

- padidėjęs kraujospūdis;
- dusulys, kosulys;
- viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimas, niežėjimas;
- sąnarių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų skausmas, skausmingumas ar jautrumas, rankų ar kojų skausmas;
- nuovargio jausmas, neįprastas nuovargis ar silpnumas, patinimas, karščiavimas;
- lipazės (riebalus skaidančio fermento) aktyvumo padidėjimas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, pakitę inkstų funkcijos tyrimo rodmenys.

Dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų, limfocitų, leukocitų) skaičiaus sumažėjimas, trombocitų skaičiaus sumažėjimas (dėl to gali pasireikšti kraujosruvos ar lengviau atsirandantis kraujavimas);
- su vaisto infuzija susijusios reakcijos;
- sumažėjusi hormonų gamyba antinksčiuose, sustiprėjęs skydliaukės aktyvumas, skydliaukės uždegimas;
- sumažėjęs natrio, kalio ar kalcio kiekis kraujyje;
- sunkumas užmigti;
- svaigulys, nervų uždegimas, sukeliantis rankų ar kojų nutirpimą, silpnumą, dilgsėjimą arba deginantį skausmą, energijos stoka;
- sausos akys;
- sutrikęs širdies ritmas;
- plaučių uždegimas;
- žarnų uždegimas, kasos uždegimas, skrandžio uždegimas, burnos sausmė;
- kepenų uždegimas;
- raudonas iškilas odos išbėrimas, kartais su pūslėmis, odos uždegimas, sausa oda, odos sutrikimai panašūs į spuogus, plaukų slinkimas;
- sąnarių skausmas su patinimu;
- inkstų uždegimas;
- į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis;
- amilazės (krakmolą skaidančio fermento) aktyvumo padidėjimas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs šarmine fosfataze vadinamo kepenų fermento aktyvumas kraujyje, kalcio kiekio kraujyje padidėjimas.

Nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičiaus padidėjimas;
- posmegeninės liaukos (ji yra galvos smegenų pamate) uždegimas;
- I tipo cukrinis diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę;
- būklė, kurios metu nusilpsta raumenys ar jie greitai pavargsta, galvos smegenų uždegimas, kuris gali pasireikšti sumišimu, karščiavimu, atminties sutrikimu ar traukuliais (encefalitas);
- akių uždegimas, akių skausmas, sudirginimas, niežėjimas ar paraudimas, nemaloniai padidėjęs jautrumas šviesai, dėmės regėjimo lauke;
- širdies raumens uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti dusulys, nereguliarus širdies susitraukimų ritmas, nuovargio jausmas ar krūtinės skausmas, skysčių susikaupimas aplink širdį;
- kraujagyslių uždegimas;
- skrandžio ar viršutinės plonosios žarnos dalies gleivinėje atsirandančios opos;
- sausa, niežtinti oda, sustorėjusios, kartais pleiskanojančios odos išaugos, spalvą praradusios odos ploteliai, smulkūs odos nelygumai, gumbeliai ar opelės, plaukų spalvos pokyčiai;
- sausgysles dengiančių makščių uždegimas.

Retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija, dėl kurios gali pasireikšti raumenų mėšlungis ar spazmai, nuovargis ir silpnumas;
- regos nervo patinimas, dėl kurio gali pasireikšti vienos ar abiejų akių regėjimo praradimas, skausmas akių judesių metu ir (arba) spalvinio regėjimo praradimas (regos nervo neuritas);

- plonųjų žarnų prakiurimas;
- niežėjimas, odos pūslės, lupimasis arba opelės ir (arba) burnos ertmės, nosies ar ryklės gleivinės arba genitalijų srities opos (toksinė epidermio nekrozė arba Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas);
- liga, kuria sergant imuninė sistema „atakuoja“ kūną drėkinančias liaukas, pvz., ašarų ir seilių liaukas (Sjogreno [*Sjogren*] sindromas);
- šlapimo pūslės uždegimas. Požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KEYTRUDA

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu jis tuoj pat nebus lašinamas, įrodyta, kad KEYTRUDA laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu stabilus išlieka 96 valandas. Per šias 96 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas. Prieš vartojimą, šaldytuve laikytiems flakonams ir (arba) intraveninio tirpalo maišeliams būtina leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Nelaikykite nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio pakartotinam vartojimui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KEYTRUDA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pembrolizumabas.

Viename 4 ml flakone yra 100 mg pembrolizumabo.

Kiekviename koncentrato mililitre yra 25 mg pembrolizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

KEYTRUDA išvaizda ir kiekis pakuotėje

KEYTRUDA yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, kurio pH 5,2 – 5,8. Jis tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra vienas stiklo flakonas.

Registruotojas

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Infuzijos ruošimas ir sulašinimas

- Flakono nekratykite.
- Leiskite flakonui sušilti iki kambario (ne aukštesnės kaip 25 °C) temperatūros.
- Prieš skiedžiant, skysčio flakoną ne ilgiau kaip 24 valandas galima laikyti ne šaldytuve (ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje).
- Parenteraliniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas. Jeigu jame yra matomų dalelių, tokį flakoną išmeskite.
- Norėdami paruošti praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų nuo 1 iki 10 mg/ml, į švirkštą pritraukite reikiamą koncentrato tūrį (iki 4 ml [100 mg]) ir suleiskite į intraveninio tirpalo maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Norint užtikrinti, kad iš kiekvieno flakono būtų išgauta 4 ml koncentrato, kiekviename flakone yra 0,25 ml perteklius (iš viso flakone yra 4,25 ml). Atsargiai vartydami sumaišykite praskiestą tirpalą.
- Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu jis tuoj pat nebus lašinamas, įrodyta, kad KEYTRUDA laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu stabilus išlieka 96 valandas. Per šias 96 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas. Prieš vartojimą, šaldytuve laikytiems flakonams ir (arba) intraveninio tirpalo maišeliams būtina leisti sušilti iki kambario temperatūros. Praskiestame tirpale gali būti pusiau skaidrių ar baltos spalvos baltymingų dalelių. Naudodami sterilų, nepirogenišką ir mažai baltymų surišantį 0,2-5 µm infuzinėje sistemoje esantį arba papildomą filtrą, per 30 minučių infuzinį tirpalą sulašinkite į veną.
- Per tą pačią infuzinę sistemą kartu su kitais vaistiniais preparatais nelašinkite.
- KEYTRUDA yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Flakone likusį nesuvartotą tirpalą išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.