

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 100 mg pembrolizumab.

Varje ml koncentrat innehåller 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab är en humaniserad monoklonal anti-programmerad celldöd-1 (PD-1) antikropp (IgG4/kappa-isotyp med en stabiliserande sekvensändring i Fc-delen) framställd i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till svagt gul lösning, pH 5,2-5,8.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Melanom

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med avancerat (inoperabelt eller metastaserat) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med melanom i stadium IIB, IIC eller III efter total resektion (se avsnitt 5.1).

#### Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi som neoadjuvant behandling, och därefter fortsatt som monoterapi för adjuvant behandling, är indicerat för behandling av resektabel icke-småcellig lungcancer hos vuxna med hög risk för recidiv (för urvalskriterier, se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna med icke-småcellig lungcancer med hög risk för recidiv efter total resektion och platinabaserad kemoterapi (för urvalskriterier, se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ ) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp hos vuxna.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 1$  % av tumörcellerna (TPS  $\geq 1$  %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

#### Klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och barn från 3 år med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) eller efterföljande minst två tidigare behandlingar då ASCT inte är ett behandlingsalternativ.

#### Urotelial cancer

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 10$  enligt metoden Combined Positive Score (CPS) (se avsnitt 5.1).

#### Skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (5-FU) är indicerat som första linjens behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel skivepitelcancer i huvud och hals hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS (se avsnitt 5.1)

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 50$  % av tumörcellerna (TPS  $\geq 50$  %) och progression under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

#### Njurcellscancer (RCC)

KEYTRUDA i kombination med axitinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna (se avsnitt 5.1)

KEYTRUDA i kombination med lenvatinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna med njurcellscancer vid ökad risk för recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi och resektion av metastaserade lesioner (för urvalskriterier, se avsnitt 5.1)

#### Cancer som uppvisar hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller defekt mismatch repair (dMMR)

##### *Kolorektalcancer (CRC)*

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för vuxna med kolorektalcancer som uppvisar MSI-H eller dMMR i följande behandlingslinjer:

- första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer
- behandling av inoperabel eller metastaserad kolorektalcancer efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kombinationsbehandling.

##### *Icke-kolorektal cancer*

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av följande tumörer som uppvisar MSI-H eller dMMR hos vuxna med:

- avancerad eller recidiverande endometriecancer med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning
- inoperabel eller metastaserad ventrikel-, tunntarms- eller gallvägscancer med sjukdomsprogression under eller efter åtminstone en tidigare behandling.

#### Esofagus cancer

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och fluoropyrimidin är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad esofagus cancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 10$  enligt metoden CPS (se avsnitt 5.1).

#### Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

KEYTRUDA i kombination med kemoterapi som neoadjuvant behandling, och därefter fortsatt som monoterapi för adjuvant behandling efter kirurgi, är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA i kombination med kemoterapi är indicerat för behandling av lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 10$  enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom (se avsnitt 5.1).

#### Endometriecancer (EC)

KEYTRUDA i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometriecancer hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

#### Cervix cancer

KEYTRUDA i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab är indicerat för behandling av kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervix cancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS.

#### Adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången

KEYTRUDA i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS.

KEYTRUDA i kombination med fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq 1$  enligt metoden CPS (se avsnitt 5.1).

#### Gallvägscancer

KEYTRUDA i kombination med gemcitabin och cisplatin är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad gallvägscancer hos vuxna.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

### PD-L1 testning

Om PD-L1-uttrycket specificeras i indikationen ska patienturvalet för behandling med KEYTRUDA baseras på tumöruttrycket av PD-L1, vilket bekräftas med en validerad testmetod (se avsnitt 4.1, 4.4, 4.8 och 5.1).

### Påvisande av MSI/MMR

Om specificerat i indikationen ska patienturvalet för behandling med KEYTRUDA baseras på tumörstatus avseende MSI-H/dMMR, vilket bör bekräftas med en validerad testmetod (se avsnitt 4.1 och 5.1).

### Dosering

Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA för vuxna är antingen 200 mg var 3:e vecka eller 400 mg var 6:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter.

Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA som monoterapi för pediatrika patienter från 3 år med cHL eller för patienter från 12 års ålder med melanom är 2 mg/kg kroppsvikt (upp till maximal dos på 200 mg), var 3:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter.

Vid kombinationsbehandling, se även produktresuméerna för de läkemedel som administreras samtidigt.

Patienter bör behandlas med KEYTRUDA till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar (och upp till maximal behandlingstid om det är specificerat för en indikation). Atypiska svar (dvs. en initial, temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initialt tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling till dess att sjukdomsprogress har bekräftats.

För adjuvant behandling av melanom, NSCLC eller RCC ska KEYTRUDA administreras till och med sjukdomsrecidiv, oacceptabel toxicitet eller maximalt under ett års tid.

För neoadjuvant och adjuvant behandling av resektabel NSCLC ska patienter behandlas neoadjuvant med kemoterapi i kombination med 4 doser KEYTRUDA 200 mg var 3:e vecka, eller 2 doser med 400 mg var 6:e vecka, eller till sjukdomsprogression som omöjliggör komplett resektion, eller oacceptabel toxicitet. Detta följs av adjuvant behandling med 13 doser KEYTRUDA 200 mg som monoterapi var 3:e vecka, eller 7 doser 400 mg var 6:e vecka, eller till recidiv eller oacceptabel toxicitet. Patienter med sjukdomsprogression som omöjliggör komplett resektion eller som får oacceptabel toxicitet relaterat till KEYTRUDA i kombination med kemoterapi vid neoadjuvant behandling ska inte få KEYTRUDA som monoterapi för adjuvant behandling.

För neoadjuvant och adjuvant behandling av TNBC ska patienter behandlas neoadjuvant med kemoterapi i kombination med 8 doser KEYTRUDA 200 mg var 3:e vecka, eller 4 doser med 400 mg var 6:e vecka, eller till sjukdomsprogression som omöjliggör komplett resektion, eller oacceptabel toxicitet. Detta följs av adjuvant behandling med 9 doser KEYTRUDA 200 mg som monoterapi var 3:e vecka, eller 5 doser 400 mg var 6:e vecka, eller till recidiv eller oacceptabel toxicitet. Patienter med sjukdomsprogression som omöjliggör komplett resektion eller som får oacceptabel toxicitet relaterat till KEYTRUDA i kombination med kemoterapi vid neoadjuvant behandling ska inte få KEYTRUDA som monoterapi för adjuvant behandling.

Senareläggning av behandling eller utsättande (se även avsnitt 4.4).

Dosminskning av KEYTRUDA rekommenderas inte. KEYTRUDA ska senareläggas eller sättas ut för att hantera biverkningar som beskrivs i Tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar för KEYTRUDA**

Immunmedierade biverkningar	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjusteringar
Pneumonit	Grad 2	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 3 eller 4, alternativt återkommande grad 2	Sätt ut permanent
Kolit	Grad 2 eller 3	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 4 alternativt återkommande grad 3	Sätt ut permanent
Nefrit	Grad 2 med kreatinin > 1,5 till ≤ 3 x övre normalgränsen (Upper Limit of Normal = ULN)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 x ULN	Sätt ut permanent
Endokrinopati	Grad 2 binjurebarksvikt och hypofysit	Senarelägg behandling tills kontrollerad av hormonersättning
	Grad 3 eller 4 binjurebarksvikt eller symtomatisk hypofysit  Typ 1-diabetes i samband med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukos > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller i samband med ketoacidosis  Hypertyreos grad ≥ 3	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*  Hos patienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopati som förbättrats till grad 2 eller lägre och som om indicerat kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling, kan fortsatt behandling med pembrolizumab vid behov övervägas, efter kortikosteroidnedtrappning. Annars ska behandlingen avbrytas.
	Hypotyreos	Hypotyreos kan behandlas med substitutionsbehandling utan behandlingsavbrott.
Hepatit  <b>OBSERVERA:</b> för patienter med RCC som behandlas med <b>pembrolizumab i kombination med axitinib</b> med förhöjda leverenzym, se riktlinjer för dosering under denna tabell.	Grad 2 med aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3 till 5 x ULN eller totalbilirubin > 1,5 till 3 x ULN	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 x ULN eller totalbilirubin > 3 x ULN	Sätt ut permanent
	För patienter med levermetastaser som redan vid behandlingsstart har grad 2 förhöjning av ASAT eller ALAT och där ASAT eller ALAT ökar med ≥ 50 % under behandling och förhöjningen kvarstår ≥ 1 vecka	Sätt ut permanent
Hudreaktioner	Grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*

<b>Immunmedierade biverkningar</b>	<b>Allvarlighetsgrad</b>	<b>Behandlingsjusteringar</b>
	Grad 4 eller bekräftad SJS eller TEN	Sätt ut permanent
<b>Andra immunmedierade biverkningar</b>	Baserat på allvarlighetsgrad och typ av reaktion (grad 2 eller grad 3)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokardit Grad 3 eller 4 encefalit Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Sätt ut permanent
	Grad 4 alternativt återkommande grad 3	Sätt ut permanent
<b>Infusionsrelaterade reaktioner</b>	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent

Observera: Allvarlighetsgrad i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

\* Om behandlingsrelaterad toxicitet inte återgår till grad 0-1 inom 12 veckor efter senaste dosen av KEYTRUDA, eller om kortikosteroiddosen inte kan reduceras till  $\leq 10$  mg prednison eller motsvarande per dag inom 12 veckor, ska KEYTRUDA sättas ut permanent.

Säkerheten vid återinförande av behandling med pembrolizumab hos patienter som tidigare har haft immunmedierad myokardit är okänd.

KEYTRUDA som monoterapi eller som kombinationsterapi ska sättas ut permanent för immunmedierade biverkningar av grad 4 eller återkommande grad 3, om inte annat specificerats i Tabell 1.

För hematologisk toxicitet av grad 4, endast för patienter med cHL, ska KEYTRUDA sättas ut till dess att biverkningarna återgår till grad 0-1.

#### *KEYTRUDA i kombination med axitinib vid RCC*

För patienter med RCC som behandlas med KEYTRUDA i kombination med axitinib, se produktresumén beträffande dosering av axitinib. Vid kombinationsbehandling med pembrolizumab kan ökning av den initiala 5 mg dosen av axitinib övervägas, med intervall om minst sex veckor (se avsnitt 5.1).

#### Förhöjda leverenzym hos patienter med RCC som behandlas med KEYTRUDA i kombination med axitinib:

- Om ALAT eller ASAT är  $\geq 3$  x ULN, men  $< 10$  x ULN utan att ett samtidigt totalbilirubin är  $\geq 2$  x ULN, ska både KEYTRUDA och axitinib sättas ut tills dessa biverkningar återgår till grad 0-1. Behandling med kortikosteroider kan övervägas. Återinsättning av ett läkemedel eller sekventiell återinsättning av båda läkemedlen när biverkningarna återgått kan övervägas. Vid återinsättning av axitinib kan en dosminskning i enlighet med axitinibs produktresumé övervägas.
- Om ALAT eller ASAT är  $\geq 10$  x ULN eller  $> 3$  x ULN med ett samtidigt totalbilirubin på  $\geq 2$  x ULN, ska både KEYTRUDA och axitinib sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider kan övervägas.

#### KEYTRUDA i kombination med lenvatinib

Vid användning i kombination med lenvatinib ska ett eller båda läkemedlen avbrytas vid behov. Lenvatinib ska pausas, dosreduceras eller sättas ut i enlighet med instruktionerna i produktresumén för lenvatinib vid kombination med pembrolizumab. Ingen dosreducering rekommenderas för KEYTRUDA.

Patienter som behandlas med KEYTRUDA måste ges ett patientkort och informeras om riskerna med KEYTRUDA (se även bipacksedeln).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs för patienter  $\geq 65$  år (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. KEYTRUDA har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. KEYTRUDA har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för KEYTRUDA för barn under 18 år har inte fastställts med undantag för pediatrika patienter med melanom eller cHL. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

### Administreringsätt

KEYTRUDA är avsedd för intravenös användning. Den måste administreras som infusion under 30 minuter. KEYTRUDA får inte administreras som en intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Vid administrering av KEYTRUDA som en del av en kombinationsbehandling med intravenös kemoterapi ska KEYTRUDA administreras först.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Påvisande av PD-L1-uttryck

För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall.

### Immunmedierade biverkningar

Immunmedierade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått pembrolizumab. De flesta immunmedierade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling. Immunmedierade biverkningar har även uppstått efter den sista dosen av pembrolizumab. Immunmedierade biverkningar som påverkar mer än ett organsystem kan inträffa samtidigt.

För biverkningar som misstänks vara immunmedierade bör lämplig utvärdering utföras för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska behandling med pembrolizumab senareläggas och kortikosteroider ska sättas in. Vid förbättring till grad  $\leq 1$  bör nedtrappning av kortikosteroider påbörjas och fortgå under minst 1 månad. För patienter vars immunmedierade biverkningar inte kan kontrolleras med kortikosteroider, baserat på begränsade data från kliniska studier, kan andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas.

Behandling med pembrolizumab kan återupptas inom 12 veckor efter sista dosen av KEYTRUDA om biverkningen återgår till  $\leq$  grad 1 och kortikosteroiddosen har reducerats till  $\leq 10$  mg prednison eller



motsvarande per dag.

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunmedierade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunmedierad grad 4 toxicitet, med undantag för endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Immunmedierad pneumonit

Pneumonit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska utvärderas med radiologisk bildiagnostik och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider ska ges för grad  $\geq 2$  händelser (initial dos 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning), och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 pneumonit och sättas ut permanent vid grad 3, grad 4 eller återkommande grad 2 pneumonit (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad kolit

Kolit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit, och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider ska ges för grad  $\geq 2$  (initial dos 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning), och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 eller grad 3 kolit och sättas ut permanent vid grad 4 eller återkommande grad 3 kolit (se avsnitt 4.2). Den potentiella risken för tarmperforation bör beaktas.

#### Immunmedierad hepatit

Hepatit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar av leverfunktionen (vid behandlingsstart, regelbundet under behandling och närhelst indicerat vid kliniska fynd/utvärdering) och symtom på hepatit och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider ska ges (initial dos 0,5-1 mg/kg kroppsvikt/dag (för grad 2) och 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag (för grad  $\geq 3$ ) prednison eller motsvarande följt av nedtrappning) och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas eller sättas ut beroende på leverenzymförhöjningens omfattning (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad nefrit

Nefrit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar av njurfunktionen och andra orsaker till nedsatt njurfunktion uteslutas. Kortikosteroider ska ges för grad  $\geq 2$  (initial dos på 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande följt av nedtrappning) och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 och sättas ut permanent vid grad 3 eller grad 4 nefrit, beroende på kreatininförhöjningens omfattning (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierade endokrinopatier

Allvarlig endokrinopati, inklusive binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreoos har observerats vid behandling med pembrolizumab.

Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunmedierade endokrinopatier.

Binjurebarksvikt (primär och sekundär) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Hypofysit har också rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på binjurebarksvikt och hypofysit (inklusive hypopituitarism) och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider för behandling av binjurebarksvikt och annan hormonell substitutionsbehandling ska ges utifrån kliniskt behov. Behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 binjurebarksvikt eller hypofysit tills händelsen kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling. Pembrolizumab ska senareläggas eller sättas ut vid grad 3 eller grad 4 binjurebarksvikt eller symptomatisk hypofysit. Fortsatt behandling med pembrolizumab kan, om indicerat, övervägas efter kortikosteroidnedtrappning (se avsnitt 4.2). Hypofysens funktion och hormonnivåer bör kontrolleras för att säkerställa adekvat hormonell substitutionsbehandling.

Typ 1-diabetes mellitus, inklusive diabetesketoacidosis, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på hyperglykemi eller andra tecken och symtom på diabetes. Insulin ska ges för typ 1-diabetes och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas i fall av typ 1-diabetes associerad med grad  $\geq 3$  hyperglykemi eller ketoacidosis tills metabol kontroll uppnås (se avsnitt 4.2).

Sköldkörtelrubbningar, inklusive hypotyreos, hypertyreos och tyreoidit, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab och kan uppkomma när som helst under behandling. Hypotyreos rapporteras oftare hos patienter med HNSCC som tidigare har fått strålbehandling. Patienterna ska därför övervakas med avseende på förändringar av sköldkörtelfunktionen (vid behandlingsstart, regelbundet under behandling och närhelst indicerat vid kliniska fynd/utvärdering) och kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbningar. Hypotyreos kan behandlas med substitutionsbehandling utan behandlingsavbrott och utan kortikosteroider. Hypertyreos kan behandlas symtomatiskt. Pembrolizumab ska senareläggas vid grad  $\geq 3$  tills återhämtning till grad  $\leq 1$  hypertyreos. Sköldkörtelfunktion och hormonnivåer bör kontrolleras för att säkerställa lämplig hormonell substitutionsbehandling.

För patienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopatier som förbättras till grad 2 eller lägre och kontrolleras med hormonsättning, om indicerat, kan fortsatt behandling med pembrolizumab övervägas efter nedtrappning av kortikosteroider (om det funnits behov av kortikosteroidbehandling). Annars ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Immunmedierade hudbiverkningar

Allvarliga immunmedierade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på misstänkta allvarliga hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, bör pembrolizumab senareläggas vid grad 3 hudreaktioner tills återgång till grad  $\leq 1$  eller sättas ut permanent vid grad 4 hudreaktioner och kortikosteroider bör ges (se avsnitt 4.2).

Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolis (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Vid misstänkt SJS eller TEN ska behandlingen med pembrolizumab senareläggas och patienten ska remitteras till en specialist för bedömning och behandling. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iaktas när man överväger användning av pembrolizumab till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

#### Andra immunmedierade biverkningar

Följande ytterligare kliniskt signifikanta immunmedierade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos, encefalit, myelit, vaskulit, skleroserande kolangit, gastrit, icke-infektiös cystit och hypoparathyreos (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad och typ, bör pembrolizumab senareläggas vid händelser av grad 2 eller grad 3 och kortikosteroider ges.

Behandling med pembrolizumab kan återupptas inom 12 veckor efter sista dosen av KEYTRUDA om biverkningen återgår till  $\leq$  grad 1 och kortikosteroiddosen har minskats till  $\leq 10$  mg prednison eller motsvarande per dag.

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunmedierade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunmedierad grad 4 biverkning.

Vid grad 3 och grad 4 myokardit, encefalit eller Guillain-Barrés syndrom, bör pembrolizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2 och 4.8).

## Transplantationsrelaterade biverkningar

### *Avstötning av organtransplantat*

Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare. Behandling med pembrolizumab kan öka avstötningsrisken hos organtransplanterade patienter. Nyttan med behandling med pembrolizumab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

### *Komplikationer vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)*

#### Allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab

Fall av graft-versus-host-disease (GVHD) och hepatisk venös ocklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter med cHL som genomgått allogen HSCT efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör den potentiella nyttan med HSCT och den eventuellt ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer noggrant övervägas från fall till fall (se avsnitt 4.8).

#### Allogen HSCT innan behandling med pembrolizumab

Hos patienter med anamnes på allogen HSCT har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. Patienter som drabbats av GVHD efter genomgången transplantation kan ha en ökad risk för GVHD efter behandling med pembrolizumab. Överväg nyttan med behandling med pembrolizumab mot risken för eventuell GVHD hos patienter med anamnes på allogen HSCT.

## Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). För grad 3 eller grad 4 infusionsreaktioner, ska infusionen avbrytas och behandling med pembrolizumab ska sättas ut permanent (se avsnitt 4.2). Patienter med grad 1 eller grad 2 infusionsreaktion kan fortsätta att behandlas med pembrolizumab under noggrann övervakning. Premedicinering med febernedsättande läkemedel och antihistamin kan övervägas.

## Användning av pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi ska användas med försiktighet till patienter  $\geq 75$  år efter noggrant övervägande av det potentiella nytta-riskförhållandet på individuell basis (se avsnitt 5.1).

## Sjukdomsspecifika försiktighetsåtgärder

### *Användning av pembrolizumab hos patienter med urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi*

Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognos och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab. Vid urotelial cancer observerades fler dödsfall inom de första 2 månaderna för pembrolizumab jämfört med kemoterapi (se avsnitt 5.1). Faktorer som associerades med tidiga dödsfall var snabbt progredierande sjukdom vid tidigare platinabehandling samt levermetastaser.

### *Användning av pembrolizumab hos patienter med urotelial cancer som inte anses lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling och vars tumörer uttrycker PD-L1 med CPS $\geq 10$*

Studiepopulationen i KEYNOTE-052 inkluderade en andel patienter som vid studiestart hade prognostisk sjukdomskaraktäristika som lämpade sig för en karboplatinbaserad kombinationsbehandling för vilka fördelen har utvärderats i en jämförande studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 observerades ett högre antal dödsfall inom 6 månader efter påbörjad behandling, följt av en långvarig överlevnadsfördel med pembrolizumab som monoterapi jämfört med kemoterapi (se avsnitt 5.1). Inga specifika faktorer kunde identifieras i samband med tidiga dödsfall. Läkare bör överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab innan behandling påbörjas hos patienter med

urotelial cancer som anses lämpliga för karboplatinbaserad kombinationskemoterapibehandling. KEYNOTE-052 inkluderade även patienter som var lämpade för mono-kemoterapi (för vilka inga randomiserade data finns tillgängliga). Utöver detta finns inga säkerhets- eller effektdata tillgängliga för patienter med sämre allmäntillstånd (t ex ECOG Performance Status på 3) som inte anses lämpade för kemoterapi. I frånvaron av dessa data ska pembrolizumab användas med försiktighet i denna population efter noggrann övervägning av det potentiella risk-nyttaförhållandet på en individuell basis.

#### Användning av pembrolizumab som första linjens behandling av patienter med NSCLC

I allmänhet är de observerade biverkningsfrekvenserna för pembrolizumab i kombinationsbehandling högre än för pembrolizumab som monoterapi eller enbart kemoterapi, vilket avspeglar bidragen för var och en av dessa komponenter (se avsnitt 4.2 och 4.8). En direkt jämförelse av pembrolizumab när det används i kombination med kemoterapi jämfört med pembrolizumab som monoterapi finns inte tillgänglig.

Förskrivare bör beakta nytta-riskförhållandet gällande tillgängliga behandlingsalternativ (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi) innan behandling påbörjas för behandlingsnaiva patienter med NSCLC vars tumörer uttrycker PD-L1.

I KEYNOTE-042 observerades fler dödsfall inom de första 4 månaderna efter påbörjad behandling följt av en långvarig överlevnadsfördel för pembrolizumab som monoterapi jämfört med kemoterapi (se avsnitt 5.1).

#### Användning av pembrolizumab som första linjens behandling av patienter med HNSCC

I allmänhet är de observerade biverkningsfrekvenserna för pembrolizumab i kombinationsbehandling högre än för pembrolizumab som monoterapi eller enbart kemoterapi, vilket avspeglar bidragen för var och en av dessa komponenter (se avsnitt 4.8).

Förskrivare bör beakta nytta-riskförhållandet gällande tillgängliga behandlingsalternativ (monoterapi med pembrolizumab eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi) innan behandling påbörjas för patienter med HNSCC vars tumörer uttrycker PD-L1 (se avsnitt 5.1).

#### Användning av pembrolizumab som adjuvant behandling av patienter med melanom

En trend mot ökad frekvens av svåra och allvarliga biverkningar hos patienter  $\geq 75$  år har observerats. Säkerhetsdata för pembrolizumab som adjuvant behandling av patienter  $\geq 75$  år med melanom är begränsade.

#### Användning av pembrolizumab som behandling av patienter med avancerad eller recidiverande MSI-H eller dMMR endometrieccancer

En direkt jämförelse mellan pembrolizumab och lenvatinib som kombinationsbehandling med pembrolizumab som monoterapi är inte tillgänglig. Förskrivare bör beakta nytta-riskförhållandet gällande tillgängliga behandlingsalternativ (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med lenvatinib) innan behandling påbörjas för patienter med avancerad eller recidiverande MSI-H eller dMMR endometrieccancer.

#### Användning av pembrolizumab i kombination med axitinib som första linjens behandling av patienter med RCC

När pembrolizumab ges med axitinib, har högre frekvenser än väntat rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4 hos patienter med avancerad RCC (se avsnitt 4.8). Leverenzymerna ska kontrolleras innan påbörjad behandling och ska därefter kontrolleras regelbundet under hela behandlingen. Jämfört med monoterapi ska en mer frekvent kontroll av leverenzymerna övervägas. Riktlinjer för läkemedelsbehandlingen ska följas för båda läkemedlen (se avsnitt 4.2 samt produktresumén för axitinib).

Användning av pembrolizumab som första linjens behandling av patienter med MSI-H/dMMR CRC  
I KEYNOTE-177 var riskkvoterna för total överlevnad större för pembrolizumab jämfört med kemoterapi under de första 4 månaderna av behandlingen följt av en långvarig överlevnadsfördel för pembrolizumab (se avsnitt 5.1).

Användning av pembrolizumab som första linjens behandling av patienter med gallvägscancer  
Kolangit och gallvägsrelaterade infektioner är inte ovanligt hos patienter med gallvägscancer. Kolangit rapporterades i båda behandlingsgrupperna i KEYNOTE-966 (11,2 % [n=59] av patienter i behandlingsgruppen som fick pembrolizumab och kemoterapi och 10,3 % [n=55] av patienter i behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi). Patienter med stent i gallvägarna och dränage (n=74) hade ökad risk för kolangit och gallvägsinfektion i KEYNOTE-966 (39,4 % [n=13] av patienter i behandlingsgruppen som fick pembrolizumab och kemoterapi jämfört med 29,3 % [n=12] av patienter i behandlingsgruppen som fick placebo och kemoterapi). Patienter med gallvägscancer (speciellt de med stent i gallvägarna) ska därför undersökas för utveckling av kolangit eller gallvägsinfektion innan behandling påbörjas och regelbundet därefter.

#### Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: aktiva CNS metastaser, ECOG Performance Status  $\geq 2$  (förutom för urotelial cancer och RCC), hiv-infektion, hepatit B- eller hepatit C-infektion (med undantag för gallvägscancer), aktiv systemisk autoimmun sjukdom, interstitiell lungsjukdom, tidigare pneumonit som krävt systemisk behandling med kortikosteroider, allvarliga överkänslighetsreaktioner mot en annan monoklonal antikropp i anamnesen, immunsuppressiv behandling och anamnes på svåra immunmedierade biverkningar från behandling med ipilimumab, definierad som varje grad 4 toxicitet eller grad 3 toxicitet som kräver kortikosteroidbehandling ( $> 10$  mg/dag prednison eller motsvarande) i mer än 12 veckor. Patienter med aktiva infektioner exkluderades från kliniska studier och behövde få infektionen behandlad innan behandling med pembrolizumab. Patienter som drabbades av aktiva infektioner under pågående behandling med pembrolizumab erhöll adekvat medicinsk behandling. Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- (kreatinin  $> 1,5$  x ULN) eller leverfunktion (bilirubin  $> 1,5$  x ULN, ALAT, ASAT  $> 2,5$  x ULN i frånvaro av levermetastaser) vid studiestart exkluderades från kliniska studier. Således är informationen begränsad för patienter med svårt nedsatt njurfunktion och måttlig till svårt nedsatt leverfunktion.

Det finns begränsade data avseende säkerhet och effekt för KEYTRUDA hos patienter med okulärt melanom (se avsnitt 5.1).

Efter noggrant övervägande av den potentiellt förhöjda risken, kan pembrolizumab användas med lämplig medicinsk behandling hos dessa patienter.

#### Patientkort

Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas för att behandla immunmedierade biverkningar efter behandlingsstart med pembrolizumab (se avsnitt 4.4). Kortikosteroider kan även användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar

relaterade till kemoterapi.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab.

### Graviditet

Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Inga djurstudier av reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med pembrolizumab. I experimentella murina djurmodeller har emellertid blockering av signalmolekylen PD-L1 visats störa toleransen för fostret och resultera i ökad fosterförlust (se avsnitt 5.3). Dessa resultat tyder på en potentiell risk, baserat på dess verkningsmekanism, då administrering av pembrolizumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av abort eller dödfödsel. Det är känt att humant immunglobulin G4 (IgG4) passerar placentabarriären och därför kan pembrolizumab, som är av IgG4-subtyp, överföras från modern till fostret. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab.

### Amning

Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölkl. Eftersom det är känt att antikroppar kan utsöndras i bröstmjölkl, kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten. Det fanns inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos han- och honapor baserat på 1-månads och 6-månaders toxicitetsstudier med upprepade doser (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pembrolizumab har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos vissa patienter har yrsel och trötthet rapporterats efter administrering av pembrolizumab (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pembrolizumab förknippas oftast med immunmedierade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga biverkningar, gick i regress efter initiering av lämplig medicinsk behandling eller utsättande av pembrolizumab (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). Frekvenserna som ingår nedan och i Tabell 2 är baserade på alla rapporterade biverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband.

### Pembrolizumab som monoterapi (se avsnitt 4.2)

Säkerheten för pembrolizumab som monoterapi har utvärderats hos 7 631 patienter med olika tumörtyper med avseende på fyra doser (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka eller 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka) i kliniska studier. I denna patientgrupp var median observationstid 8,5 månader (intervall: 1 dag till 39 månader) och de mest frekvent förekommande biverkningarna vid behandling med pembrolizumab var trötthet (31 %), diarré (22 %) och illamående (20 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades vid monoterapi var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna som rapporterades vid monoterapi var immunmedierade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4). Incidensen av immunmedierade biverkningar var 37 % av alla grader och 9 % av grad 3-5 vid monoterapi med pembrolizumab som adjuvant behandling, och vid behandling av metastaser var incidensen 25 % av alla grader och 6 % av grad 3-5. Inga nya immunmedierade biverkningar kunde

identifieras för adjuvant behandling.

#### *Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (se avsnitt 4.2)*

När pembrolizumab administreras som en del av en kombinationsbehandling, se även produktresuméerna för respektive läkemedel som ingår i kombinationsbehandlingen innan behandling påbörjas.

Säkerheten för pembrolizumab i kombination med kemoterapi har utvärderats i kliniska studier omfattande 5 183 patienter med olika tumörtyper som fick 200 mg, 2 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt av pembrolizumab var 3:e vecka. I denna patientpopulation var de mest frekvent förekommande biverkningarna anemi (52 %), illamående (52 %), trötthet (35 %), diarré (33 %), förstoppning (32 %), kräkningar (28 %), nedsatt aptit (28 %), sänkt antal neutrofiler (27 %) och neutropeni (25 %). Incidensen av biverkningar av grad 3-5 hos patienter med NSCLC var 69 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 61 % för enbart kemoterapi, för patienter med HNSCC var incidensen 85 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 84 % för kemoterapi tillsammans med cetuximab. För patienter med esofaguscancer var incidensen 86 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 83 % för enbart kemoterapi, för patienter med TNBC var incidensen 80 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 77 % för enbart kemoterapi. För patienter med cervixcancer var incidensen 82 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 75 % för kemoterapi med eller utan bevacizumab, för patienter med ventrikelcancer var incidensen 74 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller utan trastuzumab) och 68 % för kemoterapi med eller utan trastuzumab, och hos patienter med gallvägscancer var incidensen 85 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 84 % för enbart kemoterapi.

#### *Pembrolizumab i kombination med en tyrosinkinashämmare (TKI) (se avsnitt 4.2)*

När pembrolizumab administreras i kombination med axitinib eller lenvatinib, se även produktresumén för axitinib eller lenvatinib innan behandlingen påbörjas. För ytterligare säkerhetsinformation gällande lenvatinib relaterat till behandlingen av avancerad RCC, se produktresumén för Kisplyx, och för avancerad EC, se produktresumén för Lenvima. För ytterligare säkerhetsinformation gällande axitinib gällande förhöjda leverenzymnivåer, se även avsnitt 4.4.

Säkerheten för pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib vid avancerad RCC, eller med lenvatinib vid avancerad EC har utvärderats i kliniska studier med totalt 1 456 patienter med avancerad RCC eller avancerad EC som fått 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka och antingen 5 mg axitinib två gånger dagligen eller 20 mg lenvatinib en gång dagligen, såsom lämpligt. I dessa patientpopulationer var de mest frekvent förekommande biverkningarna diarré (58 %), hypertoni (54 %), hypotyreos (46 %), trötthet (41 %), nedsatt aptit (40 %), illamående (40 %), artralgi (30 %), kräkningar (28 %), viktnedgång (28 %), dysfoni (28 %), buksmärta (28 %), proteinuri (27 %), palmar-plantar erytrodysestesi (26 %), hudutslag (26 %), stomatit (25 %), förstoppning (25 %), muskuloskeletal smärta (23 %), huvudvärk (23 %) och hosta (21 %). Incidensen av biverkningar av grad 3-5 hos patienter med RCC var 80 % för pembrolizumab i kombination med antingen axitinib eller lenvatinib och 71 % för enbart sunitinib. För patienter med EC var incidensen av biverkningar av grad 3-5 89 % för pembrolizumab i kombination med lenvatinib och 73 % för enbart kemoterapi.

#### *Tabell över biverkningar*

I Tabell 2 listas biverkningar som observerats i kliniska studier med pembrolizumab som monoterapi, i kombination med kemoterapi eller andra läkemedel mot tumörer eller som rapporterats efter godkännandet av pembrolizumab. Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar som är kända för att uppträda med enbart pembrolizumab, eller som är kända för de behandlingar som ges som en del i en kombinationsbehandling då dessa ges var för sig, kan uppträda under behandling med dessa läkemedel i kombination, även om de inte rapporterades i de kliniska studierna med kombinationsbehandling.

För ytterligare säkerhetsinformation när pembrolizumab ges som en del i en kombinationsbehandling, se även produktresuméerna för de läkemedel som administreras samtidigt.

**Tabell 2: Biverkningar hos patienter behandlade med pembrolizumab<sup>†</sup>**

	<b>Monoterapi</b>	<b>I kombination med kemoterapi</b>	<b>I kombination med axitinib eller lenvatinib</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Mycket vanliga			infektion i urinvägarna
Vanliga	lunginflammation	lunginflammation	lunginflammation
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Mycket vanliga	anemi	anemi, neutropeni, trombocytopeni	anemi
Vanliga	trombocytopeni, neutropeni, lymfopeni	febril neutropeni, leukopeni, lymfopeni	neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni
Mindre vanliga	leukopeni, immun trombocytopeni, eosinofili	eosinofili	eosinofili
Sällsynta	hemofagocyterande lymfohistiocytos, hemolytisk anemi, erytroblastopeni	hemolytisk anemi, immun trombocytopeni	
<b>Immunsystemet</b>			
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion*	infusionsrelaterad reaktion*	infusionsrelaterad reaktion*
Mindre vanliga	sarkoidos*		
Sällsynta		sarkoidos	
Ingen känd frekvens	avstötning av transplanterade organ		
<b>Endokrina systemet</b>			
Mycket vanliga	hypotyreos*	hypotyreos*	hypotyreos
Vanliga	hypertyreos	binjurebarksvikt*, tyreoidit*, hypertyreos*	binjurebarksvikt*, hypertyreos, tyreoidit*
Mindre vanliga	binjurebarksvikt*, hypofysit*, tyreoidit*	hypofysit*	hypofysit*
Sällsynta	hypoparatyreos	hypoparatyreos	hypoparatyreos
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Mycket vanliga	minskad aptit	hypokalemi, minskad aptit	minskad aptit
Vanliga	hyponatremi, hypokalemi, hypokalcemi	hyponatremi, hypokalcemi	hyponatremi, hypokalemi, hypokalcemi
Mindre vanliga	typ 1-diabetes mellitus*	typ 1-diabetes mellitus*	typ 1-diabetes mellitus*
<b>Psykiska störningar</b>			
Mycket vanliga		sömnlöshet	
Vanliga	sömnlöshet		sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Mycket vanliga	huvudvärk	perifer neuropati, huvudvärk	huvudvärk, förändrad smakuppfattning
Vanliga	yrsel, perifer neuropati, letargi, förändrad smakuppfattning	yrsel, förändrad smakuppfattning, letargi	yrsel, perifer neuropati, letargi



	<b>Monoterapi</b>	<b>I kombination med kemoterapi</b>	<b>I kombination med axitinib eller lenvatinib</b>
Mindre vanliga	myastent syndrom*, epilepsi	encefalit*, epilepsi	myastent syndrom*, encefalit*
Sällsynta	Guillain-Barrés syndrom*, encefalit*, myelit*, optisk neurit, meningit (aseptisk)*	myastent syndrom, Guillain-Barrés syndrom*, optisk neurit	optisk neurit
<b>Ögon</b>			
Vanliga	torra ögon	torra ögon	torra ögon
Mindre vanliga	uveit*		uveit*
Sällsynta	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom	uveit*	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom
<b>Hjärtat</b>			
Vanliga	hjärtarytmi <sup>‡</sup> (inklusive förmaksflimmer)	hjärtarytmi <sup>‡</sup> (inklusive förmaksflimmer)	hjärtarytmi <sup>‡</sup> (inklusive förmaksflimmer)
Mindre vanliga	myokardit, perikardiell utgjutning, perikardit	myokardit*, perikardiell utgjutning, perikardit	myokardit, perikardiell utgjutning
<b>Blodkärl</b>			
Mycket vanliga			hypertoni
Vanliga	hypertoni	hypertoni	
Mindre vanliga		vaskulit*	vaskulit*
Sällsynta	vaskulit*		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Mycket vanliga	dyspné, hosta	dyspné, hosta	dyspné, hosta
Vanliga	pneumonit*	pneumonit*	pneumonit*
<b>Magtarmkanalen</b>			
Mycket vanliga	diarré, buksmärt*, illamående, kräkning, förstoppning	diarré, kräkning, illamående, buksmärt*, förstoppning	diarré, buksmärt*, illamående, kräkning, förstoppning
Vanliga	kolit*, muntorrhet	kolit*, gastrit*, muntorrhet	kolit*, pankreatit*, gastrit*, muntorrhet
Mindre vanliga	pankreatit*, gastrit*, sår i magtarmkanalen*	pankreatit*, sår i magtarmkanalen*	sår i magtarmkanalen*
Sällsynta	tunntarmsperforation	tunntarmsperforation	tunntarmsperforation
<b>Lever och gallvägar</b>			
Vanliga	hepatit*	hepatit*	hepatit*
Sällsynta	skleroserande kolangit	skleroserande kolangit*	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Mycket vanliga	klåda*, hudutslag*	alopeci, klåda*, hudutslag*	hudutslag*, klåda*
Vanliga	allvarliga hudreaktioner*, hudrodnad, dermatit, torr hud, vitiligo*, eksem, alopeci, akneliknande utslag	allvarliga hudreaktioner*, hudrodnad, dermatit, torr hud, akneliknande utslag, eksem	allvarliga hudreaktioner*, dermatit, torr hud, hudrodnad, akneliknande utslag, alopeci
Mindre vanliga	psoriasis, lichenoid keratos*, papula, förändrad hårfärg	psoriasis, vitiligo*, papula	eksem, lichenoid keratos*, psoriasis, vitiligo*, papula, förändrad hårfärg

	<b>Monoterapi</b>	<b>I kombination med kemoterapi</b>	<b>I kombination med axitinib eller lenvatinib</b>
Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, toxisk epidermal nekrolys	Stevens-Johnsons syndrom, lichenoid keratos*, erythema nodosum, förändrad hårfärg	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta*, artralgi	muskuloskeletal smärta*, artralgi	artralgi, muskuloskeletal smärta*, myosit*, smärta i extremiteter
Vanliga	myosit*, smärta i extremiteter, artrit*	myosit*, smärta i extremiteter, artrit*	artrit*
Mindre vanliga	tenosynovit*	tenosynovit*	tenosynovit*
Sällsynta	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Vanliga		akut njurskada	nefrit*
Mindre vanliga	nefrit*	nefrit*, icke-infektiös cystit	
Sällsynta	icke-infektiös cystit		icke-infektiös cystit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Mycket vanliga	trötthet, asteni, ödem*, pyrexia	trötthet, asteni, pyrexia	trötthet, asteni, ödem*, pyrexia
Vanliga	influenzaliknande sjukdom, frossa	ödem*, influenzaliknande sjukdom, frossa	influenzaliknande sjukdom, frossa
<b>Undersökningar</b>			
Mycket vanliga		förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	förhöjt lipas, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt blodkreatinin
Vanliga	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alkaliskt fosfatas (ALP), hyperkalcemi, förhöjd nivå bilirubin i blodet, förhöjt blodkreatinin	förhöjd nivå bilirubin i blodet, förhöjt alkaliskt fosfatas (ALP), förhöjt blodkreatinin, hyperkalcemi	förhöjt amylas, förhöjd nivå bilirubin i blodet, förhöjt alkaliskt fosfatas (ALP), hyperkalcemi

	<b>Monoterapi</b>	<b>I kombination med kemoterapi</b>	<b>I kombination med axitinib eller lenvatinib</b>
Mindre vanliga	förhöjt amylas	förhöjt amylas	

† Biverkningsfrekvenser presenterade i Tabell 2 kan inte helt och hållet hänföras till pembrolizumab enbart, utan kan också bero av den underliggande sjukdomen eller bidrag från andra läkemedel som används i en kombination.

‡ Baserat på en rutinutredning som inkluderade bradyarytmier och takyarytmier.

\* Följande termer representerar en grupp av relaterade händelser som beskriver ett medicinskt tillstånd snarare än en enstaka händelse:

- infusionsrelaterad reaktion (läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, överkänslighet, infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner, cytokinfrisättningsyndrom och serumsjuka.)
- sarkoidos (kutan sarkoidos och pulmonell sarkoidos)
- hypotyreos (myxödem, immunmedierad hypothyreos och autoimmun hypotyreos)
- binjurebarksvikt (Addisons sjukdom, akut binjurebarksvikt och sekundär binjurebarksvikt)
- tyreoidit (autoimmun tyreoidit, tyst tyreoidit, sjukdom i sköldkörteln, akut tyreoidit och immunmedierad tyreoidit)
- hypertyreos (Basedows sjukdom)
- hypofysit (hypopituitarism och lymfocytisk hypofysit)
- typ 1-diabetes mellitus (diabetesketoacidosis)
- myastent syndrom (myasthenia gravis, inklusive försämrat sjukdomsförlopp)
- encefalit (autoimmun encefalit och icke-infektiös encefalit)
- Guillain-Barrés syndrom (axonal neuropati och demyeliniserande polyneuropati)
- myelit (inklusive transversell myelit)
- aseptisk meningit (meningit och icke-infektiös meningit)
- uveit (korioretinit, irit och iridocyklit)
- myokardit (autoimmun myokardit)
- vaskulit (vaskulit i centrala nervsystemet, aortainflammation och jättecellarterit)
- pneumonit (interstitiell lungsjukdom, organiserad pneumoni, immunmedierad pneumonit, immunmedierad lungsjukdom och autoimmun lungsjukdom)
- buksmärta (magbesvär, övre- och nedre buksmärta)
- kolit (mikroskopisk kolit, enterokolit, hemorragisk enterokolit, autoimmun kolit och immunmedierad enterokolit)
- gastrit (erosiv gastrit och hemorragisk gastrit)
- pankreatit (autoimmun pankreatit, akut pankreatit och immunmedierad pankreatit)
- sår i magtarmkanalen (magsår och duodenalsår)
- hepatit (autoimmun hepatit, immunmedierad hepatit, läkemedelsframkallad leverskada och akut hepatit)
- skleroserande kolangit (immunmedierad kolangit)
- klåda (urtikaria, papulös urtikaria och genital klåda)
- hudutslag (erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag och genitala utslag)
- allvarliga hudreaktioner (exfoliativa utslag, pemfigus och grad  $\geq 3$  av följande: kutan vaskulit, bullös dermatos, exfoliativ dermatit, generaliserad exfoliativ dermatit, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, klåda, genital klåda, hudutslag, erytematösa hudutslag, makulopapulära utslag, kliande hudutslag, pustulära utslag, hudnekros och toxisk hudreaktion)
- vitiligo (huddepigmentering, hudhypopigmentering och hypopigmentering av ögonlocket)
- lichenoid keratos (lichen planus och lichen sclerosus)
- muskuloskeletal smärta (muskuloskeletal besvär, ryggvärk, muskuloskeletal stelhet, muskuloskeletal bröstsmärta och nackspärr)
- myosit (myalgi, myopati, nekrotiserande myosit, polymyalgia rheumatica och rabdomyolys)
- artrit (ledsvullnad, polyartrit, ledutgjutning, autoimmun artrit och immunmedierad artrit)
- tenosynovit (tendonit, synovit, och sensmärta)
- nefrit (autoimmun nefrit, immunmedierad nefrit, tubulointerstitiell nefrit och njursvikt, akut njursvikt eller akut njurskada med tecken på nefrit, nefrotiskt syndrom, glomerulonefrit, membranös glomerulonefrit, och akut glomerulonefrit)
- ödem (perifert ödem, generaliserat ödem, vätskeansamling, vätskeretention, ögonlocksödem och läppödem, ansiktsödem, lokalt ödem och periorbitalt ödem)

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för nedanstående beskrivna immunmedierade biverkningar är baserade på patienter som fick pembrolizumab med någon av de fyra doseringarna (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka) i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Riktlinjer för biverkningshantering beskrivs i avsnitt 4.4.

#### Immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.4)

##### *Immunmedierad pneumonit*

Pneumonit förekom hos 324 (4,2 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3, 4 eller 5 hos 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) respektive 9 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 3,9 månader (intervall: 2 dagar–27,2 månader). Mediandurationen var 2,0 månader (intervall: 1 dag–51,0+ månader). Pneumonit förekom oftare hos patienter som tidigare behandlats med strålning mot thorax (8,1 %) än hos patienter som inte tidigare hade fått strålning mot thorax (3,9 %). Pneumonit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 131 (1,7 %) av patienterna. Pneumoniten gick i regress hos 196 patienter, varav 6 med patologiskt resttillstånd.

Hos patienter med NSCLC förekom pneumonit i 230 fall (6,1 %), vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3, 4 eller 5 hos 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) respektive 10 (0,3 %) patienter. Bland patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som tidigare fått strålning mot thorax, förekom pneumonit hos 8,9 %. Hos patienter med cHL var incidensen för pneumonit (oavsett grad) mellan 5,2 % till 10,8 % för patienter med cHL i KEYNOTE-087 (n=210) respektive KEYNOTE-204 (n=148).

##### *Immunmedierad kolit*

Kolit förekom hos 158 (2,1 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) respektive 6 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av kolit var 4,3 månader (intervall: 2 dagar–24,3 månader). Mediandurationen var 1,1 månad (intervall: 1 dag–45,2 månader). Kolit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 48 (0,6 %) av patienterna. Koliten gick i regress hos 132 patienter, varav 2 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med CRC som behandlats med pembrolizumab som monoterapi (n=153), var incidensen för kolit 6,5 % (oavsett grad) med 2,0 % av grad 3 och 1,3 % av grad 4.

##### *Immunmedierad hepatit*

Hepatit förekom hos 80 (1,0 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) respektive 8 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 3,5 månader (intervall: 8 dagar–26,3 månader). Mediandurationen var 1,3 månader (intervall: 1 dag–29,0+ månader). Hepatiten ledde till utsättande av pembrolizumab hos 37 (0,5 %) patienter. Hepatiten gick i regress hos 60 patienter.

##### *Immunmedierad nefrit*

Nefrit förekom hos 37 (0,5 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 11 (0,1 %), 19 (0,2 %), respektive 2 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab som monoterapi. Mediantiden till uppkomst av nefrit var 4,2 månader (intervall: 12 dagar–21,4 månader). Mediandurationen var 3,3 månader (intervall: 6 dagar–28,2+ månader). Nefrit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 17 (0,2 %) patienter. Nefriten gick i regress hos 25 patienter, varav 5 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp som behandlades med pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed (n=488) var incidensen av nefrit 1,4 % (oavsett grad) med 0,8 % av grad 3 och 0,4 % av grad 4.

##### *Immunmedierade endokrinopatier*

Binjurebarksvikt förekom hos 74 (1,0 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) respektive 4 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av binjurebarksvikt var 5,4 månader (intervall: 1 dag–23,7 månader). Mediandurationen uppnåddes ej (intervall: 3 dagar–40,1+ månader). Binjurebarksvikt ledde till utsättande av pembrolizumab hos 13 (0,2 %) patienter. Binjurebarksvikten gick i regress hos 28 patienter, varav 11 med patologiskt resttillstånd.

Hypofysit förekom hos 52 (0,7 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 23 (0,3 %), 24 (0,3 %), respektive 1 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypofysit var 5,9 månader (intervall: 1 dag–17,7 månader). Mediandurationen var 3,6 månader (intervall: 3 dagar–48,1+ månader). Hypofysit ledde till utsättande

av pembrolizumab hos 14 (0,2 %) patienter. Hypofysiten gick i regress hos 23 patienter, varav 8 med patologiskt resttillstånd.

Hypertyreos förekom hos 394 (5,2 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2 eller 3 hos 108 (1,4 %) respektive 9 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypertyreos var 1,4 månader (intervall: 1 dag–23,2 månader). Mediandurationen var 1,6 månader (intervall: 4 dagar–43,1+ månader). Hypertyreos ledde till utsättande av pembrolizumab hos 4 (0,1 %) patienter. Hypertyreosen gick i regress hos 326 (82,7 %) patienter, varav 11 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med melanom, NSCLC och RCC som fått adjuvant behandling med pembrolizumab som monoterapi (n=2 060), var incidensen av hypertyreos 11,0 %, varav majoriteten var av grad 1 eller 2.

Hypotyreos förekom hos 939 (12,3 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2 eller 3 hos 687 (9,0 %) respektive 8 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 3,4 månader (intervall: 1 dag–25,9 månader). Mediandurationen uppnåddes ej (intervall: 2 dagar–63,0+ månader). Hypotyreos ledde till utsättande av pembrolizumab hos 6 (0,1 %) av patienterna. Hypotyreosen gick i regress hos 216 (23,0 %) patienter, varav 16 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med cHL (n=389) var förekomsten av hypotyreos 17 %, alla med grad 1 eller 2. Hos patienter med HNSCC som behandlats med pembrolizumab som monoterapi (n=909) var incidensen av hypotyreos 16,1 % (oavsett grad) med 0,3 % av grad 3. Hos patienter med HNSCC som behandlats med pembrolizumab i kombination med platina och 5-FU kemoterapi (n=276), var incidensen av hypotyreos 15,2 %, samtliga var av grad 1 eller 2. Hos patienter som behandlades med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib (n=1 456) var incidensen av hypotyreos 46,2 % (alla grader) med 0,8 % grad 3 eller 4. Hos patienter med melanom, NSCLC och RCC som fått adjuvant behandling med pembrolizumab som monoterapi (n=2 060), var incidensen av hypotyreos 18,5 %, varav majoriteten var av grad 1 eller 2.

#### *Immunmedierade hudbiverkningar*

Allvarliga immunmedierade biverkningar förekom hos 130 (1,7 %) patienter, inklusive fall av grad 2, 3, 4 eller 5 hos 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) respektive 1 (< 0,1 %) patienter, som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av allvarliga hudreaktioner var 2,8 månader (intervall: 2 dagar–25,5 månader). Mediandurationen var 1,9 månader (intervall: 1 dag–47,1+ månader). Allvarliga hudreaktioner ledde till utsättande av pembrolizumab hos 18 (0,2 %) patienter. Allvarliga hudreaktioner gick i regress hos 95 patienter varav 2 med patologiskt resttillstånd.

Sällsynta fall av SJS och TEN, vissa med dödlig utgång, har observerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Komplikationer med allogen HSCT vid cHL

Av 14 patienter i KEYNOTE-013 som gick vidare med allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterade 6 patienter akut GVHD och 1 patient rapporterade kronisk GVHD, inget fall med dödlig utgång. Två patienter fick hepatisk VOD, varav ett fall med dödlig utgång. En patient fick engrafmentsyndrom efter transplantationen.

Av 32 patienter i KEYNOTE-087 som gick vidare med allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterade 16 patienter akut GVHD och 7 patienter rapporterade kronisk GVHD, varav två fall med dödlig utgång. Inga patienter fick hepatisk VOD. Inga patienter fick engrafmentsyndrom efter transplantationen.

Av 14 patienter i KEYNOTE-204 som gick vidare med allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterade 8 patienter akut GVHD och 3 patienter rapporterade kronisk GVHD, inget fall med dödlig utgång. Inga patienter fick hepatisk VOD. En patient fick engrafmentsyndrom efter transplantationen.

#### Förhöjda leverenzymmer när pembrolizumab kombineras med axitinib vid RCC

I en klinisk studie med tidigare obehandlade patienter med RCC som fick pembrolizumab i kombination med axitinib observerades högre incidens än väntat av förhöjt ALAT (20 %) och förhöjt

ASAT (13 %) av grad 3 och 4. Mediantiden för uppkomst av förhöjt ALAT var 2,3 månader (intervall: 7 dagar till 19,8 månader). Hos patienter med ALAT  $\geq 3 \times$  ULN (grad 2-4, n=116), gick ALAT i regress till grad 0-1 hos 94 %. Femtionio procent av patienterna med förhöjt ALAT fick systemiska kortikosteroider. Bland de patienter som återställdes blev 92 (84 %) återinsatta på antingen pembrolizumab (3 %) eller axitinib (31 %) som monoterapi eller så återinsattes båda (50 %). Av dessa patienter fick 55 % inget återfall av ALAT  $> 3 \times$  ULN, och av de patienter som fick ett återfall av ALAT  $> 3 \times$  ULN återställdes samtliga patienter. Det förekom inga leverbiverkningar av grad 5.

#### Avvikande laboratorievärden

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab som monoterapi var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 9,4 % med sänkt antal lymfocyter, 7,4 % med sänkt natrium, 5,8 % med sänkt hemoglobin, 5,3 % med sänkt fosfat, 5,3 % med förhöjt glukos, 3,3 % med förhöjt ALAT, 3,1 % med förhöjt ASAT, 2,6 % med förhöjt alkaliskt fosfat, 2,3 % med sänkt kalium, 2,1 % med förhöjt kalium, 1,9 % med sänkt antal neutrofiler, 1,8 % med sänkt antal trombocyter, 1,8 % med förhöjt kalcium, 1,7 % med förhöjt bilirubin, 1,5 % med sänkt kalcium, 1,4 % med sänkt albumin, 1,3 % med förhöjt kreatinin, 1,2 % med sänkt glukos, 0,8 % med sänkt antal leukocyter, 0,7 % med förhöjt magnesium, 0,5 % med förhöjt natrium, 0,4 % med förhöjt hemoglobin och 0,2 % med sänkt magnesium.

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab i kombination med kemoterapi var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 39,9 % med sänkt antal neutrofiler, 25,5 % med sänkt antal lymfocyter, 23,3 % med sänkt antal leukocyter, 20,8 % med sänkt hemoglobin, 13,7 % med sänkt antal trombocyter, 10,4 % med sänkt natrium, 7,7 % med sänkt kalium, 7,3 % med sänkt fosfat, 5,7 % med förhöjt ALAT, 5,5 % med förhöjt glukos, 5,3 % med förhöjt ASAT, 3,6 % med förhöjt bilirubin, 3,5 % med sänkt kalcium, 3,4 % med förhöjt kalium, 3,1 % med förhöjt kreatinin, 2,8 % med förhöjt alkaliskt fosfat, 2,6 % med sänkt albumin, 1,7 % med förhöjt kalcium, 1,0 % med sänkt glukos, 0,5 % med förhöjt natrium och 0,1 % med förhöjt hemoglobin.

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib, var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 23,0 % med förhöjt lipas (ej uppmätt för patienter som behandlades med pembrolizumab och axitinib), 12,0 % med sänkt antal lymfocyter, 11,4 % med sänkt natrium, 11,2 % med förhöjt amylas, 11,2 % med förhöjda triglycerider, 10,4 % med förhöjt ALAT, 8,9 % med förhöjt ASAT, 7,8 % med förhöjt glukos, 6,8 % med sänkt fosfat, 6,1 % med sänkt kalium, 5,1 % med förhöjt kalium, 4,5 % med förhöjt kolesterol, 4,4 % med förhöjt kreatinin, 4,2 % med sänkt hemoglobin, 4,0 % med sänkt magnesium, 3,5 % med sänkt antal neutrofiler, 3,1 % med förhöjt alkaliskt fosfat, 3,0 % med sänkt antal trombocyter, 2,8 % med förhöjt bilirubin, 2,2 % med sänkt kalcium, 1,7 % med sänkt antal vita blodkroppar, 1,6 % med förhöjt magnesium, 1,5 % med förhöjt protrombin INR, 1,4 % med sänkt glukos, 1,2 % med sänkt albumin, 1,2 % med förhöjt kalcium, 0,4 % med förhöjt natrium och 0,1 % med förhöjt hemoglobin.

#### Immunogenicitet

I kliniska studier med patienter som behandlades med pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka eller 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka som monoterapi hade 36 (1,8 %) av 2 034 utvärderbara patienter positiva testsvar för behandlingsinducerade antikroppar mot pembrolizumab, varav 9 (0,4 %) patienter hade neutraliserande antikroppar mot pembrolizumab. Det fanns inga tecken på förändrad farmakokinetisk profil eller säkerhetsprofil vid utveckling av anti-pembrolizumab eller neutraliserande antikroppar.

#### Pediatrik population

Säkerheten för pembrolizumab som monoterapi med 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka i fas I/II studien KEYNOTE-051 har utvärderats hos 161 pediatrika patienter i åldern 9 månader till 17 år med avancerat melanom, lymfom eller PD-L1 positiva avancerade, recidiverande eller refraktära solida tumörer. Populationen med cHL (n=22) inkluderade patienter i åldern 11 till 17 år. Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter var i allmänhet liknande den som setts hos vuxna som behandlats med pembrolizumab. De mest vanliga biverkningarna (rapporterades hos minst 20 % av de pediatrika

patienterna) var pyrexia (33 %), kräkningar (30 %), huvudvärk (26 %), buksmärta (22 %), anemi (21 %), hosta (21 %) och förstoppning (20 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterats vid monoterapi var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. Sjuttiosex (47,2 %) patienter hade en eller fler biverkningar av grad 3 till 5 av vilka 5 (3,1 %) patienter hade en eller fler biverkningar som resulterade i dödsfall. Frekvenserna baseras på samtliga biverkningsrapporter, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband. Långtidssäkerhetsdata för pembrolizumab hos ungdomar med melanom i stadium IIB, IIC och III i adjuvant behandlingslinje är för närvarande inte tillgänglig.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av pembrolizumab.

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling sätts in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1 (programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare. ATC-kod: L01FF02

#### Verkningsmekanism

KEYTRUDA är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till programmerad celldöd-1 (PD-1)-receptorn och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. PD-1-receptorn är en negativ regulator av T-cellsaktivering som har visats vara involverad vid kontroll av T-cellsmedierat immunsvaret. KEYTRUDA potentierar T-cells svaret, inklusive antitumoralt svar, genom att blockera PD-1 från att binda till PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks på antigenpresenterande celler och kan uttryckas av tumörceller eller andra celler i tumörens mikromiljö.

Den antiangiogena effekten hos lenvatinib (multi-TKI) i kombination med den immunstimulerande effekten hos pembrolizumab (anti PD-1) resulterar i en mikromiljö för tumören med högre T-cellsaktivering, vilket hjälper till att överkomma primär och förvärvad resistens mot immunterapi. Detta kan förbättra tumörens behandlingssvar jämfört med monoterapi med respektive behandling. I prekliniska musmodeller har PD-1-hämmare och TKI i kombination demonstrerat en högre antitumoral effekt än respektive behandling var för sig.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Pembrolizumab i doserna 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka har utvärderats i kliniska studier hos patienter med melanom eller patienter som tidigare behandlats för NSCLC. Det finns inga kliniskt signifikanta skillnader i effekt eller säkerhet för doserna 200 mg var 3:e vecka, 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, och 400 mg var 6:e vecka baserat på modellering och simulering av förhållandena mellan dos och exponering för effekt och säkerhet av pembrolizumab (se avsnitt 4.2).

#### Melanom

##### KEYNOTE-006: Kontrollerad studie med melanompatienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-006, en öppen, kontrollerad, fas III multicenterstudie för behandling av avancerat melanom hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab. Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få pembrolizumab

10 mg/kg kroppsvikt varannan (n=279) eller var 3:e vecka (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=278). Patienter med BRAF V600E muterat melanom behövde inte tidigare ha fått behandling med BRAF-hämmare.

Patienterna behandlades med pembrolizumab till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftades. Utvärdering av tumörstatus utfördes efter 12 veckor, därefter var 6:e vecka till och med vecka 48, följt av var 12:e vecka därefter.

Av de 834 patienterna var 60 % män, 44 % var  $\geq 65$  år (medianåldern var 62 år [intervall: 18-89]) och 98 % var vita. Sextiofem procent av patienterna befann sig i stadium M1c, 9 % hade anamnes på hjärnmetastaser, 66 % hade inte tidigare fått systemisk behandling medan 34 % hade fått en tidigare behandling. Trettioen procent hade ECOG Performance Status på 1, 69 % hade ECOG Performance Status på 0 och 32 % hade förhöjt LDH. BRAF-mutationer rapporterades hos 302 (36 %) patienter. Bland patienter med BRAF-muterade tumörer hade 139 (46 %) tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

De primära effektmått var progressionsfri överlevnad (progression free survival; PFS som bedömts med Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] utvärdering enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], version 1.1) och total överlevnad (overall survival; OS). Sekundärt effektmått var svarsfrekvens (objective response rate; ORR) och svarsduration. Tabell 3 sammanfattar de viktigaste effektmåtten hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab vid den finala analysen utförd efter minst 21 månaders uppföljning. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS baserade på den finala analysen visas i Bild 1 och 2.



**Tabell 3: Effektnytt i KEYNOTE-006**

Effektmått	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=278
<b>OS</b>			
Antal (%) patienthändelser	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (24; NA)	Ej uppnådd (22; NA)	16 (14; 22)
<b>PFS</b>			
Antal (%) patienthändelser	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Bästa objektivt svar</b>			
ORR % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Komplett svar	13 %	12 %	5 %
Partiellt svar	23 %	25 %	8 %
<b>Svarsduration<sup>‡</sup></b>			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,0; 22,8+)	Ej uppnådd (1,8; 22,8+)	Ej uppnådd (1,1+; 23,8+)
% pågående vid 18 månader	68 % <sup>§</sup>	71 % <sup>§</sup>	70 % <sup>§</sup>

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

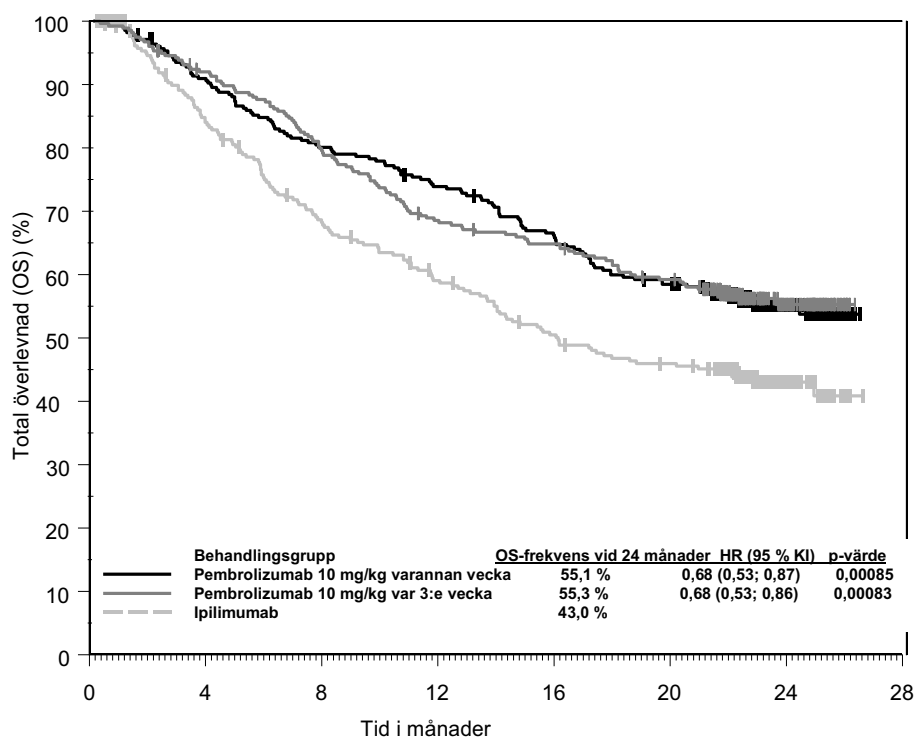
<sup>†</sup> Baserat på stratifierat log-rank test

<sup>‡</sup> Baserat på patienter med ett bästa objektivt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

<sup>§</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

NA = not available (tillgängliga data saknas)

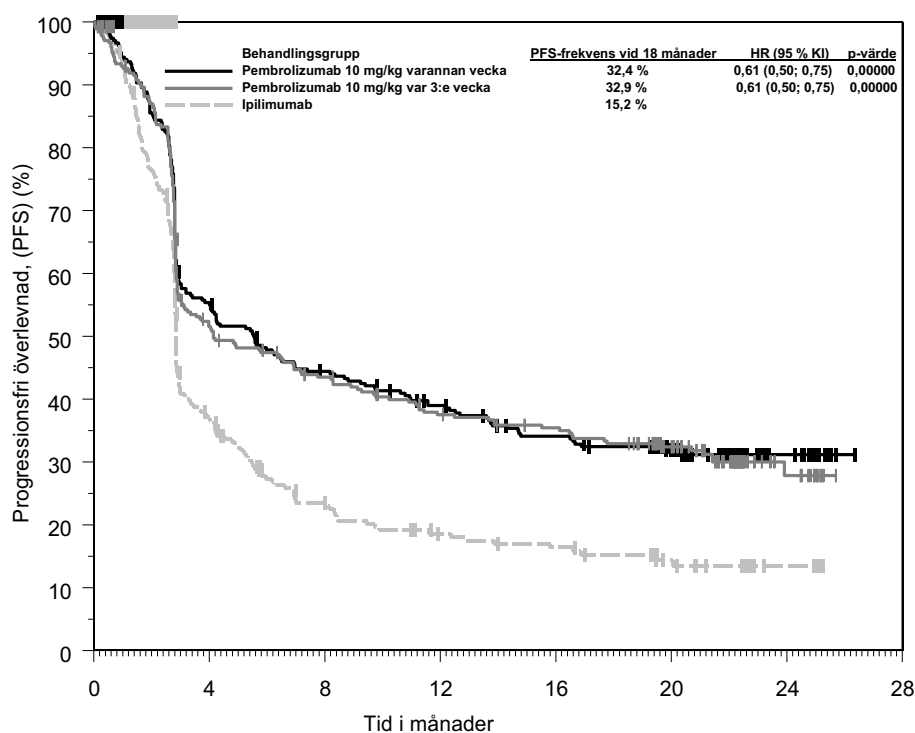
**Bild 1: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-006 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:

Pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg var 3:e vecka:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

**Bild 2: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-006 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:

Pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg var 3:e vecka:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

**KEYNOTE-002: Kontrollerad studie med melanompatienter som tidigare behandlats med ipilimumab**

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-002, en dubbelblind, kontrollerad klinisk multicenterstudie för behandling av avancerat melanom hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab och om BRAF V600-mutations-positiva, med en BRAF- eller MEK-hämmare. Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt (n=180) eller 10 mg/kg kroppsvikt (n=181) var 3:e vecka eller kemoterapi (n=179; däribland dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaxel eller karboplatin + paklitaxel). Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom eller de som stod på immunsuppressiv behandling. Ytterligare exklusionskriterier var anamnes på allvarliga eller livshotande immunmedierade biverkningar från behandling med ipilimumab, definierat som varje grad 4 toxicitet eller grad 3 toxicitet som kräver kortikosteroidbehandling (> 10 mg/dag prednison eller motsvarande dos) under längre än 12 veckor, pågående biverkningar ≥ grad 2 från tidigare behandling med ipilimumab, tidigare allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra monoklonala antikroppar, anamnes på pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, hiv, hepatit B- eller hepatit C-infektion och ECOG Performance Status ≥ 2.

Patienterna behandlades med pembrolizumab till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftats. Bedömning av tumörstatus utfördes efter 12 veckor, därefter var 6:e vecka till och med vecka 48, följt av var 12:e vecka därefter. Patienter insatta på kemoterapi, som drabbats av oberoende bekräftad sjukdomsprogression efter den första planerade sjukdomsutvärderingen, erbjöds att gå över till behandling med 2 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka enligt dubbelblind regim.

Av de 540 patienterna var 61 % män, 43 % var ≥ 65 år (medianåldern var 62 år [intervall: 15-89]) och 98 % var vita. Åttiofva procent befann sig i stadium M1c, 73 % hade fått minst två och 32 % av patienterna hade fått tre eller fler tidigare systemiska behandlingar för avancerat melanom. Fyrtiofem procent hade ECOG Performance Status på 1, 40 % hade förhöjt LDH och 23 % hade en BRAF-muterad tumör.

Det primära effektmåttet var PFS som bedömdes med IRO enligt RECIST version 1.1 och OS. Sekundärt effektmått var ORR och svarsduration. Tabell 4 sammanfattar de viktigaste effektmåtten vid den finala analysen hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i Bild 3. Båda grupperna med pembrolizumab var överlägsna kemoterapi för PFS och man såg ingen skillnad mellan doserna av pembrolizumab. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pembrolizumab och kemoterapi i den finala OS-analysen som inte justerats för eventuella störande effekter av att byta behandlingsgrupp (cross-over). Av de patienter som randomiserats till kemoterapigruppen gick 55 % över och fick därefter behandling med pembrolizumab.

**Tabell 4: Effektnätresultat i KEYNOTE-002**

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=181	Kemoterapi n=179
<b>PFS</b>			
Antal (%) patienthändelser	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
<b>OS</b>			
Antal (%) patienthändelser	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-värde <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Median i månader (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Bästa objektivt svar</b>			
ORR % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Komplett svar	3 %	7 %	0 %
Partiellt svar	19 %	20 %	5 %
<b>Svarsduration<sup>§</sup></b>			
Median i månader (intervall)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ej uppnådd (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pågående vid 12 månader	73 % <sup>¶</sup>	79 % <sup>¶</sup>	0 % <sup>¶</sup>

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

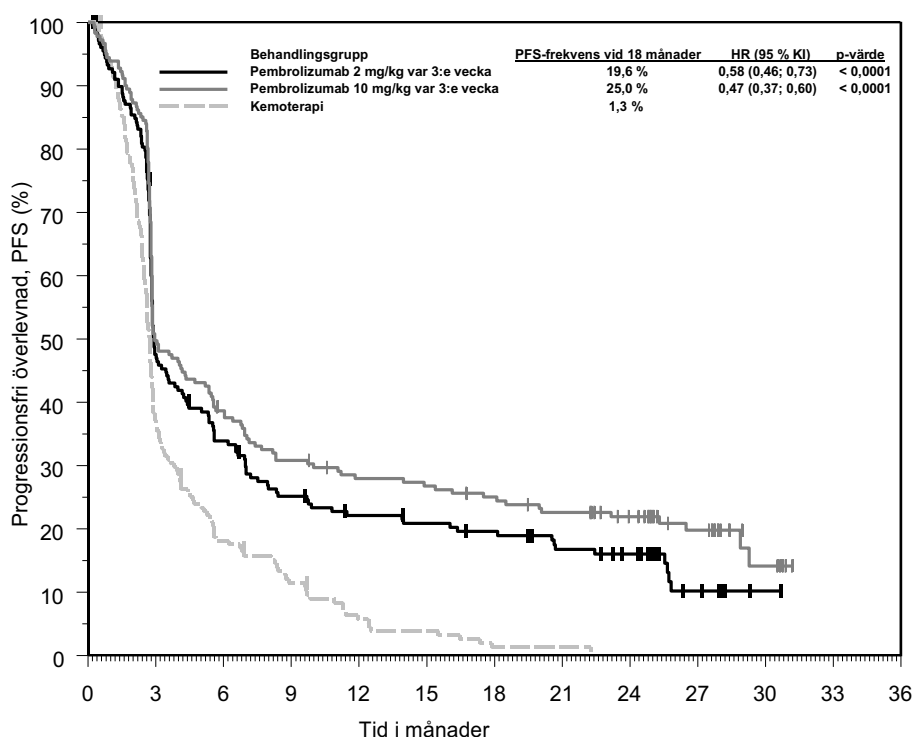
<sup>†</sup> Baserat på stratifierat log-rank test

<sup>‡</sup> Ej statistiskt signifikant efter justering för mångfald

<sup>§</sup> Baserat på patienter med ett bästa objektivt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar under den finala analysen

<sup>¶</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

**Bild 3: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-002 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:

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

**KEYNOTE-001: Öppen studie med melanompatienter som tidigare fått eller inte fått behandling med ipilimumab**

Säkerhet och effekt av pembrolizumab hos patienter med avancerat melanom utvärderades även i en öppen studie utan kontroller, KEYNOTE-001. Effekt utvärderades hos 276 patienter från två definierade KEYNOTE-001-kohorter, varav en inkluderade patienter som tidigare hade behandlats med ipilimumab (och om BRAF V600-mutations-positiva, med en BRAF- eller MEK-hämmare) och den andra inkluderade patienter som tidigare inte fått behandling med ipilimumab. Patienter randomiserades antingen till pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka eller till 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka. Patienterna behandlades med pembrolizumab till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts stå kvar på behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftats. Exklusionskriterierna var liknande dem för KEYNOTE-002.

Av de 89 patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab och som tidigare behandlats med ipilimumab var 53 % män, 33 % var  $\geq 65$  år och medianåldern var 59 år (intervall: 18-88 år). Alla utom två patienter var vita. Åttiofyra procent befann sig i stadium M1c och 8 % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen. Sjuttio procent hade fått minst två och 35 % av patienterna hade fått tre eller fler tidigare systemiska behandlingar för avancerat melanom. BRAF-mutationer fanns rapporterade hos 13 % av studiepopulationen. Alla patienter med BRAF-muterade tumörer hade tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

Av de 51 patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab och som inte tidigare fått behandling med ipilimumab var 63 % män, 35 % var  $\geq 65$  år och medianåldern var 60 år (intervall: 35-80 år). Alla utom en patient var vita. Sextiotre procent befann sig i stadium M1c och 2 % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen. Fyrtiofem procent hade inte tidigare behandlats för avancerat melanom. BRAF-mutationer rapporterades hos 20 (39 %) patienter. Bland patienter med BRAF-muterade tumörer, hade 10 (50 %) tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

Det primära effektmåttet var ORR bedömd genom oberoende granskning enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var sjukdomskontroll (disease control rate; DCR; vilket inkluderade komplett svar, partiellt svar och stabil sjukdom), svarsduration, PFS och OS. Tumörsvaret bedömdes med 12-veckorsintervall. Tabell 5 ger en sammanfattning av de huvudsakliga effektmåtten hos patienter som tidigare behandlats eller som inte tidigare behandlats med ipilimumab, och som behandlades med pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt baserat på minst 30 månaders uppföljningstid för alla patienter.

**Tabell 5: Effektnät i KEYNOTE-001**

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab n=51
<b>Bästa objektivt svar* med IRO†</b>		
ORR % (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Komplett svar	7 %	12 %
Partiellt svar	19 %	24 %
Sjukdomskontroll %‡	48 %	49 %
<b>Svarsduration§</b>		
Median i månader (intervall)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% pågående vid 24 månader¶	75 %	71 %
<b>PFS</b>		
Median i månader (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-frekvens vid 12 månader	34 %	38 %
<b>OS</b>		
Median i månader (95 % KI)	18,9 (11; NA)	28,0 (14; NA)
OS-frekvens vid 24 månader	44 %	56 %

\* Inkluderar patienter utan mätbar sjukdom vid studiestart enligt oberoende radiologi

† IRO = Integrated radiology and oncologist bedömt enligt RECIST 1.1

‡ Baserat på bästa svar i form av stabil sjukdom eller bättre.

§ Baserat på patienter med ett bekräftat svar enligt oberoende granskning, med start det datum svaret först registrerades; n=23 för patienter som tidigare behandlats med ipilimumab; n=18 för patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab

¶ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

Resultaten hos patienter som tidigare fått (n=84) eller inte fått (n=52) behandling med ipilimumab, som fick 10 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka var likartade dem som sågs hos patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka.

### Subgruppsanalyser

#### BRAF-mutationsstatus i melanom

En subgruppsanalys av KEYNOTE-002 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som hade BRAF av vildtyp (n=414; 77 %) eller BRAF-mutation och tidigare behandlats med BRAF-hämmare (n=126; 23 %), se sammanfattning i Tabell 6.

**Tabell 6: Effektnytt per BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-002**

Effektmått	BRAF av vildtyp		BRAF-mutation och tidigare behandling med BRAF-hämmare	
	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=136)	Kemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=44)	Kemoterapi (n=42)
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

En subgruppsanalys av KEYNOTE-006 utfördes som del av den finala analysen hos patienter med BRAF av vildtyp (n=525; 63 %), med BRAF-mutation utan tidigare BRAF-behandling (n=163; 20 %) och med BRAF-mutation med tidigare BRAF-behandling (n=139; 17 %), se sammanfattning i Tabell 7.

**Tabell 7: Effektnytt per BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-006**

Effektmått	BRAF av vildtyp		BRAF-mutation utan tidigare behandling med BRAF-hämmare		BRAF-mutation och tidigare behandling med BRAF-hämmare	
	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

#### PD-L1-status i melanom

En subgruppsanalys av KEYNOTE-002 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som var PD-L1-positiva (PD-L1-uttryck hos  $\geq 1$  % av tumörceller och tumörassocierade immunceller i förhållande till alla livskraftiga tumörceller – MEL score) jämfört med PD-L1-negativa. PD-L1-uttryck testades retrospektivt genom immunhistokemisk (IHC) analys med 22C3 anti-PD-L1-antikroppen. Bland de patienter som var utvärderbara för PD-L1 uttryck (79 %), var 69 % (n=294) PD-L1-positiva och 31 % (n=134) var PD-L1-negativa. I Tabell 8 sammanfattas effektnytt baserat på förekomst av PD-L1 uttryck.

**Tabell 8: Effektnytt resultat baserat på förekomst av PD-L1 uttryck i KEYNOTE-002**

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi
	PD-L1 positiva		PD-L1 negativa	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

En subgruppsanalys av KEYNOTE-006 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som var PD-L1-positiva (n=671; 80 %) jämfört med PD-L1-negativa (n=150; 18 %). Bland de patienter som var utvärderbara för PD-L1-uttryck (98 %), var 82 % PD-L1-positiva och 18 % var PD-L1-negativa. I Tabell 9 sammanfattas effektnytt resultat baserat på förekomst av PD-L1 uttryck.

**Tabell 9: Effektnytt resultat baserat på förekomst av PD-L1 uttryck i KEYNOTE-006**

Effektmått	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab
	PD-L1 positiva		PD-L1 negativa	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

#### Okulärt melanom

Inga objektiva svar rapporterades hos 20 patienter med okulärt melanom som deltog i KEYNOTE-001. Stabil sjukdom rapporterades hos 6 patienter.

#### KEYNOTE-716: Placebokontrollerad studie av adjuvant behandling för patienter med resekterat melanom i stadium IIB eller IIC

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-716, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie för behandling av patienter med resekterat melanom i stadium IIB eller IIC. Totalt 976 patienter randomiserades (1:1) till att få behandling med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (de pediatrika patienterna [12-17 år] fick en intravenös dos på 2 mg/kg kroppsvikt [upp till en maximal dos på 200 mg] var 3:e vecka) (n=487) eller placebo (n=489) till och med sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet under maximalt ett års tid. Randomiseringen stratifierades efter tumörstadium enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8:e utgåvan. Patienter exkluderades om de hade en aktiv autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression eller mukosalt eller okulärt melanom. Patienter som fått tidigare behandling för melanom utöver kirurgi exkluderades. Patienterna röntgades var 6:e månad till och med det 4:e året från randomiseringen och därefter en gång under det 5:e året från randomiseringen eller till recidiv, beroende på vilket som inträffade först.

För de 976 patienterna var karakteristika vid studiestart: medianålder 61 år (intervall: 16-87, 39 % var ≥ 65 år, 2 patienter var ungdomar [en per behandlingsgrupp]), 60 % män och ECOG Performance Status 0 (93 %) och 1 (7 %). Sextiofyra procent hade stadium IIB och 35 % hade stadium IIC.

Primärt effektmått var prövarens bedömning av recidivfri överlevnad (recurrence-free survival, RFS) i hela populationen, där RFS definierades som tiden från och med dagen för randomiseringen till dagen för första recidivet (lokala, regionala eller fjärrmetastaser) eller död, beroende på vilket som inträffade först. Sekundära effektmått var fjärrmetastasisfri överlevnad (distant metastasis -free survival, DMFS) samt OS i hela populationen. Vid tidpunkten för analysen var OS inte formellt utvärderad. Studien



visade initialt en statistiskt signifikant förbättring av RFS (HR 0,65, 95 % KI 0,46; 0,92, p-värde=0,00658) för patienter som randomiserats till pembrolizumabgruppen jämfört med placebo vid den fördefinierade interimanalysen. Resultaten som rapporterades vid den fördefinierade finala analysen av RFS vid en medianuppföljningstid på 20,5 månader sammanfattas i Tabell 10. Uppdaterade resultat för RFS vid en medianuppföljningstid på 38,5 månader var överensstämmande med den finala analysen av RFS för patienter som randomiserats till behandlingsgruppen som fick pembrolizumab jämfört med placebo (HR 0,62, 95 % KI 0,49; 0,79) (se Bild 4). Studien visade en statistiskt signifikant förbättring för DMFS (HR 0,64, 95 % KI 0,47; 0,88, p-värde = 0,00292) för patienter randomiserade till behandlingsgruppen som fick pembrolizumab i jämförelse med placebo vid den fördefinierade interimanalysen vid en medianuppföljningstid på 26,9 månader. Resultat från den fördefinierade finala analysen för DMFS vid en medianuppföljningstid på 38,5 månader summeras i Tabell 10 och Bild 5.

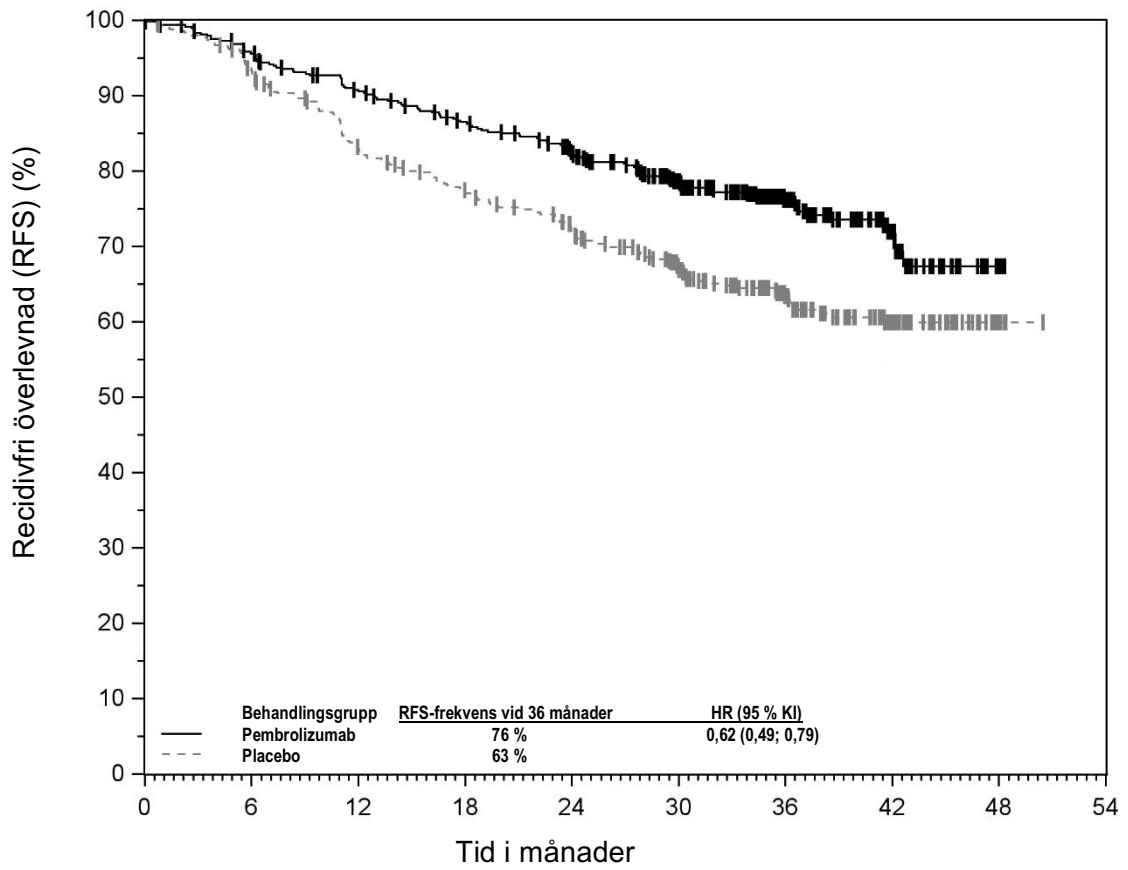
**Tabell 10: Effektergebnat för KEYNOTE-716**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=487</b>	<b>Placebo  n=489</b>
<b>RFS</b>		
Antal patienthändelser (%)	72 (15 %)	115 (24 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (Ej uppnådd; Ej uppnådd)	Ej uppnådd (29,9; Ej uppnådd)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-värde (stratifierat log-rank) <sup>†</sup>	0,00046	
<b>DMFS</b>		
Antal patienthändelser (%)	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (Ej uppnådd; Ej uppnådd)	Ej uppnådd (Ej uppnådd; Ej uppnådd)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

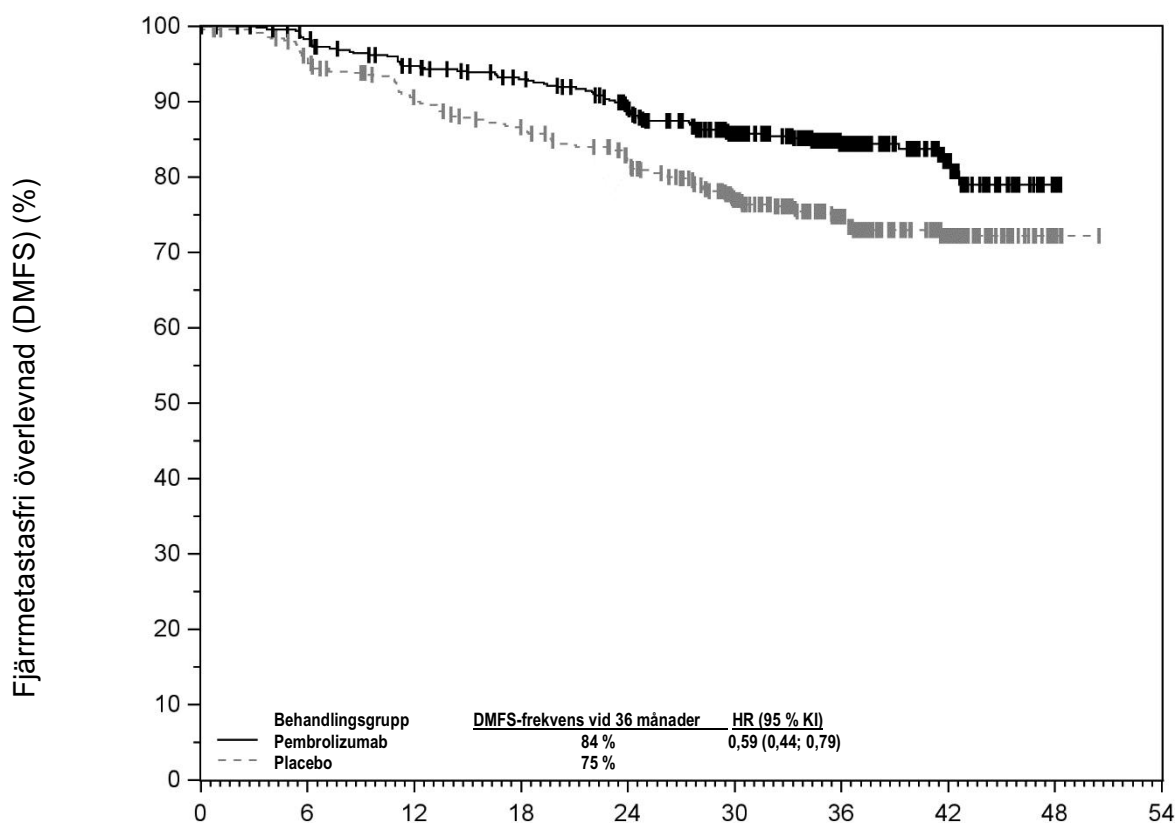
† Nominellt p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter tumörstadium enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8:e utgåvan.

**Bild 4: Kaplan-Meier-kurva för recidivfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-716 (intent to treat population)**



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

**Bild 5: Kaplan-Meier-kurva för fjärrmetastasfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-716 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen	Tid i månader									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

**KEYNOTE-054: Placebokontrollerad studie av adjuvant behandling för patienter med komplett resekerat melanom i stadium III**

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-054, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie för behandling av patienter med komplett resekerat melanom i stadium IIIA (> 1 mm metastas i lymfkörtel), IIIB eller IIIC. Totalt 1 019 vuxna patienter randomiserades (1:1) till att få behandling med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (n=514) eller placebo (n=505) till och med sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet under maximalt ett års tid. Randomiseringen stratifierades enligt AJCC, 7:e utgåvan, stadium (IIIA jämfört med IIIB jämfört med IIIC 1-3 positiva lymfkörtlar jämfört med IIIC ≥ 4 positiva lymfkörtlar) och efter geografiskt område (Nordamerika, europeiska länder, Australien och andra utvalda länder). Patienterna måste ha genomgått dissektion av lymfkörtel och, om indicerat, strålning inom 13 veckor före start av behandling. Patienter exkluderades om de hade en aktiv autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, mukosalt- eller okulärt melanom. Patienter som fått tidigare behandling för melanom utöver kirurgi eller interferon för tjocka primära melanom utan bevis för involverade lymfkörtlar exkluderades. Patienterna röntgades var 12:e vecka efter den första dosen av pembrolizumab under de första två åren följt av var 6:e månad från år 3 till 5, därefter årligen.

För de 1 019 patienterna var karakteristika vid studiestart: medianålder 54 år (25 % var ≥ 65 år), 62 % män och ECOG PS på 0 (94 %) respektive 1 (6 %). Sexton procent hade stadium IIIA, 46 % hade stadium IIIB, 18 % hade stadium IIIC (1-3 positiva lymfkörtlar) och 20 % hade stadium IIIC (≥ 4 positiva lymfkörtlar). Femtio procent var positiva för mutation i BRAF V600 och 44 % var

BRAF-vildtyp. Uttryck av PD-L1 testades retrospektivt genom IHC med 22C3 anti-PD-L1-antikroppen. Åttiofyra procent av patienterna hade melanom som var positivt för PD-L1 (PD-L1-uttryck hos  $\geq 1$  % av tumörceller och tumörassocierade immunceller i förhållande till alla livskraftiga tumörceller). Samma bedömningssystem användes för metastaserat melanom (MEL score).

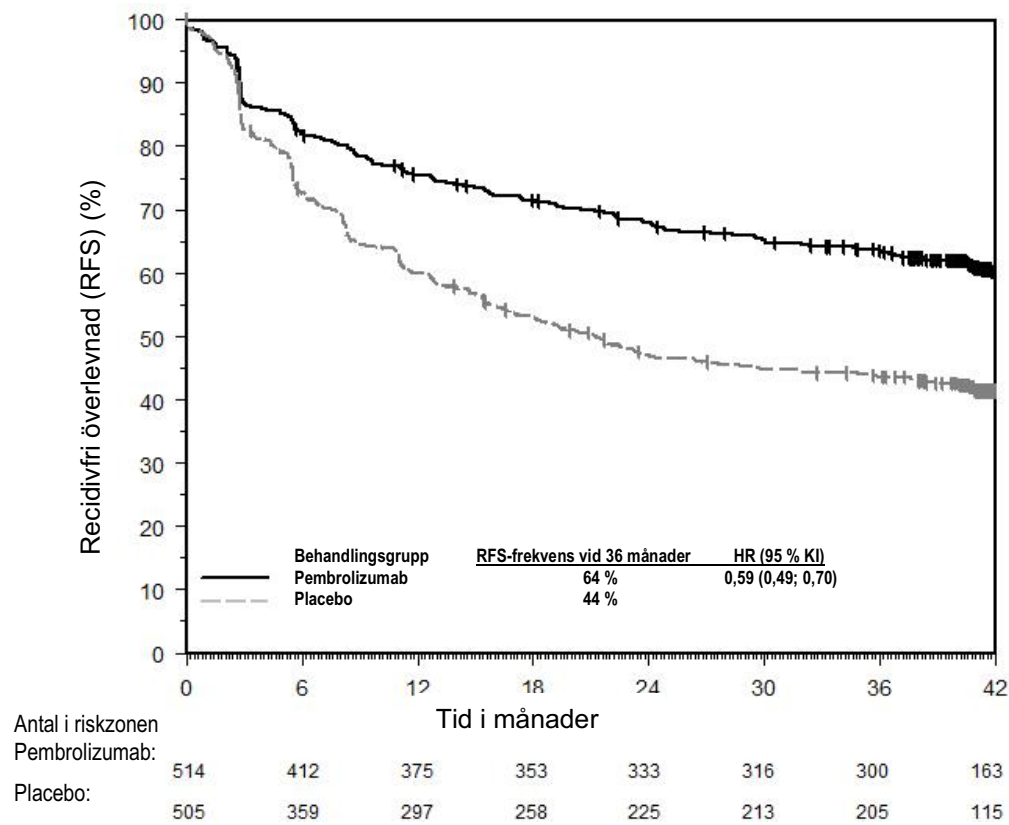
De primära effektmåten var RFS konstaterad av prövaren, i hela populationen samt i populationen med PD-L1-positiva tumörer. RFS definierades som tiden från och med dagen för randomisering till dagen för första recidivet (lokala, regionala eller fjärrmetastaser) eller död, beroende på vilket som inträffade först. Sekundärt effektmått var DMFS och OS i hela populationen och i populationen med PD-L1-positiva tumörer. Vid tidpunkten för dessa analyser var OS inte formellt utvärderad. Studien demonstrerade initialt en statistiskt signifikant förbättring i RFS (HR 0,57; 98,4 %, KI 0,43; 0,74, p-värde  $< 0,0001$ ) för gruppen med patienter som randomiserades till att få pembrolizumab jämfört med placebo vid den fördefinierade interimanalysen. Uppdaterade effektresultat med en median uppföljningstid på 45,5 månader sammanfattas i Tabell 11 och Bild 6 och 7.

**Tabell 11: Effekresultat från KEYNOTE-054**

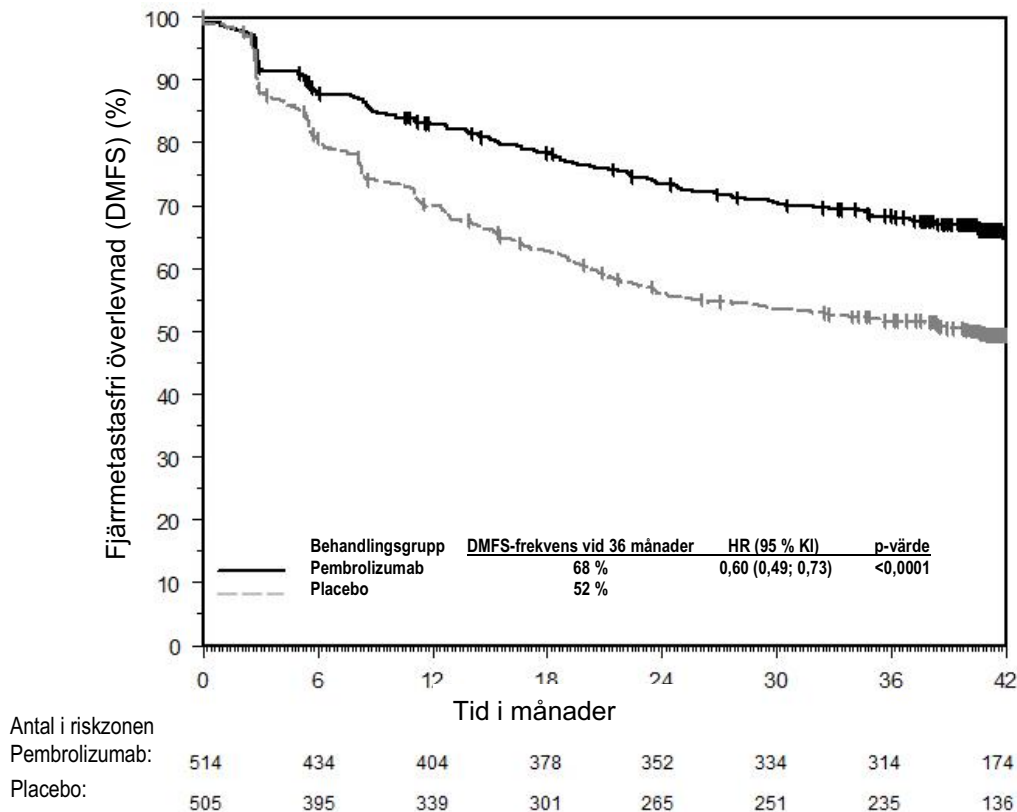
Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Antal patienthändelser (%)	203 (40 %)	288 (57 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd	21,4 (16,3; 27,0)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Antal patienthändelser (%)	173 (34 %)	245 (49 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd	40,0 (27,7; Ej uppnådd)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-värde (stratifierat log-rank)	$< 0,0001$	

\* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

**Bild 6: Kaplan-Meier-kurva för recidivfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-054 (intent to treat population)**



**Bild 7: Kaplan-Meier-kurva för fjärrmetastastfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-054 (intent to treat population)**



Fördelarna för RFS och DMFS demonstrerades konsekvent i undergrupperna. Dessa inkluderade tumörens PD-L1 uttryck, status för BRAF-mutationerna och sjukdomsstadiet (enligt 7:e utgåvan av AJCC). Dessa resultat var konsekventa även efter att sjukdomsstadierna hade klassificerats om enligt den nuvarande 8:e utgåvan av AJCC, vilket undersöktes i en post-hoc analys.

### NSCLC

#### KEYNOTE-671: Kontrollerad studie av neoadjuvant och adjuvant behandling av patienter med resektabel NSCLC

Effekten av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi givet som neoadjuvant behandling och fortsatt som monoterapi för adjuvant behandling undersöktes i KEYNOTE-671, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Huvudsakliga inklusionskriterier var tidigare obehandlade och operabla patienter med NSCLC med hög risk för recidiv (stadie II, IIIA eller IIIB (N2) enligt AJCC, 8:e utgåvan) oavsett PD-L1 uttryck i tumören baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Test för genomiska avvikelser i tumören eller andra faktorer som driver onkogenes var inte obligatoriskt för inkludering.

Följande urvalskriterier definerade patienter med hög risk för recidiv som inkluderades i den terapeutiska indikationen och reflekterar patientpopulationen med stadie II – IIIB (N2) enligt 8:e utgåvan: tumörstorlek > 4 cm, eller tumörer oavsett storlek med antingen N1 eller N2-status, eller tumörer som är invasiva i thorax-strukturer (direkt invasiv i den parietala lungsäcken, bröstväggen, diafragman, diafragmanerven, mediastinala lungsäcken, parietala hjärtsäcken, mediastinum, hjärta, de stora blodkärlen, luftstrupen, recurrensnerven, matstrupen, kotkroppen, carina), eller tumörer som involverar en huvudbronk med en tumör > 4 cm; eller tumörer > 4 cm som orsakar obstruktiv lungkollaps som sträcker sig till hilum, eller tumörer med separat(a) nod(er) i samma lob eller annan ipsilateral lob än den primära tumören.

Om indicerat fick patienterna adjuvant strålningsbehandling före adjuvant pembrolizumab eller placebo. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppression var inte lämpliga för studien. Randomiseringen stratifierades efter stadium (II jämfört med III), tumörens uttryck av PD-L1 (TPS  $\geq$  50 % eller < 50 %), histologi (skivepitel jämfört med icke-skivepitel) och geografiskt område (Östasien jämfört med icke-Östasien).

Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- Behandlingsgrupp A: neoadjuvant pembrolizumab 200 mg på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> och antingen pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 och 8 av varje 21-dagarscykel i upp till 4 cykler. Efter resektion administrerades pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka i upp till 13 cykler.
- Behandlingsgrupp B: neoadjuvant placebo på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> och antingen pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 eller gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 och 8 av varje 21-dagarscykel i upp till 4 cykler. Efter resektion administrerades placebo var 3:e vecka i upp till 13 cykler.

All studiemedicinering administrerades som intravenös infusion. Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte till behandlingens slut (17 cykler), sjukdomsprogression som förhindrade komplett resektion, återfall i den adjuvanta fasen, sjukdomsprogression för de som inte opererades eller hade ofullständig resektion och gick in i den adjuvanta fasen, eller oacceptabel toxicitet. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid behandlingsstart, vecka 7 och vecka 13 i den neoadjuvanta fasen, samt inom 4 veckor före start av den adjuvanta fasen. Efter initiering av den adjuvanta fasen bedömdes tumörstatus var 16:e vecka fram till slutet av år 3, därefter var 6:e månad.

Primära effektmått var OS samt händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS) bedömt av prövaren. Sekundära effektmått var komplett patologisk svarsfrekvens (pathological complete response, pCR) och betydelsefullt patologiskt svar (major pathological response, mPR) bedömt vid en blindad fristående patologisk granskning.

Totalt randomiserades 797 patienter i KEYNOTE-671: 397 patienter randomiserades till behandlingsgruppen som fick pembrolizumab och 400 till behandlingsgruppen som fick placebo. Karakteristika vid studiestart var: medianålder 64 år (intervall: 26 till 83), 45 % 65 år eller äldre, 71 % män, 61 % vita, 31 % asiater och 2 % svarta. Sextiotre procent respektive 37 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Trettio procent hade sjukdom i stadium II och 70 % hade sjukdom i stadium III. Trettio procent hade TPS  $\geq$  50 % och 67 % hade TPS  $<$ 50 %. Fyrtiotre procent hade tumörer av skivepiteltyp och 57 % hade tumörer av icke-skivepiteltyp. 31 % var från Östasien. Fyra procent hade kända mutationer i EGFR och hos 66 % var status okänd för mutationer i EGFR. Tre procent hade translokation i ALK och hos 68 % var status okänd för translokation i ALK.

Åttioen procent av patienterna i behandlingsgruppen med pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi genomgick komplett resektion jämfört med 76 % av patienterna i behandlingsgruppen med enbart platinabaserad kemoterapi.

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av OS, EFS, pCR och mPR för patienter som randomiserades till pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi följt av pembrolizumab som monoterapi, jämfört med patienter som randomiserades till placebo i kombination med platinabaserad kemoterapi följt av enbart placebo. Vid den fördefinierade interimanalysen (median uppföljningstid 21,4 månader [intervall: 0,4 till 50,6 månader]) var HR för EFS 0,58 (95 % KI: 0,46; 0,72,  $p < 0,0001$ ) för patienter som randomiserades till pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi följt av pembrolizumab som monoterapi jämfört med patienter som randomiserades till placebo i kombination med platinabaserad kemoterapi följt av enbart placebo. Vid tidpunkten för denna analys var resultat för OS ännu inte fullständiga.

Tabell 12 sammanfattar de viktigaste effektmåten vid en fördefinierad interimanalys vid en medianuppföljningstid av 29,8 månader (intervall: 0,4 till 62,0 månader). Kaplan-Meier-kurvor för OS och EFS visas i Bild 8 och 9.

**Tabell 12: Effektergebnat i KEYNOTE-671**

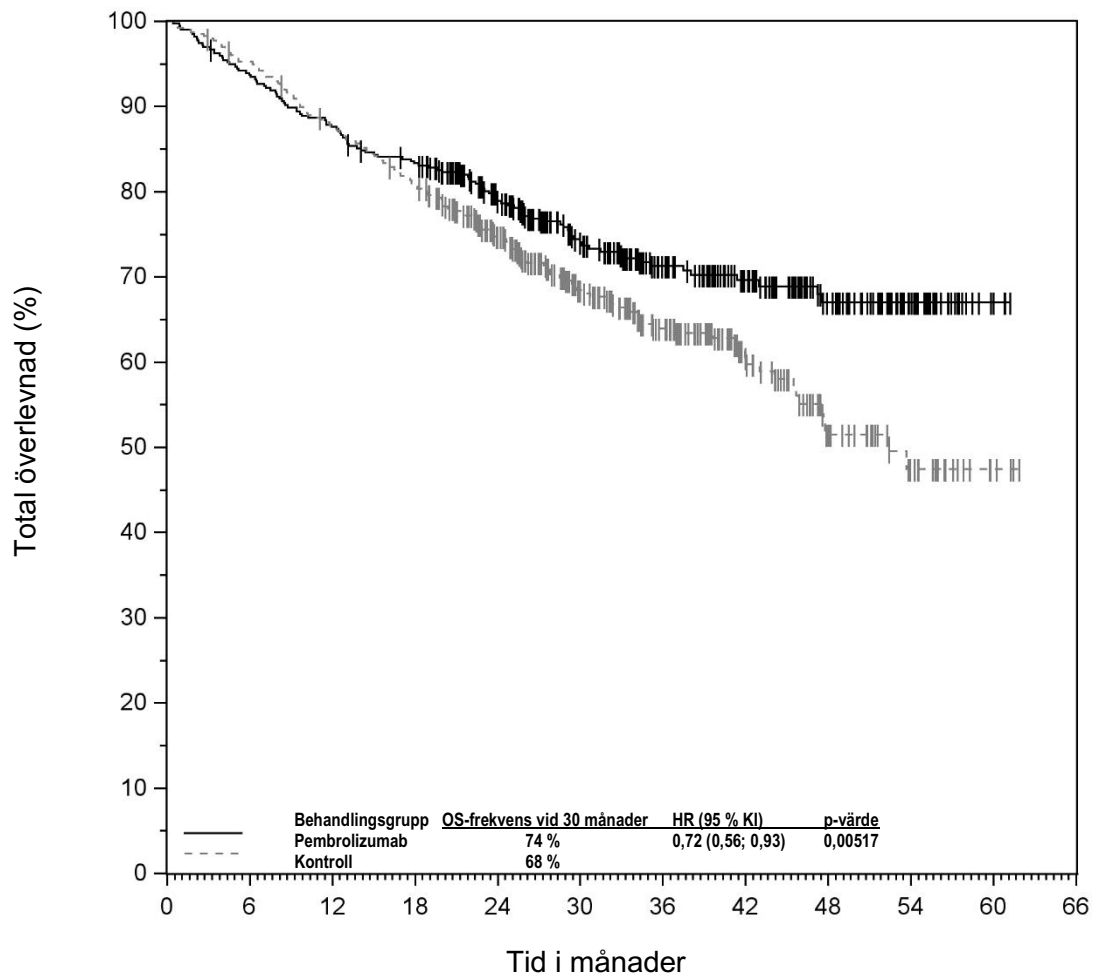
Effektmått	Pembrolizumab med kemoterapi/ Pembrolizumab n=397	Placebo med kemoterapi/ Placebo n=400
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	110 (28 %)	144 (36 %)
Median i månader* (95 % KI)	Ej uppnådd (Ej uppnådd, Ej uppnådd)	52,4 (45,7; Ej uppnådd)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,00517	
<b>EFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	174 (44 %)	248 (62 %)
Median i månader* (95 % KI)	47,2 (32,9; Ej uppnådd)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,59 (0,48; 0,72)	

\* Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

† Baserat på Cox regression modell med behandling som kovariat stratifierat på stadium, tumörens PD-L1-uttryck, histologi och geografisk region

‡ Baserat på stratifierat log-rank test

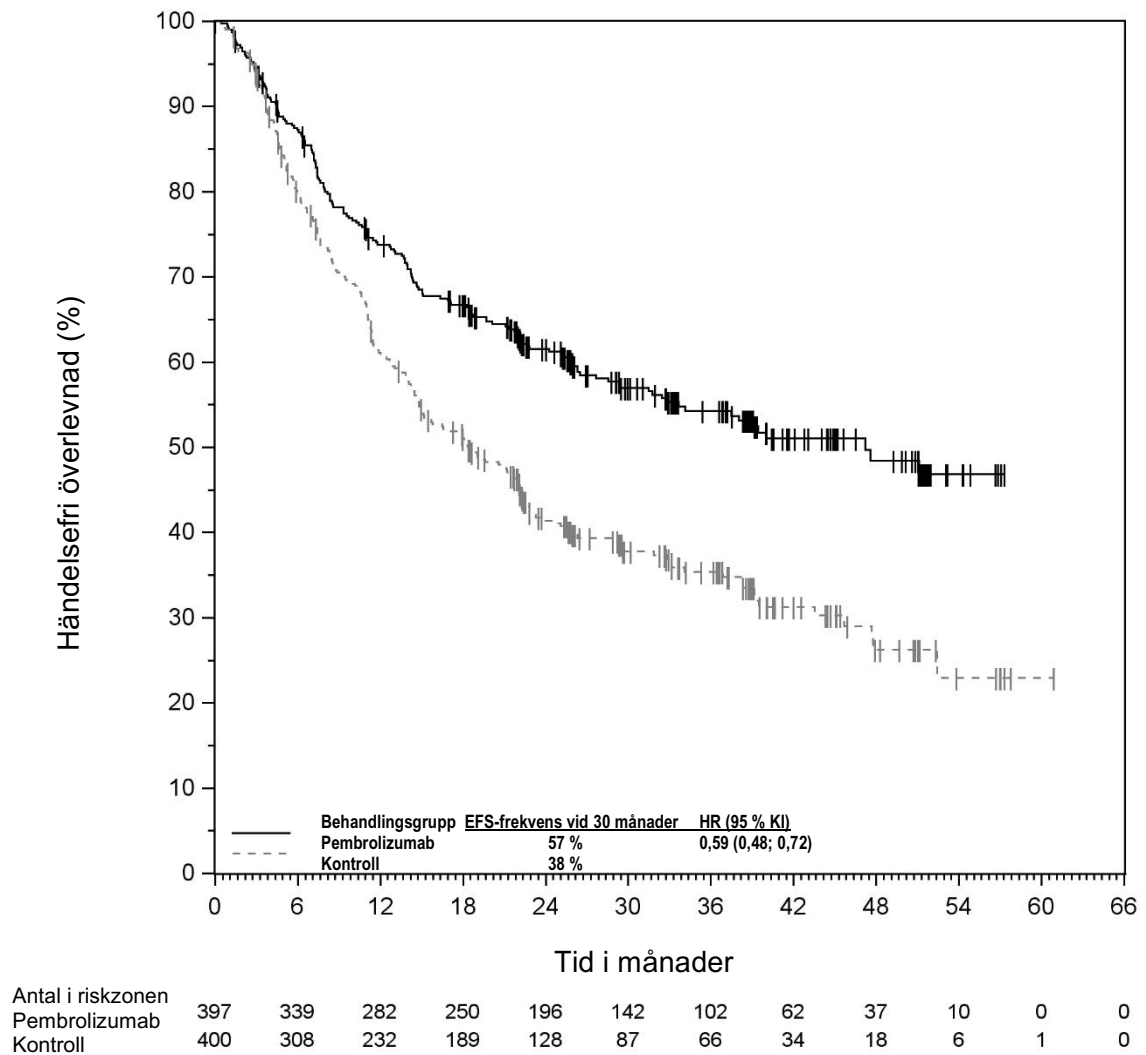
**Bild 8: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-671 (intent to treat population)**



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



**Bild 9: Kaplan-Meier-kurva för händelsefri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-671 (intent to treat population)**



En post-hoc explorativ subgruppsanalys utfördes i KEYNOTE-671 hos patienter som uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq$  50 % (behandlingsgruppen med pembrolizumab [n=132, 33 %] jämfört med behandlingsgruppen med placebo [n=134, 34 %]), TPS = 1-49 % (behandlingsgruppen med pembrolizumab [n=127, 32 %] jämfört med behandlingsgruppen med placebo [n=115, 29 %]), och TPS < 1 % (behandlingsgruppen med pembrolizumab [n=138, 35 %] jämfört med behandlingsgruppen med placebo [n=151, 38 %]). HR för EFS var 0,48 (95 % KI: 0,33; 0,71) hos patienter med TPS  $\geq$  50 %, 0,52 (95 % KI: 0,36; 0,73) hos patienter med TPS = 1-49 % och 0,75 (95 % KI: 0,56; 1,01) hos patienter med TPS < 1 %. HR för OS var 0,55 (95 % KI: 0,33; 0,92) hos patienter med TPS  $\geq$  50 %, 0,69 (95 % KI: 0,44; 1,07) hos patienter med TPS = 1-49 % och 0,91 (95 % KI: 0,63; 1,32) hos patienter med TPS < 1 %.

**KEYNOTE-091: Placebokontrollerad studie av adjuvant behandling för patienter med resekterad NSCLC**

Effekten av pembrolizumab undersöktes i KEYNOTE-091, en randomiserad, trippelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie hos patienter med NSCLC med hög risk (stadium IB [T2a  $\geq$  4 cm], II eller IIIA enligt 7:e utgåvan av AJCC) för recidiv efter komplett resektion, oavsett PD-L1 uttryck i tumören, utan tidigare neoadjuvant strålbehandling och/eller neoadjuvant kemoterapi, och ingen tidigare eller planerad adjuvant strålbehandling för den aktuella maligniteten. Test för genomiska avvikelser i tumören eller andra faktorer som driver onkogenes var inte obligatoriskt för inkludering.

Följande urvalskriterier definierade patienter inom den terapeutiska indikationen med hög risk för recidiv och återspeglar patientpopulationen med stadie IB [T2a  $\geq$  4 cm], II eller IIIA enligt 7:e utgåvan: Tumörstorlek  $\geq$  4 cm, tumörer oavsett storlek med antingen N1 eller N2-status, tumörer som är invasiva i thorax-strukturer (direkt invasiv i den parietala lungsäcken, bröstväggen, diafragman, diafragmanerven, mediastinala lungsäcken, parietala hjärtsäcken, mediastinum, hjärta, de stora blodkärlen, luftstrupen, recurrensnerven, matstrupen, kotkroppen, carina), tumörer som involverar de större bronkerna  $<$  2 cm distalt från carina men utan involvering av carina, tumörer som associerades med lungkollaps eller obstruktiv pneumoni i hela lungan, eller primära tumörer med separat(a) nod(er) i samma lob eller annan ipsilateral lob. Studien inkluderade inte patienter med N2-status med tumörer som också invaderade mediastinum, hjärta, de stora blodkärlen, luftstrupen, recurrensnerven, matstrupen, kotkroppen, carina eller med separat(a) nod(er) i annan ipsilateral lob.

Patienterna kan ha fått adjuvant kemoterapi enligt läkares rekommendation. Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år från behandlingsstart, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, eller patienter som hade fått mer än 4 cykler adjuvant kemoterapi. Randomiseringen stratifierades efter stadium (IB jämfört med II jämfört med IIIA), adjuvant kemoterapi (ingen adjuvant kemoterapi jämfört med adjuvant kemoterapi), PD-L1-status (TPS  $<$  1 % [negativ] jämfört med TPS 1-49 % jämfört med TPS  $\geq$  50 %) och geografiskt område (västra Europa jämfört med östra Europa jämfört med Asien jämfört med resten av världen). Patienterna randomiserades (1:1) till att få pembrolizumab 200 mg (n=590) eller placebo (n=587) intravenöst var 3:e vecka.

Behandlingen fortsatte till sjukdomsrecidiv bedömt av prövaren enligt RECIST version 1.1, till oacceptabel toxicitet eller upp till ungefär 1 år (18 doser). Patienterna röntgades var 12:e vecka under det första året från första dosen pembrolizumab, var 6:e månad under år 2 och 3, och sedan årligen till slutet av år 5. Efter det 5:e året genomfördes röntgen enligt lokala riktlinjer.

Av 1 177 patienter som randomiserades fick 1 010 (86 %) adjuvant platinabaserad kemoterapi efter komplett resektion. Karakteristika vid studiestart för dessa 1 010 patienter i KEYNOTE-091 var: medianålder 64 år (intervall: 35 till 84), 49 % 65 år eller äldre, 68 % män, 77 % vita, 18 % asiater, 86 % nuvarande eller tidigare rökare. Sextio procent respektive 39 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Tolv procent hade sjukdom i stadium IB (T2a  $\geq$  4 cm), 57 % hade stadium II och 31 % hade stadium IIIA. Trettionio procent hade tumörer med PD-L1 uttryck motsvarande TPS  $<$  1 % (negativ), 33 % hade TPS 1-49 % och 28 % hade TPS  $\geq$  50 %. Sju procent hade kända mutationer i EGFR, 38 % saknade mutationer i EGFR och hos 56 % var status okänd för mutationer i EGFR. Femtiotvå procent var från västra Europa, 20 % från östra Europa, 17 % från Asien och 11 % från resten av världen.

Primärt effektmått var sjukdomsfri överlevnad ("Disease-Free Survival", DFS), bedömd av prövaren, för den totala populationen, samt DFS för populationen där PD-L1-uttrycket var TPS  $\geq$  50 % definierat som tiden mellan datum för randomisering och datum för första recidiv (lokalt/regionalt recidiv, fjärrmetastaser), sekundär malignitet, eller död, beroende på vad som uppkom först. Sekundära effektmått var DFS, bedömt av prövaren, i populationen med ett PD-L1-uttryck på TPS  $\geq$  1 %, och OS i den totala populationen samt i populationerna med PD-L1-uttryck på TPS  $\geq$  50 % respektive TPS  $\geq$  1 %.

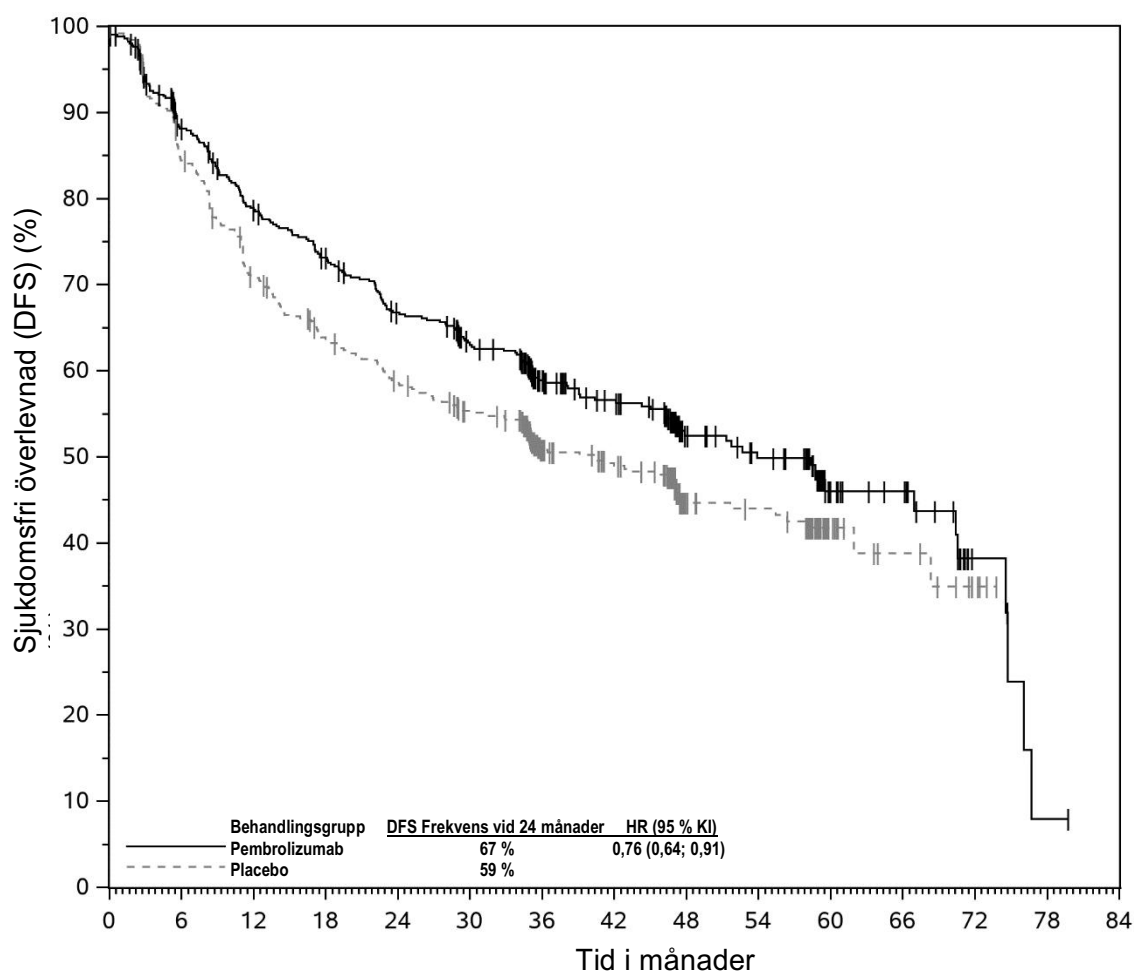
Studien demonstrerade en statistiskt signifikant förbättring i DFS för den totala populationen (HR = 0,76 [95 % KI: 0,63; 0,91, p = 0,0014]) vid den fördefinierade interimanalysen med en median uppföljningstid på 32,4 månader (intervall: 0,6 till 68 månader) för patienter som randomiserades till pembrolizumab jämfört med patienter som randomiserades till placebo. Tabell 13 och Bild 10 sammanfattar effektmått hos patienter som fick adjuvant kemoterapi vid den finala analysen för DFS som genomfördes vid en median uppföljningstid av 46,7 månader (intervall: 0,6 till 84,2). Vid tidpunkten för denna analys var data för OS ännu inte kompletta, med endast 58 % av de fördefinierade OS-händelserna i den totala populationen. En undersökande analys av OS antyder en trend till fördel för pembrolizumab jämfört med placebo med HR 0,79 (95 % KI: 0,62; 1,01) hos patienter som fick adjuvant kemoterapi.

**Tabell 13: Effektmått i KEYNOTE-091 för patienter som fick adjuvant kemoterapi**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=506	Placebo n=504
<b>DFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	225 (44 %)	262 (52 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Median i månader (95 % KI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Baserat på multivariabel Cox regressionsmodell

**Bild 10: Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-091 (för patienter som fick adjuvant kemoterapi)**



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

**KEYNOTE-024: Kontrollerad studie hos behandlingsnaiva NSCLC-patienter**

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-024, en öppen, kontrollerad klinisk multicenterstudie för behandling av tidigare obehandlad metastaserad NSCLC. Patienterna uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq$  50 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Patienterna randomiserades (1:1) till att få pembrolizumab i dosen 200 mg var 3:e vecka (n=154) eller prövarens val av platinabaserad kemoterapi (n=151, däribland pemetrexed+karboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+karboplatin eller paklitaxel+karboplatin. Patienter med NSCLC av icke-skivepitelyp kunde få underhållsbehandling med pemetrexed.). Patienterna behandlades med

pembrolizumab till dess att oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression inträffade. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Från studien exkluderades patienter vars tumörer hade genomiska avvikelser i EGFR eller ALK; som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka. Patienter som fick kemoterapi och som drabbades av sjukdomsprogression (enligt oberoende verifiering) kunde tillåtas byta över till behandling med pembrolizumab.

För de 305 patienterna i KEYNOTE-024 var karakteristikerna vid studiestart: medianålder 65 år (54 % var  $\geq 65$  år), 61 % män, 82 % vita och 15 % asiater. Trettiofem procent respektive 65 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Sjukdomskaraktistika inkluderade skivepitel (18 %), icke-skivepitel (82 %), M1 (99 %) och hjärnmetastaser (9 %).

Det primära effektmåttet var PFS bedömt vid blindad oberoende central granskning (BICR) enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var OS och ORR (bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1). Tabell 14 sammanfattar de viktigaste effektmåtten hos hela intent to treat (ITT) populationen. Resultaten för PFS och ORR är rapporterade från en interimanalys vid en medianuppföljningstid på 11 månader. Resultaten för OS är rapporterade från den finala analysen vid en medianuppföljningstid på 25 månader.

**Tabell 14: Effektmått i KEYNOTE-024**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=154	Kemoterapi n=151
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	
Median i månader (95 % KI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-värde <sup>†</sup>	0,002	
Median i månader (95 % KI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Komplett svar	4 %	1 %
Partiellt svar	41 %	27 %
<b>Svarsduration<sup>‡</sup></b>		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med duration $\geq 6$ månader	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> Baserat på stratifierat log-rank test

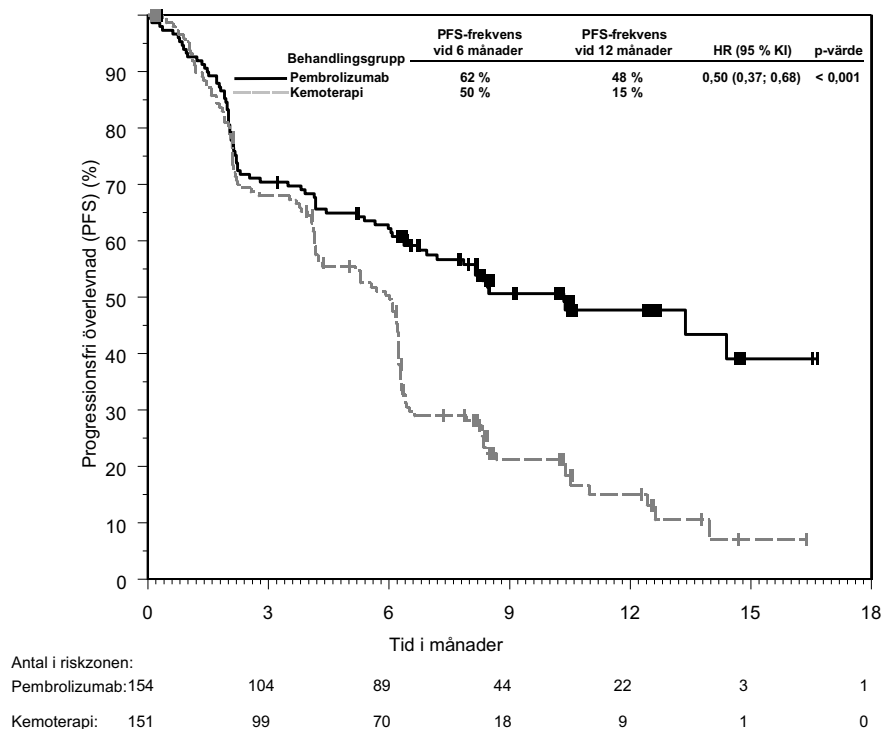
<sup>‡</sup> Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

<sup>§</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 43 patienter med svar på 6 månader eller längre

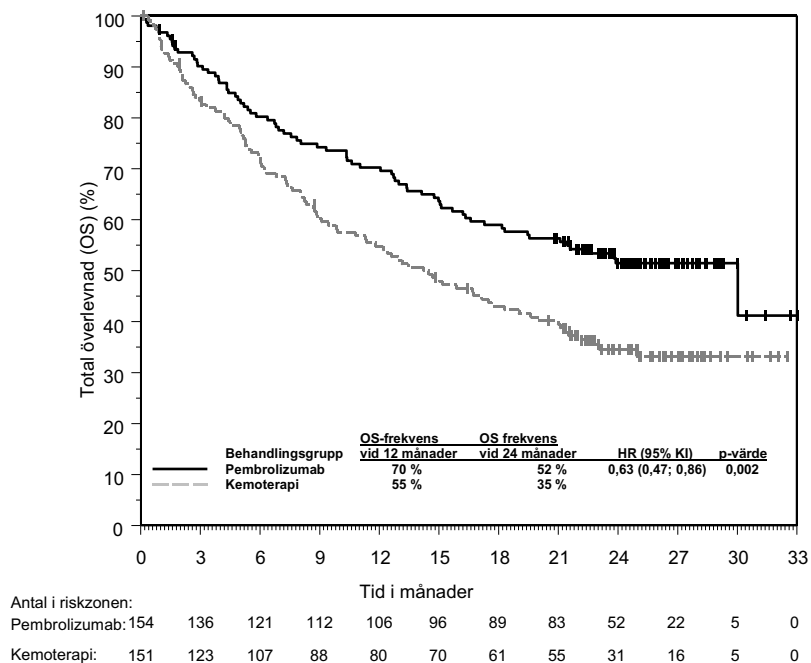
<sup>¶</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 16 patienter med svar på 6 månader eller längre

NA = not available (tillgängliga data saknas)

**Bild 11: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-024 (intent to treat population)**



**Bild 12: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-024 (intent to treat population)**



I en subgruppsanalys observerades en minskad överlevnadsfördel med pembrolizumab jämfört mot kemoterapi för det låga antalet patienter som aldrig rök. Emellertid, med anledning av det låga antalet patienter, kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

**KEYNOTE-042: Kontrollerad studie hos behandlingsnaiva NSCLC-patienter**

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades även i KEYNOTE-042, en kontrollerad klinisk

multicenterstudie för behandling av tidigare obehandlad lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Studiedesignen liknade den för KEYNOTE-024, förutom att patienterna hade ett PD-L1 uttryck med TPS  $\geq 1$  % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Patienterna randomiserades (1:1) till att få pembrolizumab i dosen 200 mg var 3:e vecka (n=637) eller prövarens val av platinabaserad kemoterapi (n=637, däribland pemetrexed+karboplatin eller paklitaxel+karboplatin. Patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp kunde få underhållsbehandling med pemetrexed.). Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka under de första 45 veckorna och därefter var 12:e vecka.

Bland de 1 274 patienterna i KEYNOTE-042, hade 599 (47 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq 50$  % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Karakteristika vid studiestart för dessa 599 patienter inkluderade: medianålder 63 år (45 % var  $\geq 65$  år), 69 % män, 63 % vita och 32 % asiater, 17 % spansktalande eller latinamerikaner, och ECOG performance status var 0 respektive 1 hos 31 % respektive 69 %. Sjukdomskaraktistika var skivepitel (37 %) och icke-skivepitel (63 %), stadium IIIA (0,8 %), stadium IIIB (9 %), stadium IV (90 %) och behandlade hjärnmetastaser (6 %).

Primärt effektmått var OS. Sekundära effektmått var PFS och ORR (bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1). Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av OS hos patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq 1$  % som randomiserats till pembrolizumab som monoterapi jämfört med kemoterapi (HR 0,82; 95 % KI 0,71; 0,93 vid den finala analysen) och hos patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq 50$  % som randomiserats till pembrolizumab som monoterapi jämfört med kemoterapi. Tabell 15 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för populationen med TPS  $\geq 50$  % vid den finala analysen utförd vid en medianuppföljningstid på 15,4 månader. Kaplan-Meier-kurvan för OS för populationen med TPS  $\geq 50$  % baserat på den finala analysen visas i Bild 13.

**Tabell 15: Effekresultat (PD-L1 TPS  $\geq 50$  %) i KEYNOTE-042**

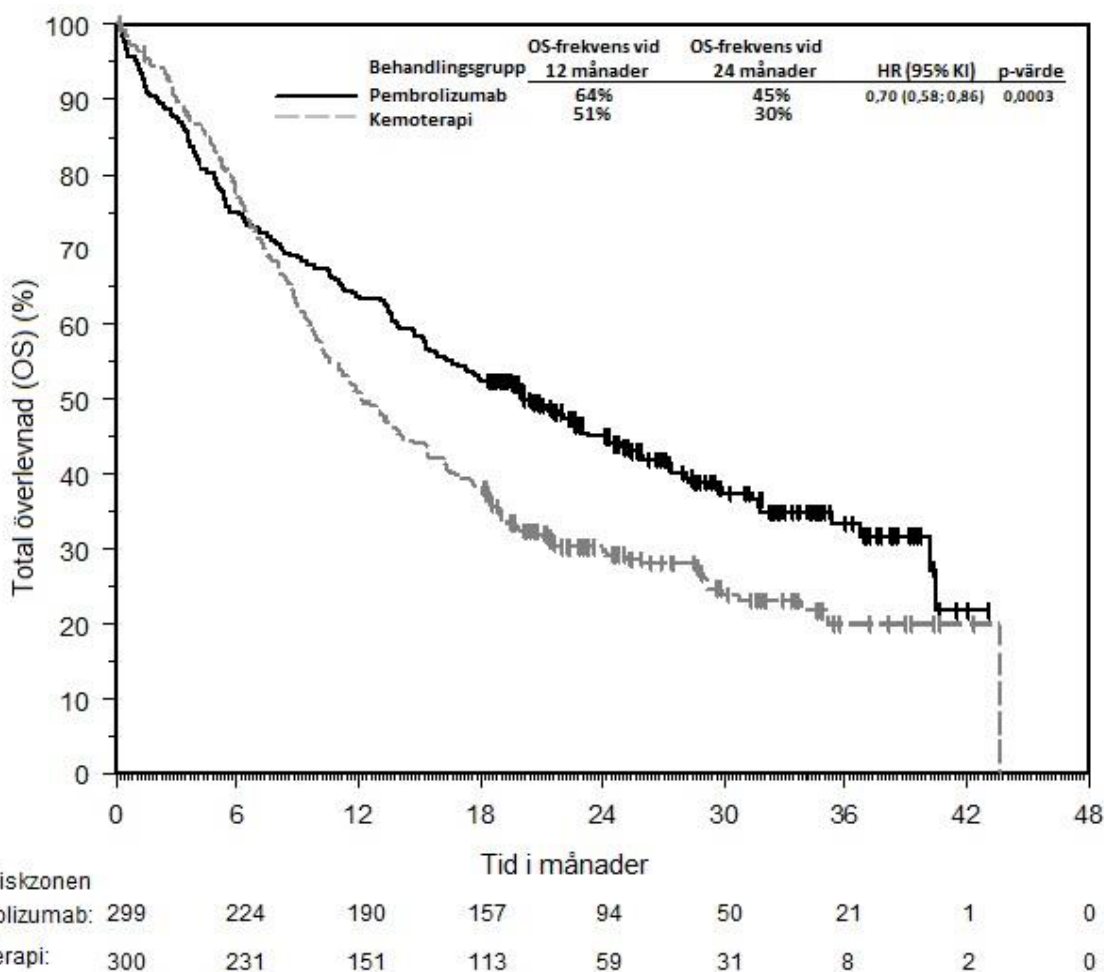
Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=299	Kemoterapi  n=300
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-värde <sup>†</sup>	0,0003	
Median i månader (95 % KI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i månader (95 % KI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR % (95 % KI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Komplett svar	1 %	0,3 %
Partiellt svar	38 %	32 %
<b>Svarsduration<sup>‡</sup></b>		
Median i månader (intervall)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med duration $\geq 18$ månader	57 %	34 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> Baserat på stratifierat log-rank test

<sup>‡</sup> Baserat på patienter med ett bästa objektivt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

**Bild 13: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-042 (patienter med PD-L1 uttryck TPS  $\geq 50$  %, intent to treat population)**



Resultaten från en post hoc-undersökande subgruppsanalys indikerade en trend mot minskad överlevnadsfördel för pembrolizumab jämfört med kemoterapi under både de första 4 månaderna och under hela behandlingstiden hos patienter som var icke-rökare. På grund av den undersökande karaktären i denna subgruppsanalys, kan dock inga definitiva slutsatser dras.

*KEYNOTE-189: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp*

Effekten av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed undersöktes i KEYNOTE-189, en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie. Viktiga inklusionskriterier var metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp, ingen tidigare systemisk behandling av metastaserad NSCLC och inga genomiska avvikelser i EGFR eller ALK. Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Patienterna randomiserades (2:1) till en av följande regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> och provarens val av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenöst var 3:e vecka i 4 cykler följt av pembrolizumab 200 mg och pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var 3:e vecka (n=410)
- Placebo med pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> och provarens val av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenöst var 3:e vecka i 4 cykler följt av placebo och pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var 3:e vecka (n=206)

Behandling med pembrolizumab fortsatte till sjukdomsprogression fastställd av provaren enligt RECIST 1.1, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Administrering av pembrolizumab

kunde tillåtas trots RECIST-definierad sjukdomsprogression vid BICR eller trots utsättning av pemetrexed om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta av behandlingen. För patienter som slutförde 24 månaders behandling eller uppvisade ett komplett svar kunde behandling med pembrolizumab återinsättas vid sjukdomsprogression och administreras igen, under maximalt 1 års tid. Bedömning av tumörstatus gjordes vid vecka 6 och vecka 12 och därefter var 9:e vecka. Patienter som fått placebo plus kemoterapi och som drabbades av sjukdomsprogression (enligt oberoende verifiering) erbjöds pembrolizumab som monoterapi.

För de 616 patienterna i KEYNOTE-189 var karakteristikerna vid studiestart: medianålder 64 år (49 % 65 år eller äldre), 59 % män, 94 % vita och 3 % asiater. Fyrtiotre procent respektive 56 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1, 31 % var PD-L1-negativa (TPS < 1 %) och 18 % hade hjärnmetastaser (behandlade eller obehandlade).

De primära effektmåten var OS och PFS (som bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, som bedömdes vid BICR enligt RECIST version 1.1. Tabell 16 sammanfattar de viktigaste effektmåten och Bild 14 och 15 visar Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS baserat på den finala analysen med en mediantid för uppföljning på 18,8 månader.

**Tabell 16: Effektergebnat i KEYNOTE-189**

Effektmått	Pembrolizumab + Platinabaserad kemoterapi med Pemetrexed n=410	Placebo + Platinabaserad kemoterapi med Pemetrexed n=206
<b>OS*</b>		
Antal (%) patienthändelser	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-värde <sup>‡</sup>	<0,00001	
Median i månader (95 % KI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-värde <sup>‡</sup>	<0,00001	
Median i månader (95 % KI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Komplett svar	1,2 %	0,5 %
Partiellt svar	47 %	19 %
p-värde <sup>¶</sup>	<0,0001	
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader (intervall)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med duration ≥ 12 månader <sup>#</sup>	53 %	27 %

\* Totalt 113 patienter (57 %) som avslutade behandlingen i behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi gick över till att få pembrolizumab som monoterapi eller en checkpointhämmare som efterföljande behandling.

† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Baserat på stratifierat log-rank test

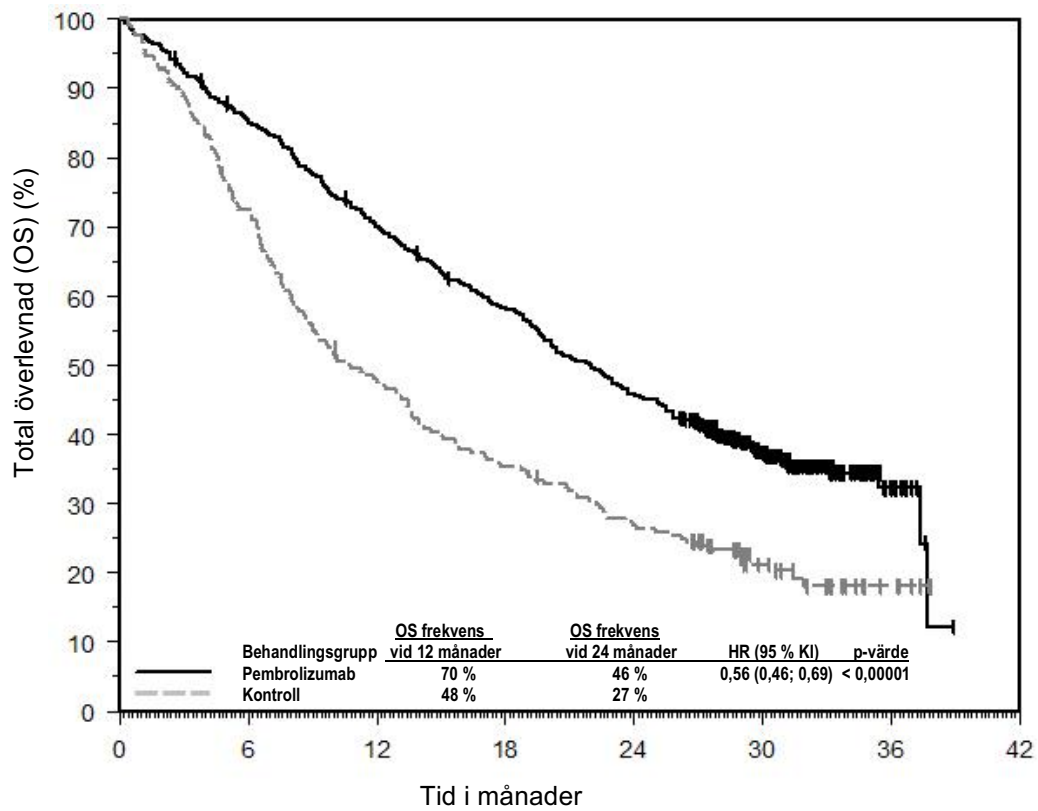
§ Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

¶ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen stratifierat efter PD-L1-status, platinabaserad kemoterapi och rökstatus

# Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

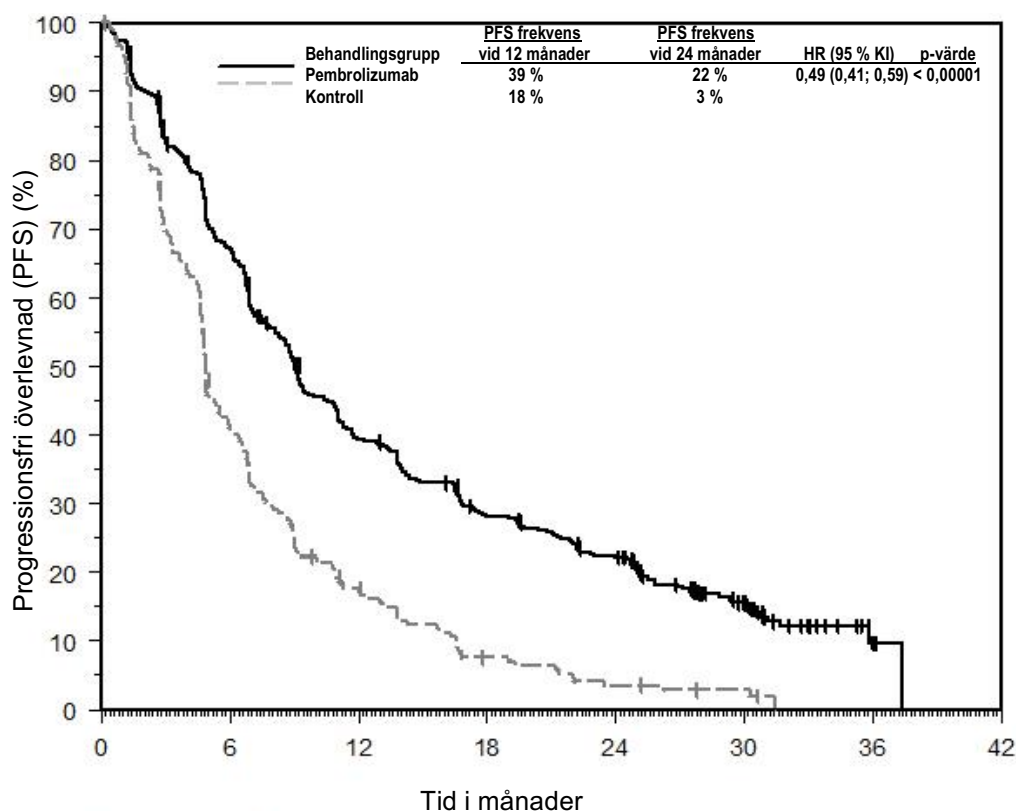


**Bild 14: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-189 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:	410	347	283	234	184	86	12	0
Pembrolizumab:								
Kontroll:	206	149	98	72	55	25	5	0

**Bild 15: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-189 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:	Tid i månader							
	0	6	12	18	24	30	36	
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

En analys genomfördes i KEYNOTE-189 för patienter som hade PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=127 (31 %) jämfört med kemoterapi: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=128 (31 %) jämfört med kemoterapi: n=58 (28 %)] eller ≥ 50 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=132 (32 %) jämfört med kemoterapi: n=70 (34 %)] (se Tabell 17).

**Tabell 17: Effektnät per PD-L1-uttryck i KEYNOTE-189\***

Effektmått	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 till 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio† (95 % KI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard ratio† (95 % KI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

\* Baserat på den finala analysen

† Hazard ratio (pembrolizumab + kemoterapi jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

Vid den finala analysen hade totalt 57 patienter med NSCLC i åldern ≥ 75 år inkluderats i studien KEYNOTE-189 (35 patienter i gruppen som fick kombinationsbehandling med pembrolizumab och 22 patienter i kontrollgruppen). I denna studiesubgrupp rapporterades HR=1,54 [95 % KI 0,76; 3,14] i OS och HR=1,12 [95 % KI 0,56; 2,22] i PFS för kombinationsbehandling med pembrolizumab jämfört med kemoterapi. Data är för begränsade för att kunna dra slutsatser avseende effekt av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi för denna patientpopulation.

KEYNOTE-407: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med NSCLC av skivepiteltyp

Effekten av pembrolizumab i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel utvärderades i KEYNOTE-407, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Det huvudsakliga inklusionskriterierna för denna studie var metastaserad NSCLC av skivepiteltyp oavsett tumörens uttryck av PD-L1 samt avsaknad av tidigare systemisk behandling för metastaserad sjukdom. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Randomiseringen stratifierades efter tumörens uttryck av PD-L1 (TPS < 1 % [negativ] eller TPS ≥ 1 %), prövarens val av paklitaxel eller nab-paklitaxel samt geografiskt område (Östasien mot icke-Östasien). Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper med behandling via intravenös infusion:

- Pembrolizumab 200 mg och karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler och paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler alternativt nab-paklitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler, följt av pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka. Pembrolizumab administrerades före kemoterapi på dag 1.
- Placebo och karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler och paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler alternativt nab-paklitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler, följt av placebo var 3:e vecka.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte till progression av sjukdom bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Administrering av pembrolizumab var tillåten bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta.

Patienter i gruppen som fick placebo erbjöds pembrolizumab som monoterapi vid sjukdomsprogression.

Bedömning av tumörstatus genomfördes var 6:e vecka fram till och med vecka 18, var 9:e vecka fram till och med vecka 45 och därefter var 12:e vecka.

Totalt 559 patienter randomiserades. Karakteristika för populationen var: medianålder 65 år (intervall: 29 till 88), 55 % var 65 år eller äldre, 81 % män, 77 % vita, 29 % respektive 71 % hade en ECOG Performance status på 0 respektive 1 och 8 % hade behandlade hjärnmetastaser vid studiestart. Trettiofem procent hade tumörer med PD-L1 uttryck motsvarande TPS < 1 % (negativa), 19 % var från Östasien och 60 % fick paklitaxel.

De primära effektmåten var OS och PFS (bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1. Tabell 18 sammanfattar de huvudsakliga effektmåten och Bild 16 och 17 visar Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS baserat på den finala analysen med en mediantid för uppföljning på 14,3 månader.

**Tabell 18: Effektnätresultat i KEYNOTE-407**

<b>Effektnät</b>	<b>Pembrolizumab Karboplatin Paklitaxel/nab-paklitaxel n=278</b>	<b>Placebo Karboplatin Paklitaxel/nab-paklitaxel n=281</b>
<b>OS*</b>		
Antal (%) patienthändelser	168 (60 %)	197 (70 %)
Median i månader (95 % KI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-värde‡	0,0006	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	217 (78 %)	252 (90 %)
Median i månader (95 % KI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-värde‡	< 0,0001	
<b>Objektiv svärsfrekvens</b>		
ORR % (95 % KI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Komplett svar	2,2 %	3,2 %
Partiellt svar	60 %	35 %
p-värde§	< 0,0001	
<b>Svärsduration</b>		
Median i månader (intervall)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med duration ≥ 12 månader¶	38 %	25 %

\* Totalt 138 patienter (51 %) som avslutade behandlingen i behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi gick över till att få pembrolizumab som monoterapi eller en checkpointhämmare som efterföljande behandling.

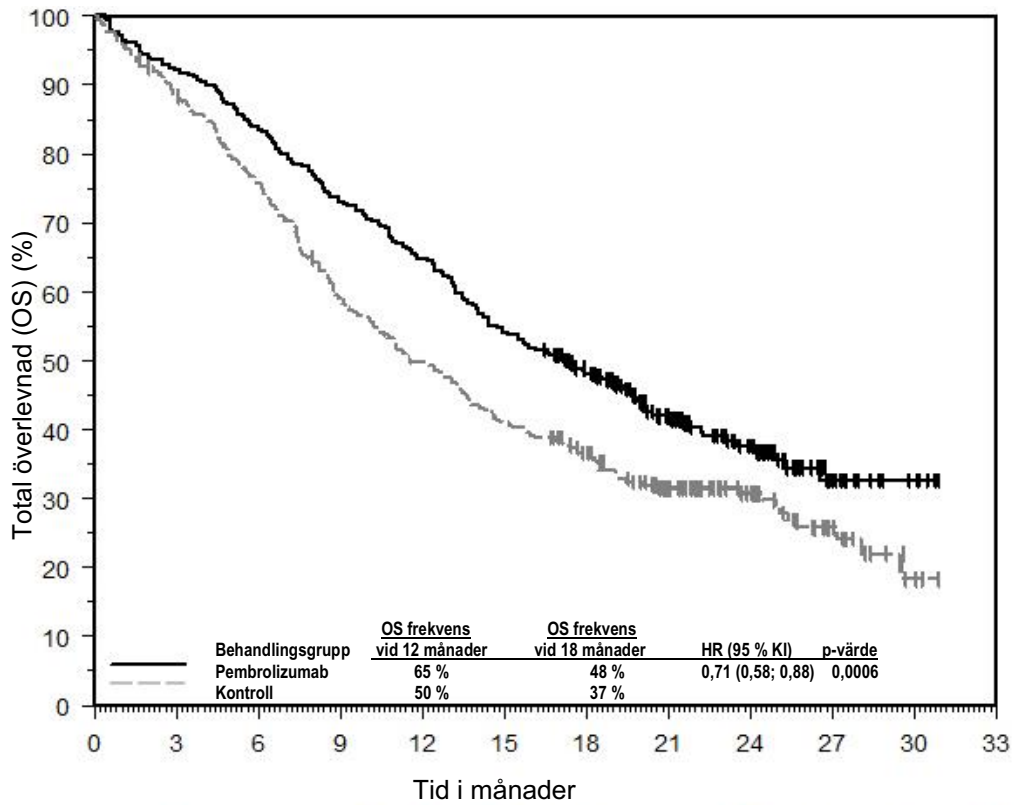
† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Baserat på stratifierat log-rank test

§ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen

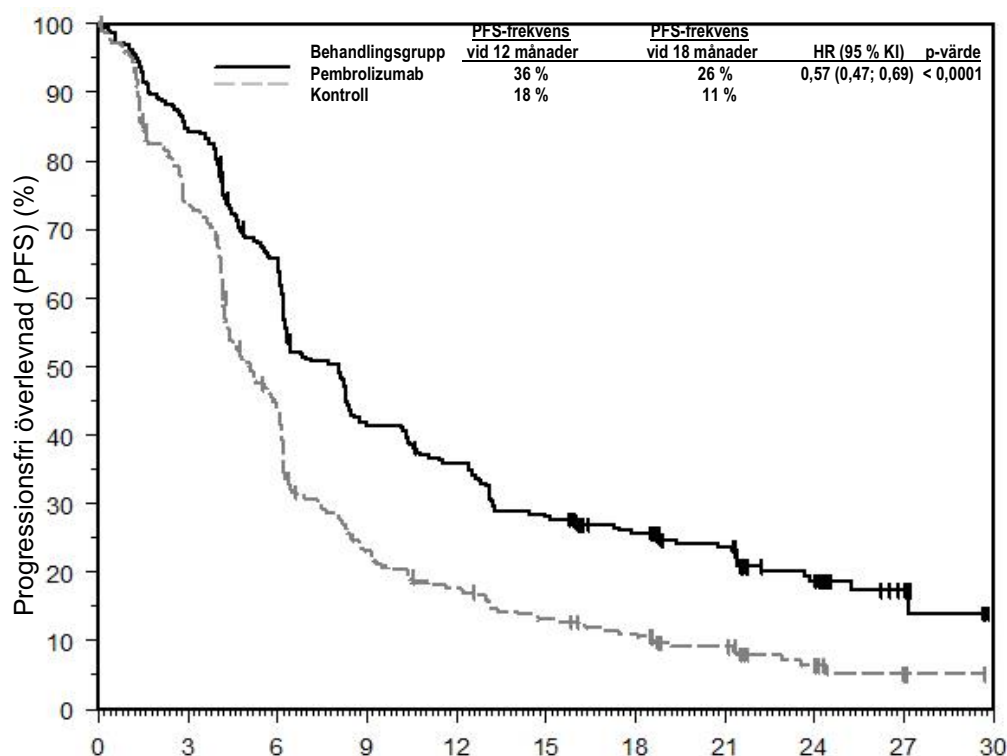
¶ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

**Bild 16: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad i KEYNOTE-407**



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Antal i riskzonen:												
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

**Bild 17: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i KEYNOTE-407**



Antal i riskzonen	Tid i månader										
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-27	27-30	
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

En analys genomfördes i KEYNOTE-407 på patienter med uttryck av PD-L1 motsvarande TPS < 1 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 95 (34 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 99 (35 %)], TPS 1 % till 49 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 103 (37 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 104 (37 %)] eller TPS ≥ 50 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 73 (26 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 73 (26 %)] (se Tabell 19).

**Tabell 19: Effektnät per PD-L1-uttryck i KEYNOTE-407\***

Effektmått	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 till 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio† (95 % KI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard ratio† (95 % KI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

\* Baserat på den finala analysen

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

Vid den finala analysen hade totalt 65 patienter med NSCLC i åldern ≥ 75 år inkluderats i studien KEYNOTE-407 (34 i gruppen som fick kombinationsbehandling med pembrolizumab och 31 i kontrollgruppen). I denna studiesubgrupp rapporterades HR=0,81 [95 % KI 0,43; 1,55] i OS, HR=0,61 [95 % KI 0,34; 1,09] i PFS och en ORR på 62 % och 45 % för kombinationsbehandlingen med pembrolizumab respektive kemoterapi. Data avseende effekt av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi är för denna patientpopulation begränsade.

KEYNOTE-010: Kontrollerad studie med NSCLC-patienter som tidigare behandlats med kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-010, en öppen, kontrollerad klinisk multicenterstudie för behandling av avancerad NSCLC hos patienter som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Patienterna uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq$  1 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Patienter med aktiverande mutationer i EGFR eller translokationer i ALK hade tidigare, innan start av behandling med pembrolizumab, progredierat i sin sjukdom under behandling med för dessa mutationer godkänd terapi. Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt (n=344) eller 10 mg/kg kroppsvikt (n=346) var 3:e vecka eller docetaxel i dosen 75 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka (n=343) till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka.

Karakteristika för populationen vid studiestart: medianålder 63 år (42 % var  $\geq$  65 år), 61 % män, 72 % vita och 21 % asiater. Trettiofyra procent respektive 66 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Sjukdomskaraktistika inkluderade: skivepitel (21 %), icke-skivepitel (70 %), stadium IIIA (2 %), stadium IIB (7 %), stadium IV (91 %), stabila hjärnmetastaser (15 %) och förekomsten av mutationer var EGFR (8 %) eller ALK (1 %). Tidigare behandling inkluderade platinabaserad kemoterapi (100 %); patienterna hade fått en (69 %) eller  $\geq$  2 (29 %) tidigare behandlingslinjer.

De primära effektmåten var OS och PFS bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1. Sekundära effektmått var ORR och svarsduration. Tabell 20 sammanfattar de viktigaste effektmåten hos hela populationen (TPS  $\geq$  1 %) samt hos patienter med TPS  $\geq$  50 %, och i Bild 18 visas Kaplan-Meier-kurvan för OS (TPS  $\geq$  1 %), baserat på en final analys med en mediantid för uppföljning på 42,6 månader.

**Tabell 20: Svar på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos tidigare behandlade patienter med NSCLC i KEYNOTE-010**

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> var 3:e vecka
<b>TPS ≥ 1 %</b>			
Antal patienter	344	346	343
<b>OS</b>			
Antal (%) patienthändelser	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-värde <sup>†</sup>	0,00128	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Antal (%) patienthändelser	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-värde <sup>†</sup>	0,065	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Komplett svar	2 %	3 %	0 %
Partiellt svar	18 %	18 %	9 %
<b>Svarsduration<sup>‡,§</sup></b>			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pågående <sup>¶</sup>	42 %	43 %	6 %
<b>TPS ≥ 50 %</b>			
Antal patienter	139	151	152
<b>OS</b>			
Antal (%) patienthändelser	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Antal (%) patienthändelser	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95 % KI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Komplett svar	4 %	4 %	0 %
Partiellt svar	27 %	28 %	9 %
<b>Svarsduration<sup>‡,§</sup></b>			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pågående <sup>¶</sup>	55 %	47 %	8 %

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med docetaxel) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> Baserat på stratifierat log-rank test

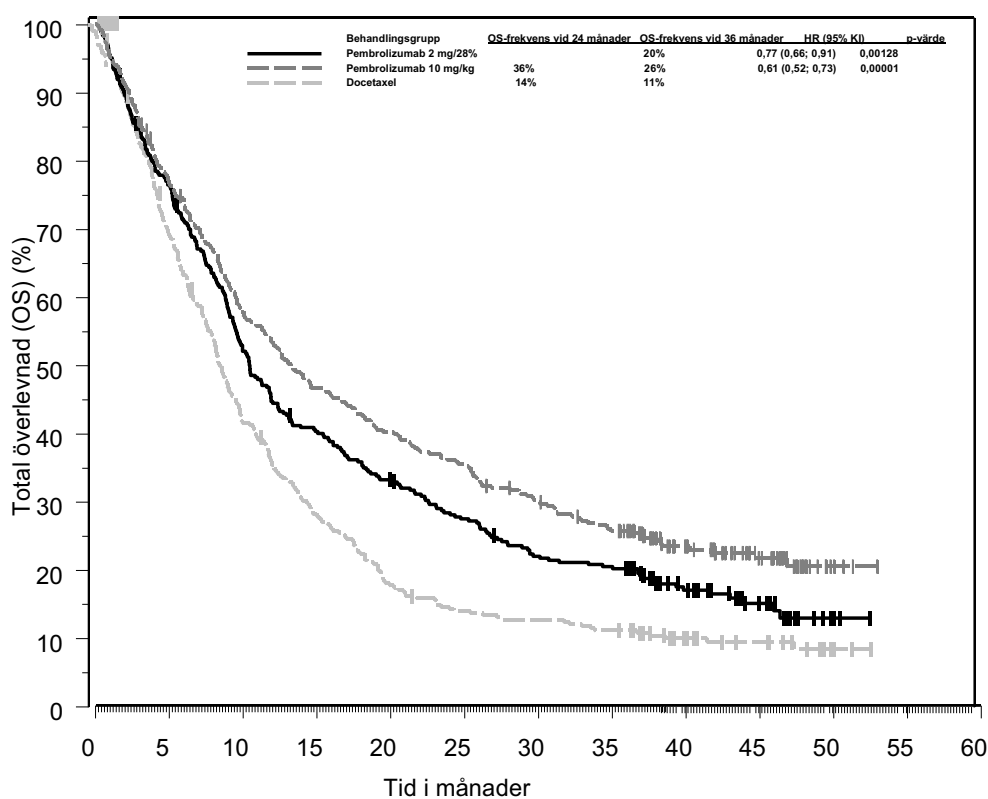
<sup>‡</sup> Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

<sup>§</sup> Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

<sup>¶</sup> Pågående svar inkluderar alla svarande som vid tidpunkten för analysen var vid liv, progressionsfria, inte påbörjat några nya cancerbehandlingar och inte hade förlorats för uppföljning



**Bild 18: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-010 (patienter med uttryck av PD-L1, TPS  $\geq$  1 %, intent to treat population)**



Antal i riskzonen

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

Effektmåten var likvärdiga för de båda behandlingsgrupperna; pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt respektive 10 mg/kg kroppsvikt. Effektmåttet för OS var oberoende av åldern på tumörvävnaden (färsk kontra arkivvävnad), baserat på en jämförelse mellan grupperna.

I subgruppsanalyser observerades en minskad överlevnadsfördel med pembrolizumab jämfört mot docetaxel för patienter som aldrig rökt eller patienter vars tumörer hade EGFR-aktiverande mutationer och som tidigare fått åtminstone platinabaserad kemoterapi och en tyrosinkinashämmare. Emellertid, med anledning av det låga antalet patienter, kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Effekt och säkerhet av pembrolizumab hos patienter med tumörer som inte uttrycker PD-L1 har ej fastställts.

### Klassiskt Hodgkins lymfom

#### KEYNOTE-204: Kontrollerad studie hos patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-204, en öppen, randomiserad och aktiv kontrollerad studie med 304 patienter med recidiverande eller refraktär cHL. Patienter med aktiv, icke-infektiös pneumonit, en allogen HSCT inom de senaste 5 åren (eller > 5 år men med symtom av GVHD), aktiv autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppressiv behandling eller aktiv infektion som krävde systemisk behandling exkluderades. Randomiseringen stratifierades efter tidigare ASCT (ja eller nej) och sjukdomsstatus efter första behandlingen (primärt refraktär jämfört med recidiv som uppträder mindre än 12 månader efter avslutad behandling jämfört med recidiv som uppträder 12 månader eller senare efter avslutad behandling). Patienterna randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 3:e vecka.

Patienterna fick 200 mg pembrolizumab intravenöst var 3:e vecka till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade, eller maximalt 35 behandlingscykler. Data är för närvarande begränsade beträffande svarsduration efter utsättning av pembrolizumab vid cykel 35. Svar utvärderades var 12:e vecka, med en första planerad utvärdering vid vecka 12 efter behandlingsstart.

Bland de 304 patienterna i KEYNOTE-204 ingår en undergrupp med 112 patienter som inte svarat på en transplantation innan inkludering och 137 som inte svarat på 2 eller fler tidigare behandlingsregimer och som vid tiden för inkludering var exkluderade för ASCT. Karakteristika vid studiestart för dessa 249 patienter var: medianålder 34 år (11 % var  $\geq$  65 år), 56 % män, 80 % vita och 7 % asiater och 58 % respektive 41 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Ungefär 30 % var refraktära mot den första kemoterapi och  $\sim$  45 % hade tidigare fått ASCT. Nodulär skleros var den mer representerade histologiska subtypen ( $\sim$  81 %) av cHL och bulkig sjukdom, B symtom och benmärgspåverkan förekom hos ungefär 21 %, 28 % respektive 4 % av patienterna.

Primärt effektmått var PFS och sekundärt effektmått var ORR, och båda bedömdes vid BICR enligt kriterierna utfärdade av International Working Group (IWG), reviderade 2007. Det ytterligare primära effektmåttet OS var inte formellt utvärderat vid tidpunkten för analysen. För intent to treat (ITT) populationen var median uppföljningstid 24,9 månader (intervall: 1,8-42,0 månader) för 151 patienter behandlade med pembrolizumab. Den initiala analysen resulterade i ett HR för PFS på 0,65 (95 % KI: 0,48; 0,88) med ett ensidigt p-värde på 0,0027. ORR var 66 % för pembrolizumab jämfört med 54 % för standardbehandling med ett p-värde på 0,0225. Tabell 21 sammanfattar effektmåtten i undergruppen. Effektmåtten i denna undergrupp överensstämde med ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurvan för PFS för denna undergrupp visas i Bild 19.

**Tabell 21: Effektmått för patienter med cHL som inte svarat på en transplantation innan inkludering eller som inte svarat på 2 eller fler tidigare behandlingsregimer och som exkluderats från ASCT i KEYNOTE-204**

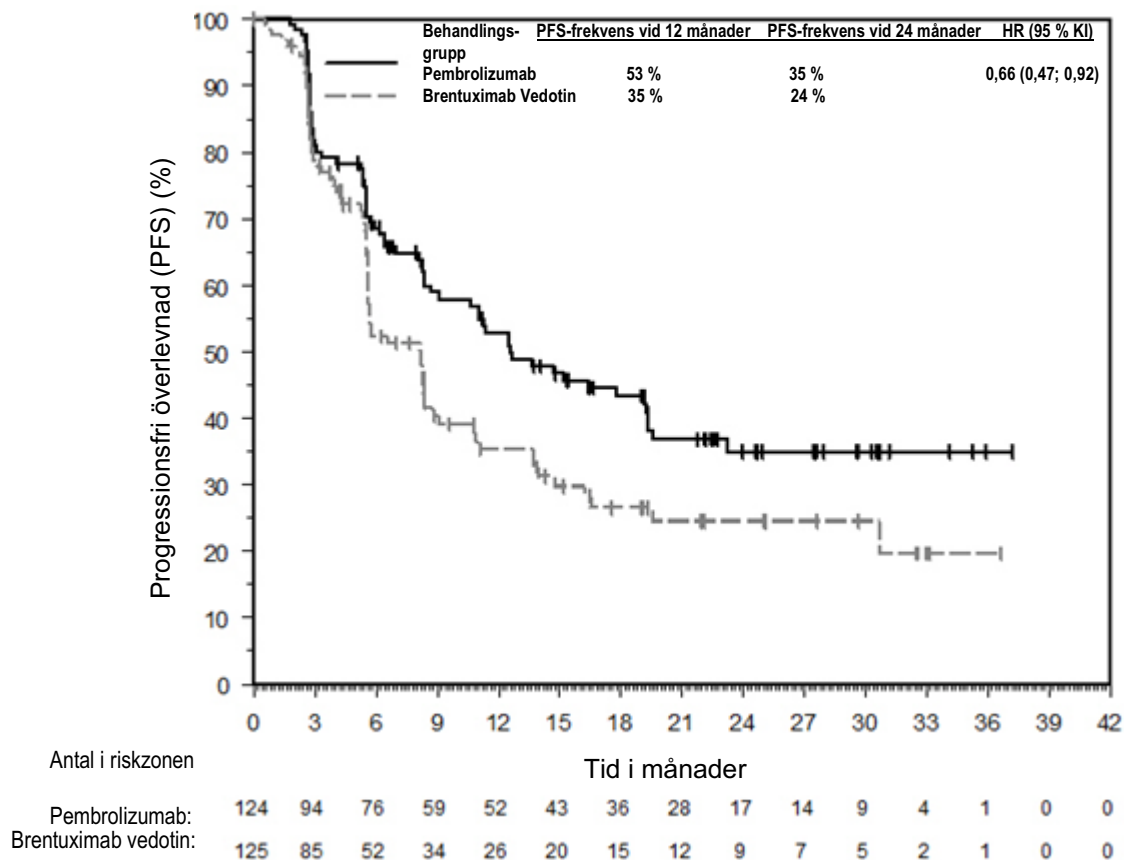
Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=125
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i månader (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett svar	27 %	22 %
Partiellt svar	39 %	33 %
Stabil sjukdom	12 %	23 %
<b>Svardsduration</b>		
Median i månader (intervall)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antal (% <sup>¶</sup> ) patienter med duration $\geq$ 6 månader	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Antal (% <sup>¶</sup> ) patienter med duration $\geq$ 12 månader	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

\* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>‡</sup> Baserat på patienter med ett bästa totalt svar som komplett eller partiellt svar

<sup>¶</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

**Bild 19: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med cHL som inte svarat på en transplantation innan inkludering eller som inte svarat på 2 eller fler behandlingsregimer och som exkluderats för ASCT i KEYNOTE-204**



**KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013: Öppna studier hos patienter med recidiverande eller refraktär cHL**

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013, två öppna kliniska multicenterstudier för behandling av 241 patienter med cHL. Studierna inkluderade patienter som inte svarat på ASCT och BV, som inte var lämpade för ASCT eftersom de inte uppnått helt eller partiellt svar på salvage-behandling med kemoterapi och inte svarat på BV, eller som inte svarat på ASCT och inte fått BV. Fem studiepatienter var inte lämpade för ASCT av andra orsaker än att de inte svarat på salvage-behandling med kemoterapi. Båda studierna inkluderade patienter oavsett PD-L1-uttryck. Patienter med aktiv, icke-infektiös pneumonit, en allogen transplantation inom de senaste 5 åren (eller > 5 år men med GVHD), aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling exkluderades från respektive studie. Patienterna fick 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (n=210; KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka (n=31; KEYNOTE-013) till dess att oacceptabel toxicitet eller dokumenterad sjukdomsprogression inträffade.

Bland patienterna i KEYNOTE-087 var karakteristika för populationen vid studiestart medianålder 35 år (9 % var ≥ 65 år), 54 % män, 88 % vita. Fyrtionio procent respektive 51 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Medianantalet tidigare behandlingsregimer som administrerats för behandling av cHL var 4 (intervall: 1 - 12). Åttioen procent var recidiverande efter åtminstone en tidigare behandlingsregim, inklusive 34 % som var recidiverande efter första linjens behandling. Sextioen procent av patienterna hade fått autolog stamcellstransplantation, 38 % var inte lämpade för transplantation, 17 % hade inte använt brentuximabvedotin tidigare och 37 % av patienterna hade fått tidigare strålningsbehandling. Sjukdomssubgrupperna var 81 % nodulär skleros, 11 % blandad celltyp, 4 % lymfocyttrik typ och 2 % lymfocytfattig typ.

Bland patienterna i KEYNOTE-013 var karakteristika för populationen vid studiestart medianålder

32 år (7 % var  $\geq 65$  år), 58 % män, 94 % vita. Fyrtiofem procent respektive 55 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Medianantal tidigare behandlingsregimer som administrerats för behandling av cHL var 5 (intervall: 2 – 15). Åttiofyra procent var recidiverande efter åtminstone en tidigare behandlingsregim, inklusive 35 % som var recidiverande efter första linjens behandling. Sjuttiofyra procent av patienterna hade fått autolog stamcellstransplantation, 26 % var inte lämpade för transplantation och 45 % av patienterna hade fått tidigare strålningsbehandling. Sjukdomssubgrupperna var 97 % nodulär skleros och 3 % blandad celltyp.

De primära effektmåten (ORR och CRR) bedömdes vid BICR enligt IWG-kriterierna 2007. Sekundära effektmått var svarsduration, PFS och OS. Svar bedömdes i KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013 var 12:e respektive 8:e vecka, med den första planerade bedömningen sedan studiestart vid vecka 12. Huvudsakliga effektmått sammanfattas i Tabell 22.

**Tabell 22: Effektmått i KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087*</b>	<b>KEYNOTE-013†</b>
<b>Effektmått</b>	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka n=31
<b>Objektiv svarsfrekvens‡</b>		
ORR % (95 % KI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Komplett svar	28 %	19 %
Partiellt svar	44 %	39 %
<b>Svarsduration‡</b>		
Median i månader (intervall)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ej uppnådd (0,0+; 45,6+)¶
% med duration $\geq 12$ månader	59 % <sup>#</sup>	70 % <sup>p</sup>
% med duration $\geq 24$ månader	45 % <sup>b</sup>	---
% med duration $\geq 60$ månader	25 % <sup>a</sup>	---
<b>Tid till svar</b>		
Median i månader (intervall)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	59 (28 %)	6 (19 %)
OS vid 12 månader	96 %	87 %
OS vid 24 månader	91 %	87 %
OS vid 60 månader	71 %	---

\* Median uppföljningstid 62,9 månader

† Median uppföljningstid 52,8 månader

‡ Bedömdes vid BICR enligt IWG-kriterierna 2007 med PET-CT-scanning.

§ Baserat på patienter (n=150) med svar enligt oberoende granskning

¶ Baserat på patienter (n=18) med svar enligt oberoende granskning

# Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 62 patienter med svar på 12 månader eller längre

<sup>p</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 7 patienter med svar på 12 månader eller längre

<sup>b</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 37 patienter med svar på 24 månader eller längre

<sup>a</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar; inkluderar 4 patienter med svar på 60 månader eller längre

### Effekt hos äldre

Sammanlagt behandlades 46 patienter med cHL  $\geq 65$  år med pembrolizumab i studierna KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 och KEYNOTE-204. Data från dessa patienter är för begränsade för att kunna dra några slutsatser gällande effekt för denna population.

### Urotelial cancer

#### KEYNOTE-045: Kontrollerad studie hos patienter med urotelial cancer som tidigare har behandlats med platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-045, en öppen, randomiserad (1:1), kontrollerad multicenterstudie för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos patienter med sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad kemoterapi. Patienterna måste

först mottagit första linjens platinabaserad behandling för lokalt avancerad/metastaserad sjukdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling, med recidiv/progression  $\leq$  12 månader efter avslutad behandling. Patienterna randomiserades (1:1) till att få antingen pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka (n=270) eller prövarens val av någon av följande kemoterapiregimer som vardera gavs intravenöst var 3:e vecka (n=272): paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) eller vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Patienterna behandlades med pembrolizumab till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, samt patienter med mer än 2 tidigare behandlingslinjer med systemisk kemoterapi för metastaserad urotelial cancer. För patienter med en ECOG Performance Status på 2 krävdes hemoglobin  $\geq$  10 g/dl, avsaknad av levermetastaser och att den sista dosen av tidigare kemoterapiregim skulle ha mottagits  $\geq$  3 månader innan inklusion. Bedömning av tumörstatus genomfördes 9 veckor efter den första dosen, därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Av de 542 randomiserade patienterna i KEYNOTE-045 var karakteristika vid studiestart: medianålder 66 år (intervall: 26 till 88 år), 58 % var 65 år eller äldre, 74 % män, 72 % vita och 23 % asiater, 56 % ECOG Performance Status på 1 och 1 % ECOG Performance Status på 2, samt 96 % M1-sjukdom och 4 % M0-sjukdom. Åttiosju procent av patienterna hade visceral metastaser, inklusive 34 % med levermetastaser. Åttiosex procent hade en primärtumör i nedre urinvägarna och 14 % hade en primärtumör i övre urinvägarna. Femton procent av patienterna hade sjukdomsprogression efter tidigare platinabaserad neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi. Tjugoen procent hade fått 2 tidigare systemiska behandlingsregimer för metastaserad sjukdom. Sjuttiosex procent av patienterna hade tidigare behandlats med cisplatin, 23 % med karboplatin och 1 % hade behandlats med andra platinabaserade behandlingsregimer.

De primära effektmått var OS och PFS bedömdes vid BICR enligt RECIST version 1.1. Sekundära effektmått var ORR (bedömdes vid BICR enligt RECIST version 1.1) och svarsduration. Tabell 23 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för intent to treat (ITT) populationen vid den finala analysen. Kaplan-Meier-kurvan baserad på den finala analysen för OS visas i Bild 20. Studien visade statistiskt signifikant förbättring av OS och ORR för patienter som randomiserades till pembrolizumab jämfört med kemoterapi. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pembrolizumab och kemoterapi med avseende på PFS.

**Tabell 23: Svar på pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med urotelial cancer som tidigare behandlats med kemoterapi i KEYNOTE-045**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=270	Kemoterapi n=272
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-värde <sup>†</sup>	< 0,001	
Median i månader (95 % KI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-värde <sup>†</sup>	0,313	
Median i månader (95 % KI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>‡</sup></b>		
ORR % (95 % KI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-värde <sup>§</sup>	< 0,001	
Komplett svar	9 %	3 %
Partiellt svar	12 %	8 %
Stabil sjukdom	17 %	34 %
<b>Svarsduration<sup>‡,¶</sup></b>		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antal (% <sup>#</sup> ) patienter med duration $\geq$ 6 månader	46 (84 %)	8 (47 %)
Antal (% <sup>#</sup> ) patienter med duration $\geq$ 12 månader	35 (68 %)	5 (35 %)

\* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Baserat på stratifierat log-rank test

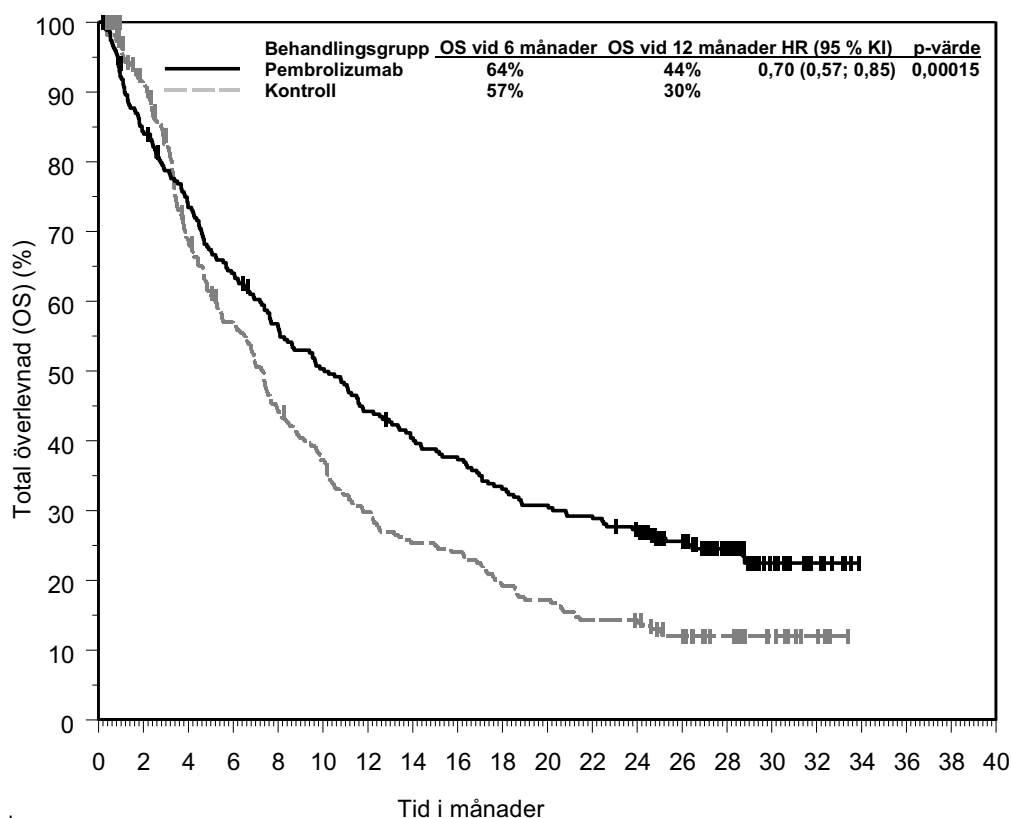
‡ Bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1

§ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen

¶ Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

# Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

**Bild 20: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-045 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen:	Tid i månader																				
Pembrolizumab:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontroll:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

En analys genomfördes i KEYNOTE-045 för patienter med en PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) jämfört med kemoterapi: n=176 (65 %)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) jämfört med kemoterapi: n=90 (33 %)] i både behandlingsgruppen som fick pembrolizumab och behandlingsgruppen som fick kemoterapi (se Tabell 24).

**Tabell 24: OS per PD-L1-uttryck**

PD-L1-uttryck	Pembrolizumab	Kemoterapi	Hazard ratio† (95 % KI)
	<b>OS per PD-L1-uttryck</b>		
	<b>Antal (%) patienthändelser*</b>		
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

\* Baserat på den finala analysen

† Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

Patientrapporterade utfallsmått (PRO) utvärderades genom EORTC QLQ-C30. En förlängd tid till försämring i EORTC QLQ-C30 hälsorelaterad livskvalitet observerades för patienter som behandlades med pembrolizumab jämfört med provarens val av kemoterapi (Hazard ratio 0,70, 95 % KI 0,55-0,90). Under 15 veckors uppföljning hade patienter som behandlades med pembrolizumab en stabil hälsorelaterad livskvalitet, medan de som behandlades med provarens val av kemoterapi hade en minskning av hälsorelaterad livskvalitet. Med hänsyn till den öppna studiedesignen bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

KEYNOTE-052: Öppen studie hos patienter med urotelial cancer som inte är lämpade för platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-052, en öppen multicenterstudie för

behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos patienter som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling. Patienter behandlades med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid 9 veckor efter den första dosen, därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Av 370 patienter med urotelial cancer som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling var karakteristika vid studiestart: medianålder 74 år (82 % var 65 år eller äldre), 77 % män, samt 89 % vita och 7 % asiater. Åttioåtta procent hade M1-sjukdom och 12 % hade M0-sjukdom. Åttiofem procent av patienterna hade visceral metastaser, inklusive 21 % med levermetastaser. Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling inkluderade: kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (50 %), ECOG Performance Status på 2 (32 %), ECOG Performance status på 2 och kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (9 %), samt övrigt (klass III hjärtsvikt, perifer neuropati av grad 2 eller högre, samt hörselnedsättning av grad 2 eller högre, 9 %). Nittio procent av patienterna var behandlingsnaiva och 10 % hade fått tidigare adjuvant eller neoadjuvant platinabaserad kemoterapi. Åttioen procent hade en primär tumör i nedre urinvägarna och 19 % av patienterna hade en primär tumör i de övre urinvägarna.

Det primära effektmåttet var ORR bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var svarsduration, PFS och OS. Tabell 25 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för studiepopulationen vid den finala analysen baserat på en mediantid för uppföljning på 11,4 månader (intervall: 0,1; 41,2 månader) för samtliga patienter.

**Tabell 25: Svar på pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med urotelial cancer som inte är lämpade för behandling med cisplatinbaserad kemoterapibehandling i KEYNOTE-052**

Effektmått	n=370
<b>Objektiv svarsfrekvens*</b>	
ORR % (95 % KI)	29 % (24; 34)
Sjukdomskontroll†	47 %
Komplett svar	9 %
Partiellt svar	20 %
Stabil sjukdom	18 %
<b>Svarsduration</b>	
Median i månader (intervall)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med duration ≥ 6 månader	81 %‡
<b>Tid till svar</b>	
Median i månader (intervall)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Median i månader (95 % KI)	2,2 (2,1; 3,4)
PFS-frekvens vid 6 månader	33 %
PFS-frekvens vid 12 månader	22 %
<b>OS</b>	
Median i månader (95 % KI)	11,3 (9,7; 13,1)
OS-frekvens vid 6 månader	67 %
OS-frekvens vid 12 månader	47 %

\* Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

† Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

‡ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar, inkluderar 84 patienter med svar på 6 månader eller längre



En analys genomfördes i KEYNOTE-052 för patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 med ett CPS < 10 (n=251, 68 %) eller ≥ 10 (n=110, 30 %) baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys (se Tabell 26).

**Tabell 26: ORR och OS per PD-L1-uttryck**

Effektmått	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Objektiv svarsfrekvens*</b>		
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
<b>OS</b>		
Median i månader (95 % KI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
OS-frekvens vid 12 månader	41 %	61 %

\* BICR enligt RECIST 1.1

KEYNOTE-361 är en randomiserad, kontrollerad och öppen klinisk fas III-studie av pembrolizumab med eller utan platinabaserad kemoterapi i kombination (dvs. antingen cisplatin eller karboplatin med gemcitabin) jämfört med kemoterapi som första linjens behandling hos patienter med avancerad eller metastaserad urotelial cancer. Resultat från KEYNOTE-361 för pembrolizumab i kombination med kemoterapi visade inte någon statistiskt signifikant förbättring i PFS bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1. (HR 0,78, 95 % KI 0,65; 0,93, p=0,0033) och OS (HR 0,86, 95 % KI 0,72; 1,02, p=0,0407) jämfört med enbart kemoterapi. Enligt den förutbestämda hierarkiska prövningsordningen, kunde inga formella tester för statistisk signifikans av pembrolizumab jämfört med kemoterapi utföras. De viktigaste effektnätresultaten för monoterapi med pembrolizumab, hos patienter för vilka karboplatin snarare än cisplatin ansågs av prövaren vara det bättre valet av kemoterapi, överensstämde med resultaten från KEYNOTE-052. Effektnätresultat hos patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 med CPS ≥ 10 liknade den totala population för vilken karboplatin valdes som kemoterapi. Se Tabell 27 och Bild 21 och 22.

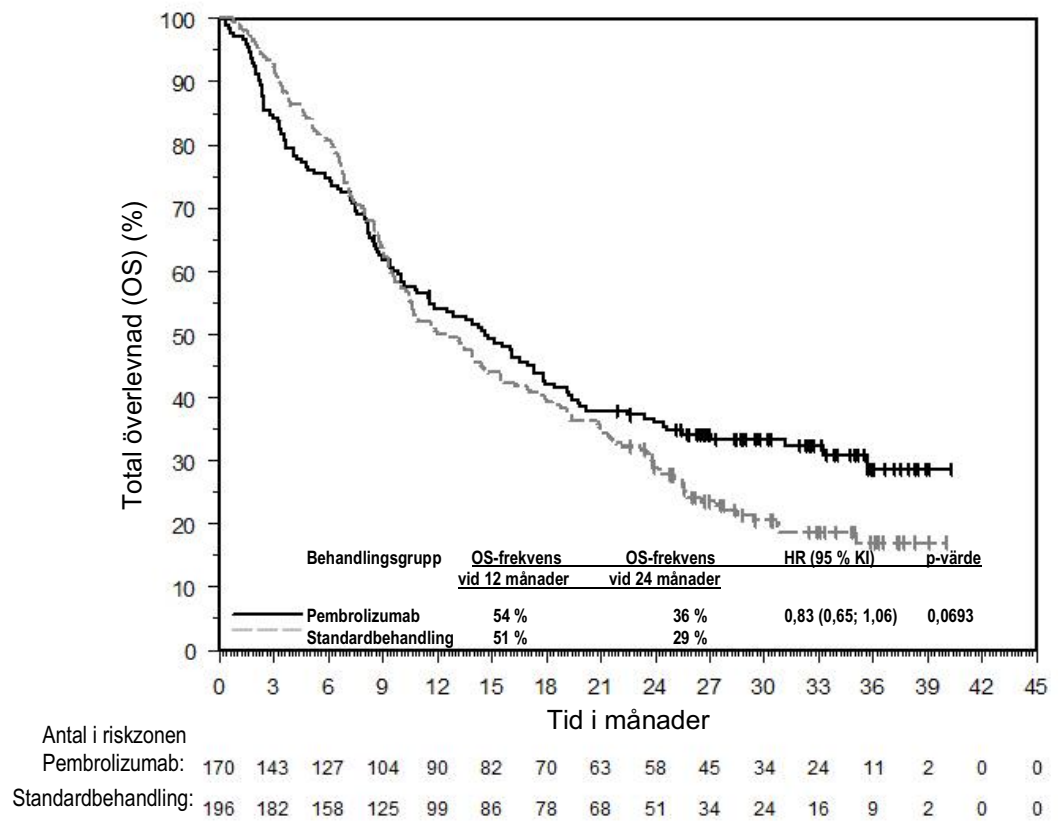
**Tabell 27: Svar på pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka eller kemoterapi hos patienter med tidigare obehandlad urotelial cancer för vilka karboplatin snarare än cisplatin ansågs av prövaren vara det bättre valet av kemoterapi i KEYNOTE-361**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab n=170</b>	<b>Kemoterapi n=196</b>	<b>Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84</b>	<b>Kemoterapi CPS ≥ 10 n=89</b>
<b>Objektiv svarsfrekvens*</b>				
ORR % (95 % KI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Komplett svar	10 %	11 %	12 %	18 %
Partiellt svar	18 %	31 %	18 %	28 %
<b>Svarsduration*</b>				
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	Ej uppnådd (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% med duration ≥ 12 månader†	57 %	30 %	63 %	38 %
<b>PFS*</b>				
Median i månader (95 % KI)	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 månaders PFS frekvens	25 %	24 %	26 %	31 %
<b>OS</b>				
Median i månader (95 % KI)	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 månaders OS frekvens	54 %	51 %	57 %	54 %

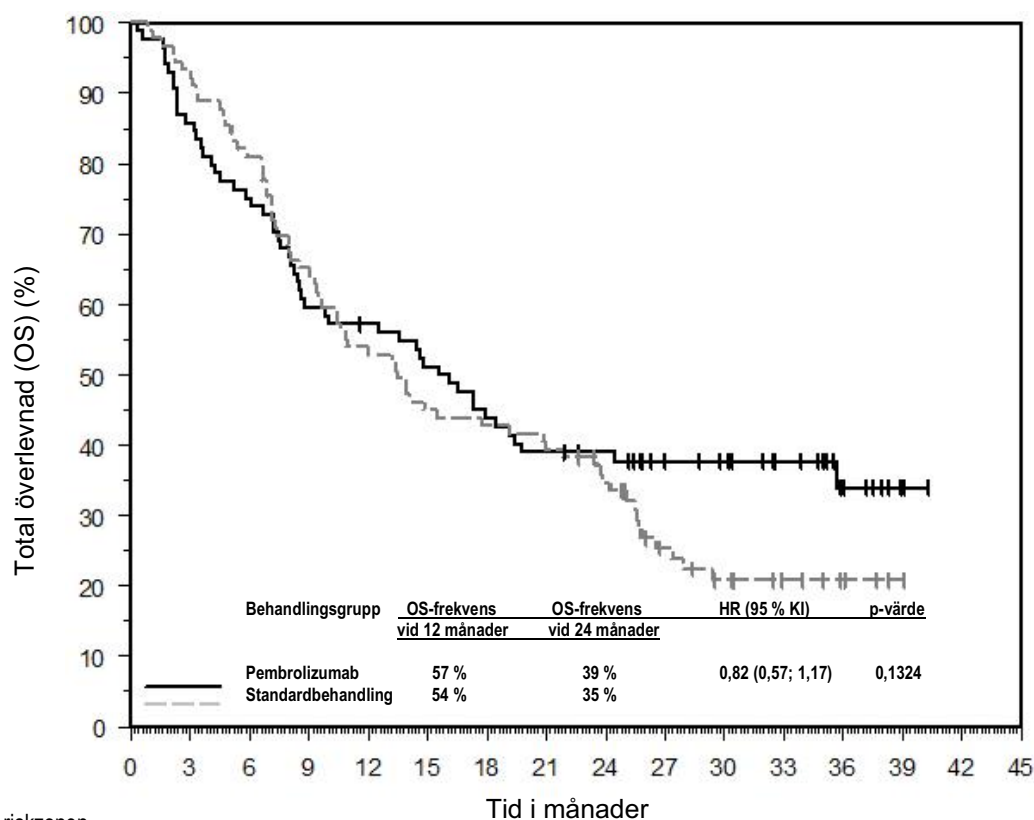
\* Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

† Baserat på Kaplan-Meier estimering

**Bild 21: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-361 (intent to treat population, val av karboplatin)**



**Bild 22: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-361 (patienter med PD-L1 uttryck CPS  $\geq$  10, intent to treat population, val av karboplatin)**



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Antal i riskzonen																
Pembrolizumab:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Standardbehandling:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

### Skivepitelcancer i huvud och hals

#### KEYNOTE-048: Kontrollerad studie med monoterapi och kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med recidiverande eller metastaserad HNSCC

Effekten av pembrolizumab undersöktes i KEYNOTE-048, en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad multicenterstudie hos patienter med histologiskt bekräftad metastaserad eller recidiverad HNSCC i munhålan, svalg eller struphuvud som inte tidigare fått systemisk behandling av metastaserad eller recidiverande sjukdom och som bedömts att inte vara behandlingsbara med lokalbehandling. Patienter med nasofaryngealcancer, aktiv autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling var inte lämpliga för studien. Randomiseringen stratifierades med avseende på tumörens PD-L1 uttryck (TPS  $\geq$  50 % eller  $<$  50 %), HPV-status (positivt eller negativt) och ECOG PS (0 mot 1). Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av följande behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka
- Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka, karboplatin AUC 5 mg/ml/min var 3:e vecka eller cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka, och 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/dag, 4 dagar kontinuerligt var 3:e vecka (högst 6 cykler med platina och 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> laddningsdos följt av 250 mg/m<sup>2</sup> en gång per vecka, karboplatin AUC 5 mg/ml/min var 3:e vecka eller cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka, och 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/dag, 4 dagar kontinuerligt var 3:e vecka (högst 6 cykler med platina och 5-FU)

Behandling med pembrolizumab pågick till sjukdomsprogression definierat enligt RECIST 1.1 fastställdes av prövaren, oacceptabel toxicitet, eller en behandlingstid på högst 24 månader. Administrering av pembrolizumab tilläts efter sjukdomsprogression definierad enligt RECIST om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att det var av klinisk nytta för patienten.

Bedömning av tumörstatus utfördes vecka 9 och därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 9:e vecka under 24 månader.

Bland de 882 patienter som ingick i KEYNOTE-048, hade 754 (85 %) tumörer som uttryckte PD-L1 CPS  $\geq 1$  baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Karakteristika vid studiestart hos de 754 patienter som ingick i studien var: medianålder 61 år (intervall: 20-94), 36 % var 65 år eller äldre, 82 % män, 74 % vita och 19 % asiater, 61 % ECOG performance status 1 och 77 % var rökare eller före detta rökare. Sjukdomskaraktistika var: 21 % HPV-positiva och 95 % hade sjukdom i stadium IV (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % och stadium IVc 69 %).

Primärt effektmått var OS och PFS (bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1). Studien påvisade en statistiskt signifikant förbättring i OS för samtliga patienter randomiserade till pembrolizumab i kombination med kemoterapi, jämfört med standardbehandling (HR 0,72; 95 % KI 0,60-0,87) och för patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 CPS  $\geq 1$  som randomiserats till monoterapi med pembrolizumab jämfört med standardbehandling. Tabell 28 och 29 sammanfattar de viktigaste effektresultaten av pembrolizumab i KEYNOTE-048 hos patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 CPS  $\geq 1$  vid den finala analysen utförd vid en medianuppföljningstid på 13 månader för pembrolizumab i kombination med kemoterapi och vid en medianuppföljningstid på 11,5 månader för monoterapi med pembrolizumab. Kaplan-Meier-kurvorna för OS baserat på den finala analysen visas i Bild 23 och 24.

**Tabell 28: Effekresultat för pembrolizumab och kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$ )**

Effektmått	Pembrolizumab + kemoterapi med platina + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	177 (73 %)	213 (91 %)
Median i månader (95 % KI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,00002	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	212 (88 %)	221 (94 %)
Median i månader (95 % KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,03697	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>§</sup> (95 % KI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Komplett svar	7 %	3 %
Partiellt svar	30 %	33 %
p-värde <sup>¶</sup>	0,4586	
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader (intervall)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med duration $\geq 6$ månader	54 %	34 %

\* Cetuximab, platina och 5-FU

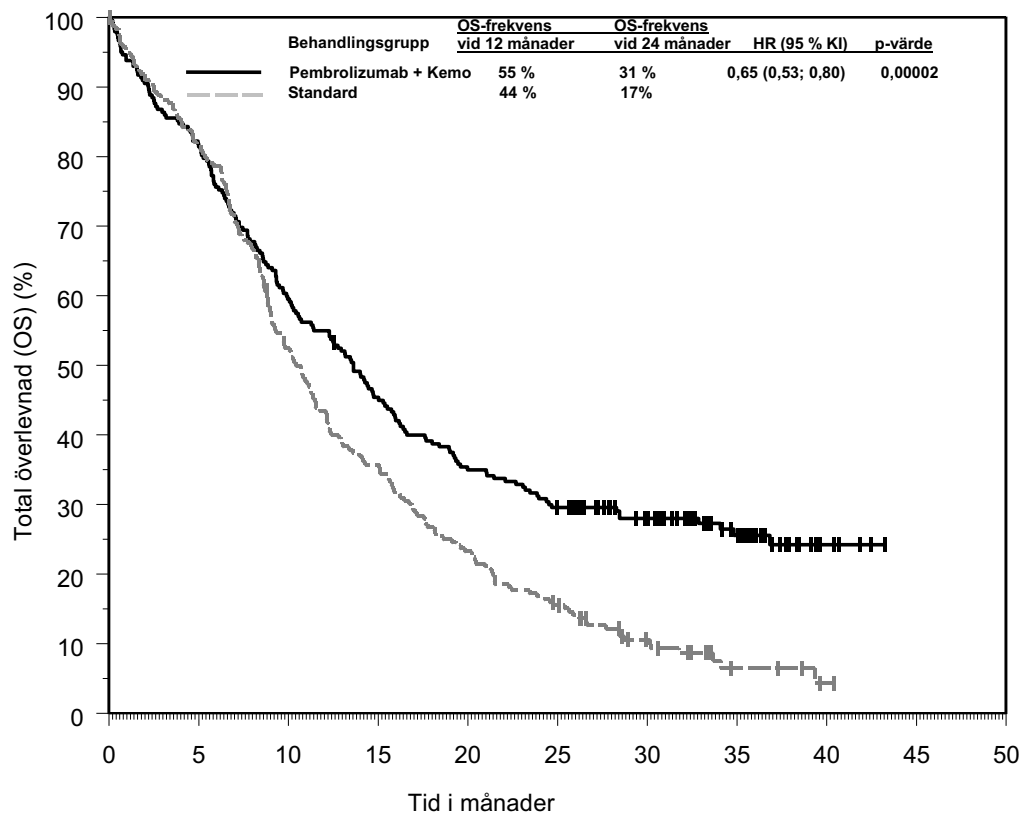
† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Baserat på stratifierad log-rank test

§ Bästa svaret på patienter, vilket bekräftats som komplett svar eller partiellt svar

¶ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen, stratifierad enligt ECOG (0 mot 1), HPV-status (positivt mot negativt) och PD-L1 status (starkt positiv mot svagt positiv)

**Bild 23: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad för pembrolizumab med kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  1)**



Antal i riskzonen	Tid i månader										
Pembrolizumab + Kemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Tabell 29: Effektnytt för monoterapi med pembrolizumab i KEYNOTE-048 med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  1)**

Effektmått	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	197 (77 %)	229 (90 %)
Median i månader (95 % KI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,00133	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	228 (89 %)	237 (93 %)
Median i månader (95 % KI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,89580	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>§</sup> (95 % KI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Komplett svar	5 %	3 %
Partiellt svar	14 %	32 %
p-värde <sup>¶</sup>	1,0000	
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader (intervall)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med duration $\geq$ 6 månader	81 %	36 %

\* Cetuximab, platina och 5-FU

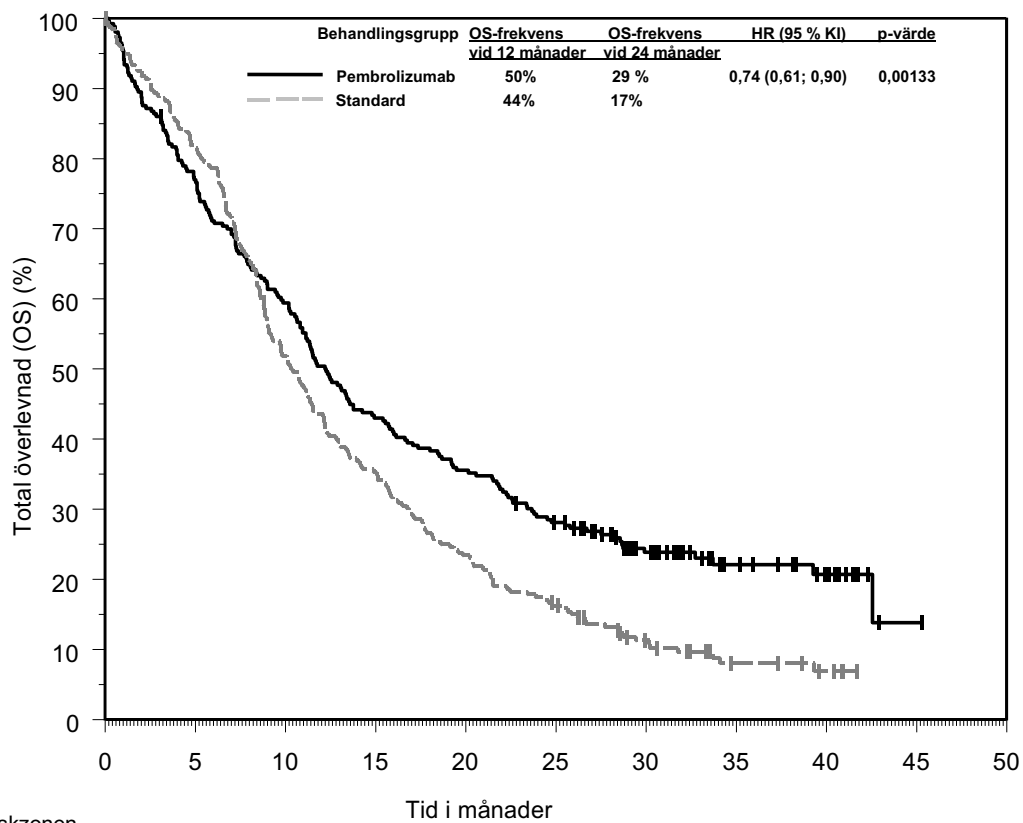
<sup>†</sup> Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>‡</sup> Baserat på stratifierad log-rank test

<sup>§</sup> Bästa svaret på patienter, vilket bekräftats som komplett svar eller partiellt svar

<sup>¶</sup> Baserat på metod av Miettinen and Nurminen, stratifierad enligt ECOG (0 mot 1), HPV-status (positivt mot negativt) och PD-L1 status (starkt positiv mot svagt positiv)

**Bild 24: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad för monoterapi med pembrolizumab i KEYNOTE-048 med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$ )**



Antal i riskzonen	Tid i månader										
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	

En analys genomfördes i KEYNOTE-048 på patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 CPS  $\geq 20$  [pembrolizumab med kemoterapi: n=126 (49 %) jämfört med standardbehandling: n=110 (43 %) och monoterapi med pembrolizumab: n=133 (52 %) jämfört med standardbehandling: n=122 (48 %)] (se Tabell 30).



**Tabell 30: Effektnytt för pembrolizumab med kemoterapi och monoterapi med pembrolizumab med PD-L1 uttryck i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)**

Effektmått	Pembrolizumab + kemoterapi med platina + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab Monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
<b>OS</b>				
Antal (%) patienthändelser	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Median i månader (95 % KI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
OS-frekvens vid 6 månader (95 % KI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS-frekvens vid 12 månader (95 % KI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS-frekvens vid 24 månader (95 % KI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
<b>PFS</b>				
Antal (%) patienthändelser	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Median i månader (95 % KI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
PFS-frekvens vid 6 månader (95 % KI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS-frekvens vid 12 månader (95 % KI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS-frekvens vid 24 månader (95 % KI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>				
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
<b>Svarsduration</b>				
Antal svar	54	42	31	44
Median i månader (intervall)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

\* Cetuximab, platina och 5-FU

† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Baserat på stratifierad log-rank test

§ Bästa svaret på patienter, vilket bekräftats som komplett svar eller partiellt svar

En explorativ subgruppsanalys genomfördes i KEYNOTE-048 hos patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 CPS ≥ 1 till < 20 [pembrolizumab med kemoterapi: n=116 (45 %) jämfört med standardbehandling: n=125 (49 %) och monoterapi med pembrolizumab: n=124 (48 %) jämfört med standardbehandling: n=133 (52 %)] (se Tabell 31).

**Tabell 31: Effektnytt för pembrolizumab med kemoterapi och monoterapi med pembrolizumab med PD-L1 uttryck i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 till < 20)**

Effektmått	Pembrolizumab + kemoterapi med platina + 5-FU n=116	Standardbehandling* n=125	Pembrolizumab monoterapi n=124	Standardbehandling* n=133
<b>OS</b>				
Antal (%) patienthändelser	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Median i månader (95 % KI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-frekvens vid 6 månader (95 % KI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS-frekvens vid 12 månader (95 % KI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS-frekvens vid 24 månader (95 % KI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
<b>PFS</b>				
Antal (%) patienthändelser	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Median i månader (95 % KI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-frekvens vid 6 månader (95 % KI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS-frekvens vid 12 månader (95 % KI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS-frekvens vid 24 månader (95 % KI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>				
ORR <sup>‡</sup> % (95 % KI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
<b>Svarsduration</b>				
Antal svar	34	42	18	45
Median i månader (intervall)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	Ej uppnådd (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuximab, platina och 5-FU

† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Bästa svaret på patienter, vilket bekräftats som komplett svar eller partiellt svar

KEYNOTE-040: Kontrollerad studie hos patienter med HNSCC som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab undersöktes i KEYNOTE-040, en öppen, randomiserad och kontrollerad multicenterstudie. I denna studerades behandling av histologiskt bekräftad recidiverande eller metastaserad HNSCC i munhåla, svalg eller struphuvud hos patienter med sjukdomsprogression under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi av recidiverande eller metastaserad HNSCC eller efterföljande platinabaserad kemoterapi administrerad som del av en induktionsbehandling, samtidig behandling eller adjuvant behandling till patienter som inte var

aktuella för lokal behandling med kurativ avsikt. Patienterna stratifierades med avseende på PD-L1-uttryck (TPS  $\geq$  50 %), HPV-status och ECOG Performance Status och randomiserades (1:1) därefter till behandling med pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka (n=247) eller en av tre standardbehandlingar (n=248): metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> en gång per vecka (n=64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en gång var 3:e vecka (n=99) eller cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> laddningsdos och därefter 250 mg/m<sup>2</sup> en gång per vecka (n=71). Behandlingen fortsatte efter progression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta av behandlingen. Från studien exkluderades patienter som hade nasofaryngealcancer, autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som tidigare hade behandlats med 3 eller fler systemiska regimer för recidiverande och/eller metastaserad HNSCC. Bedömning av tumörstatus gjordes vecka 9, sedan var 6:e vecka till och med vecka 52 och därefter var 9:e vecka under 24 månader.

Av de 495 patienterna i KEYNOTE-040 hade 129 (26 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med TPS  $\geq$  50 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. För dessa 129 patienter var karakteristika vid studiestart: medianålder 62 år (40 % 65 år eller äldre), 81 % män; 78 % vita, 11 % asiater och 2 % svarta, 23 % respektive 77 % med ECOG Performance Status 0 respektive 1 och 19 % med HPV-positiva tumörer. Sextiosju procent (67 %) av patienterna hade M1-sjukdom och majoriteten hade sjukdom i stadium IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % och stadium IVc 44 %). Sexton procent (16 %) hade sjukdomsprogression efter platinabaserad neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi och 84 % hade fått 1-2 tidigare systemiska behandlingsregimer för metastaserad sjukdom.

Det primära effektmåttet var OS i intent to treat (ITT) populationen. Den initiala analysen resulterade i en HR om 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01) för OS med ett ensidigt p-värde på 0,0316. Mediantiden för OS var 8,4 månader för pembrolizumab jämfört med 7,1 månader för standardbehandling. Tabell 32 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för populationen med TPS  $\geq$  50 %. Kaplan-Meier-kurvan för OS hos populationen med TPS  $\geq$  50 % visas i Bild 25.

**Tabell 32: Effekt av pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med HNSCC och TPS  $\geq$  50 % som tidigare hade behandlats med platinabaserad kemoterapi i KEYNOTE-040**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=64	Standardbehandling* n=65
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	41 (64 %)	56 (86 %)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,001	
Median i månader (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	52 (81 %)	58 (89 %)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,003	
Median i månader (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Frekvens (%) vid 6 månader (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>§</sup></b>		
ORR %, (95 % KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-värde <sup>¶</sup>	0,0009	
Komplett svar	5 %	2 %
Partiellt svar	22 %	8 %
Stabil sjukdom	23 %	23 %
<b>Svarsduration<sup>§,#</sup></b>		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antal (% <sup>b</sup> ) patienter med duration $\geq$ 6 månader	9 (66 %)	2 (50 %)

\* Metotrexat, docetaxel eller cetuximab

† Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med standardbehandling) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Ensidigt p-värde baserat på log-rank test

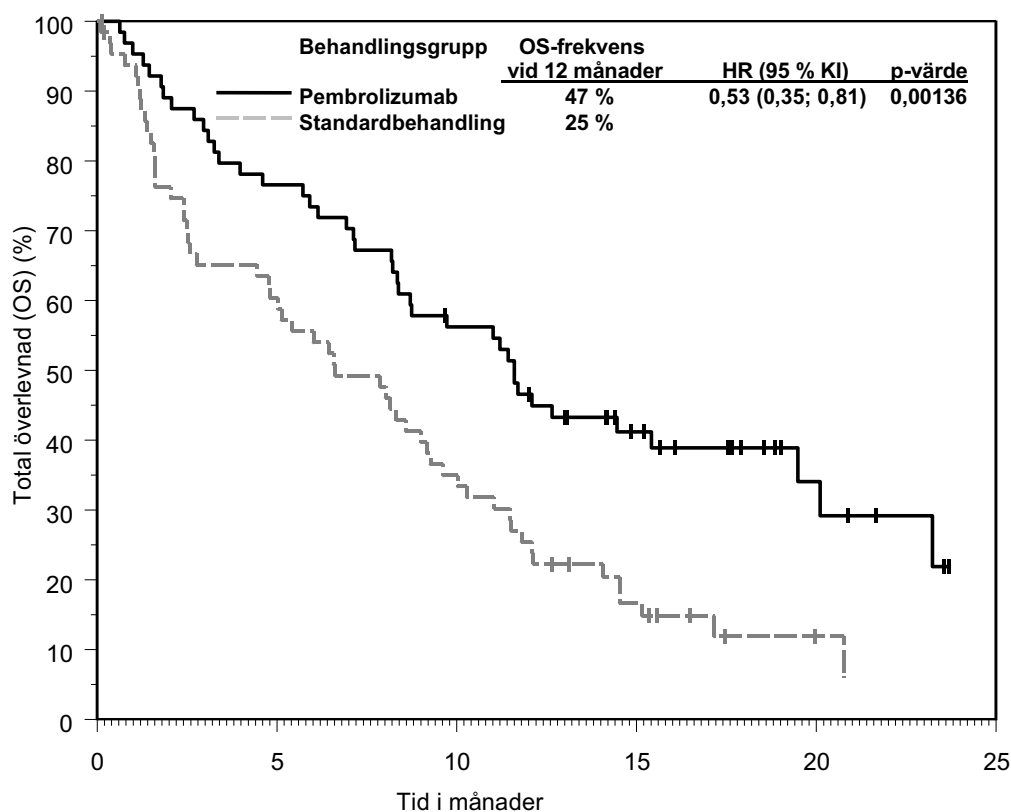
§ Bedömdes vid BICR enligt RECIST version 1.1

¶ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen

# Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

<sup>b</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

**Bild 25: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp för patienter i KEYNOTE-040 med PD-L1-uttryck (TPS  $\geq$  50 %)**



Antal i riskzonen:	Tid i månader					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardbehandling:	65	38	22	9	2	0

### Njurcellscancer

#### KEYNOTE-426: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling med axitinib hos behandlingsnaiva patienter med RCC

Effekten av pembrolizumab i kombination med axitinib undersöktes i KEYNOTE-426, en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med avancerad RCC med klarcellskomponent, oavsett tumörens uttryck av PD-L1 och riskgruppskategori enligt International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter riskkategori (låg jämfört med intermediär jämfört med hög risk) och geografiskt område (Nordamerika jämfört med västra Europa jämfört med "resten av världen"). Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka i kombination med axitinib 5 mg peroralt två gånger dagligen. Patienter som tolererade axitinib 5 mg dagligen under två behandlingscykler i följd (dvs. 6 veckor) utan > grad 2 biverkningar relaterade till axitinib och med ett väl kontrollerat blodtryck på  $\leq$  150/90 mmHg tilläts en dosökning till 7 mg två gånger dagligen. Dosökning av axitinib till 10 mg två gånger dagligen tilläts om samma kriterier uppfylldes. Axitinib kunde avbrytas eller minskas till 3 mg två gånger dagligen och därefter till 2 mg två gånger dagligen för att hantera toxiciteten.
- sunitinib 50 mg peroralt en gång dagligen under fyra veckor och sedan avbryta behandlingen under två veckor.

Behandling med pembrolizumab och axitinib fortsatte till progression av sjukdom definierades enligt RECIST version 1.1, bedömdes vid BICR eller bekräftat av prövaren, oacceptabel toxicitet, eller för pembrolizumab maximalt 24 månader. Administrering av pembrolizumab och axitinib var tillåten bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid

behandlingsstart, efter randomisering vid vecka 12, och därefter var 6:e vecka fram till vecka 54 och därefter var 12:e vecka.

Totalt 861 patienter randomiserades. Karakteristika för populationen var: medianåldern var 62 år (intervall: 26 till 90); 38 % var 65 år eller äldre; 73 % män; 79 % vita och 16 % asiater; 80 % hade ett Karnofsky Performance Score (KPS) på 90-100 och 20 % hade ett KPS på 70-80; patientfördelning enligt IMDC riskkategorier hade 31 % låg risk, 56 % intermediär risk och 13 % hög risk.

De primära effektmått var OS och PFS (bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av OS (HR 0,53; 95 % KI 0,38; 0,74, p-värde=0,00005) och PFS (HR 0,69; 95 % KI 0,56; 0,84; p-värde=0,00012) för patienter som randomiserats till gruppen med kombinationsbehandling med pembrolizumab jämfört med sunitinib vid den fördefinierade interimanalysen. Tabell 33 sammanfattar de viktigaste effektmåtten och Bild 26 och 27 visar Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS baserade på den finala analysen med en medianuppföljningstid på 37,7 månader.

**Tabell 33: Effektnytt i KEYNOTE-426**

Effektmått	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	193 (45 %)	225 (52 %)
Median i månader (95 % KI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-värde <sup>†</sup>	0,00062	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	286 (66 %)	301 (70 %)
Median i månader (95 % KI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-värde <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Komplett svar	10 %	3 %
Partiellt svar	50 %	36 %
p-värde <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Svardsduration</b>		
Median i månader (intervall)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Antal (% <sup>#</sup> ) patienter med duration ≥ 30 månader	87 (45 %)	29 (32 %)

\* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Nominellt p-värde baserat på stratifierad log-rank test

‡ Bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1

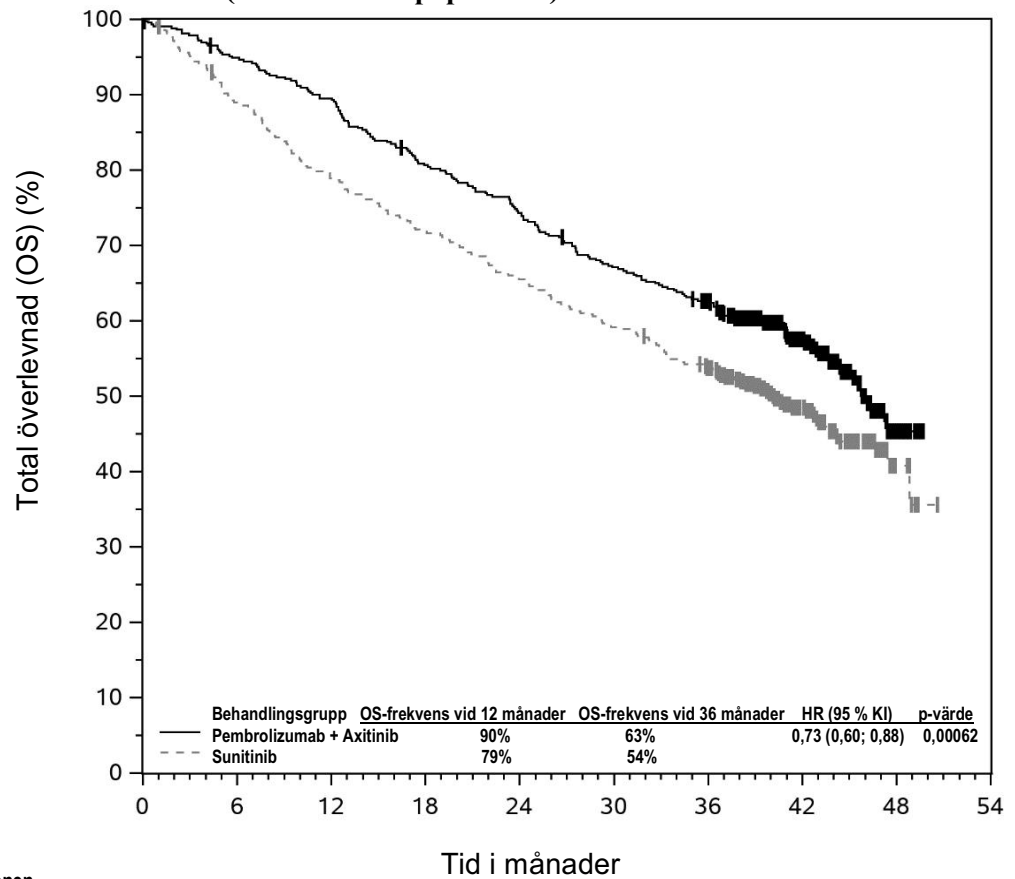
§ Baserat på patienter med ett bästa objektiva svar som bekräftats som ett komplett eller partiellt svar

¶ Nominellt p-värde baserat på metod av Miettinen och Nurminen, stratifierat efter IMDC riskgrupp och geografiskt område. Vid den fördefinierade interimanalysen av ORR (medianuppföljningstid på 12,8 månader), uppnåddes signifikant statistisk överlägsenhet (superiority) för ORR vid jämförelse av pembrolizumab plus axitinib med sunitinib, p-värde < 0,0001.

# Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

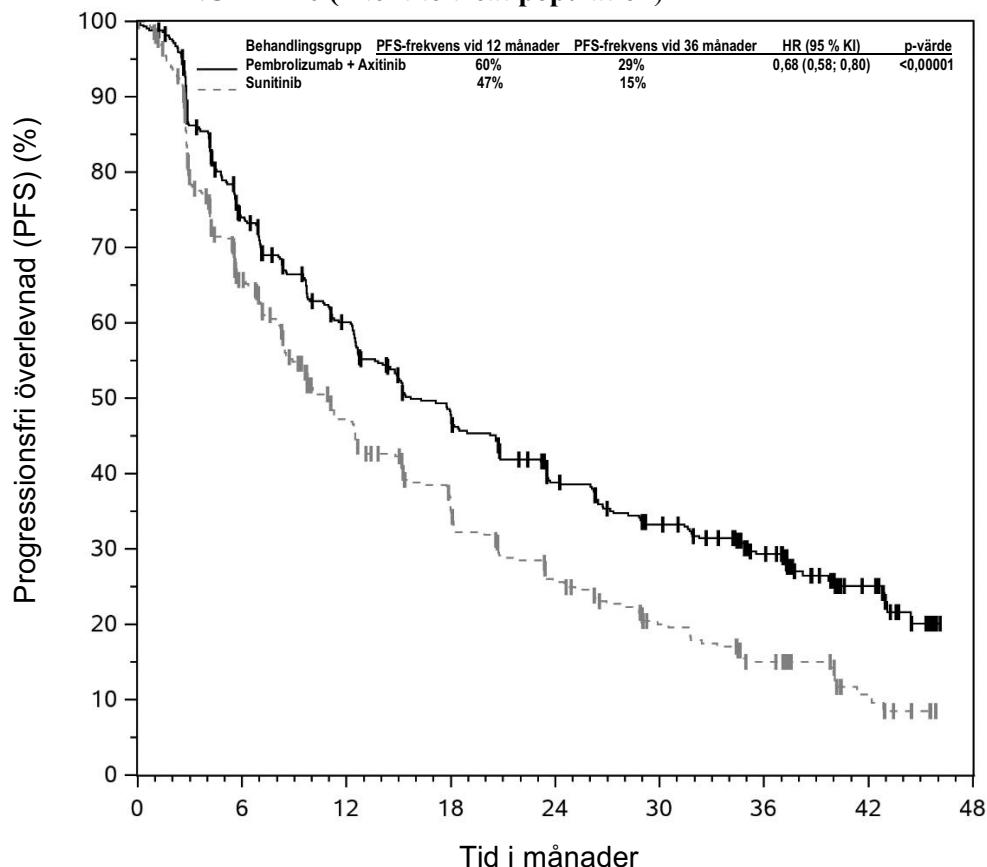
NA = not available (tillgängliga data saknas)

**Bild 26: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-426 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen	Tid i månader									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

**Bild 27: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-426 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Axitinib	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitinib	429	244	155	107	72	47	28	10	0

Analys av undergrupper utfördes i KEYNOTE-426 hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  [pembrolizumab+axitinib: n=243 (56 %) jämfört med sunitinib: n=254 (59 %)] och CPS < 1 [pembrolizumab+axitinib: n=167 (39 %) jämfört med sunitinib: n=158 (37 %)]. Förbättring av OS och PFS observerades oavsett nivån av uttrycket av PD-L1.

Studien KEYNOTE-426 var inte avsedd (powered) att beräkna effekten för individuella undergrupper.

Tabell 34 sammanfattar effektmåtten efter IMDC riskkategori baserat på den finala analysen av OS vid en medianuppföljningstid på 37,7 månader.

**Tabell 34: Effektsresultat i KEYNOTE-426 av IMDC riskkategori**

Effektmått*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
<b>OS</b>	<b>12 månaders OS frekvens, % (95 % KI)</b>		<b>OS HR (95 % KI)</b>
Låg risk	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediär risk	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Hög risk	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Median (95 % KI), månader</b>		<b>PFS HR (95 % KI)</b>



Effektmått*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
Låg risk	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediär risk	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Hög risk	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>Bekräftad ORR</b>	<b>% (95 % KI)</b>		<b>Skillnad, ORR % (95 % KI)</b>
Låg risk	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediär risk	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Hög risk	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) för lågrisk, intermediär risk och högrisk för pembrolizumab/axitinib jämfört med sunitinib var lågrisk 138 (32 %) jämfört med 131 (31 %), intermediär risk 238 (55 %) jämfört med 246 (57 %), respektive högrisk 56 (13 %) jämfört med 52 (12 %)

### KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrollerad studie av kombinationsbehandling med lenvatinib hos behandlingsnaiva patienter med RCC

Effekt av pembrolizumab i kombination med lenvatinib undersöktes i KEYNOTE-581 (CLEAR), en öppen, randomiserad multicenterstudie på 1 069 tidigare obehandlade patienter med avancerad RCC med klarcells-komponent inklusive andra histologiska fynd såsom sarkomatoid och papillär histologi. Patienter inkluderades oavsett status av tumörens uttryck av PD-L1. Patienter med autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades. Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område (Nordamerika jämfört med västra Europa jämfört med "resten av världen") och Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostiska grupper (låg risk jämfört med intermediär risk jämfört med hög risk).

Patienter randomiserades (1:1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka upp till 24 månader i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gång dagligen.
- lenvatinib 18 mg oralt en gång dagligen i kombination med everolimus 5 mg oralt en gång dagligen.
- sunitinib 50 mg oralt en gång dagligen under 4 veckor och därefter uppehåll på 2 veckor.

Behandling fortsatte till sjukdomsprogression fastställdes av prövaren enligt RECIST 1.1 eller till oacceptabel toxicitet. Administrering av pembrolizumab med lenvatinib tilläts bortom RECIST-definerad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren ansåg att klinisk nytta kunde erhållas. Pembrolizumab pågick under maximalt 24 månader, men behandling med lenvatinib kunde dock fortsätta längre än 24 månader. Utvärdering av tumörstatus utfördes vid studiestart och därefter var 8:e vecka.

I studiepopulationen (355 patienter i gruppen med pembrolizumab och lenvatinib och 357 i gruppen med sunitinib), var karakteristika vid studiestart: medianålder 62 år (intervall: 29-88 år), 41 % ≥ 65 år, 74 % män, 75 % vita, 21 % asiater, 1 % svarta och 2 % övrigt ursprung. Vid studiestart hade 17 % respektive 83 % av patienterna ett KPS på 70-80 respektive 90-100, patientfördelningen av IMDC riskkategorier var 33 % låg risk, 56 % intermediär risk och 10 % hög risk och i MSKCC prognostiska grupper var 27 % låg risk, 64 % intermediär risk och 9 % hög risk. Metastaserad sjukdom förekom hos 99 % av patienterna och lokalt avancerad sjukdom förekom hos 1 %. Vanliga metastaser hos patienterna fanns i lunga (69 %), lymfkörtel (46 %) och skelett (26 %).

Primärt effektmått var PFS bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1. Viktiga sekundära effektmått inkluderade OS och ORR. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS (HR 0,39, 95 % KI 0,32; 0,49, p-värde < 0,0001), OS (HR 0,66, 95 % KI 0,49; 0,88, p-värde 0,0049) och ORR (71 %; [95 % KI 66; 76] jämfört med 36 %; [95 % KI 31; 41], p-värde < 0,0001) hos patienter som randomiserats till pembrolizumab i kombination med lenvatinib jämfört med sunitinib vid den fördefinierade interimanalysen med en median uppföljningstid av överlevnad på 26,5 månader och en

medianbehandlingstid för pembrolizumab plus lenvatinib på 17,0 månader. Den primära OS-analysen justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar.

Effektmått för KEYNOTE-581 (CLEAR) vid den enligt protokollet definierade finala analysen med en median uppföljningstid på 49,4 månader sammanfattas i Tabell 35 och Bild 28 och 29. Resultaten för PFS var konsekvent över de fördefinierade undergrupperna MSKCC prognostiska grupper och tumörens uttryck av PD-L1. Effektmåtten för MSKCC prognostisk grupp sammanfattas i Tabell 36.

**Tabell 35: Effektmått i KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka och lenvatinib n=355	Sunitinib  n=357
<b>PFS*</b>		
Antal (%) patienthändelser	207 (58 %)	214 (60 %)
Median i månader (95 % KI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-värde <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	149 (42 %)	159 (45 %)
Median i månader (95 % KI)	53,7 (48,7; Ej uppnådd)	54,3 (40,9; Ej uppnådd)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,0424	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Komplett svar	18 %	5 %
Partiellt svar	53 %	32 %
p-värde <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Svarsduration<sup>#</sup></b>		
Median i månader (intervall)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

\* Den primära analysen av PFS inkluderade censurering av ny anticancerbehandling. Resultat för PFS med eller utan censurering av ny anticancerbehandling var konsekvent.

<sup>†</sup> Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>‡</sup> Nominellt p-värde, tvåsidig baserad på stratifierad log-rank test

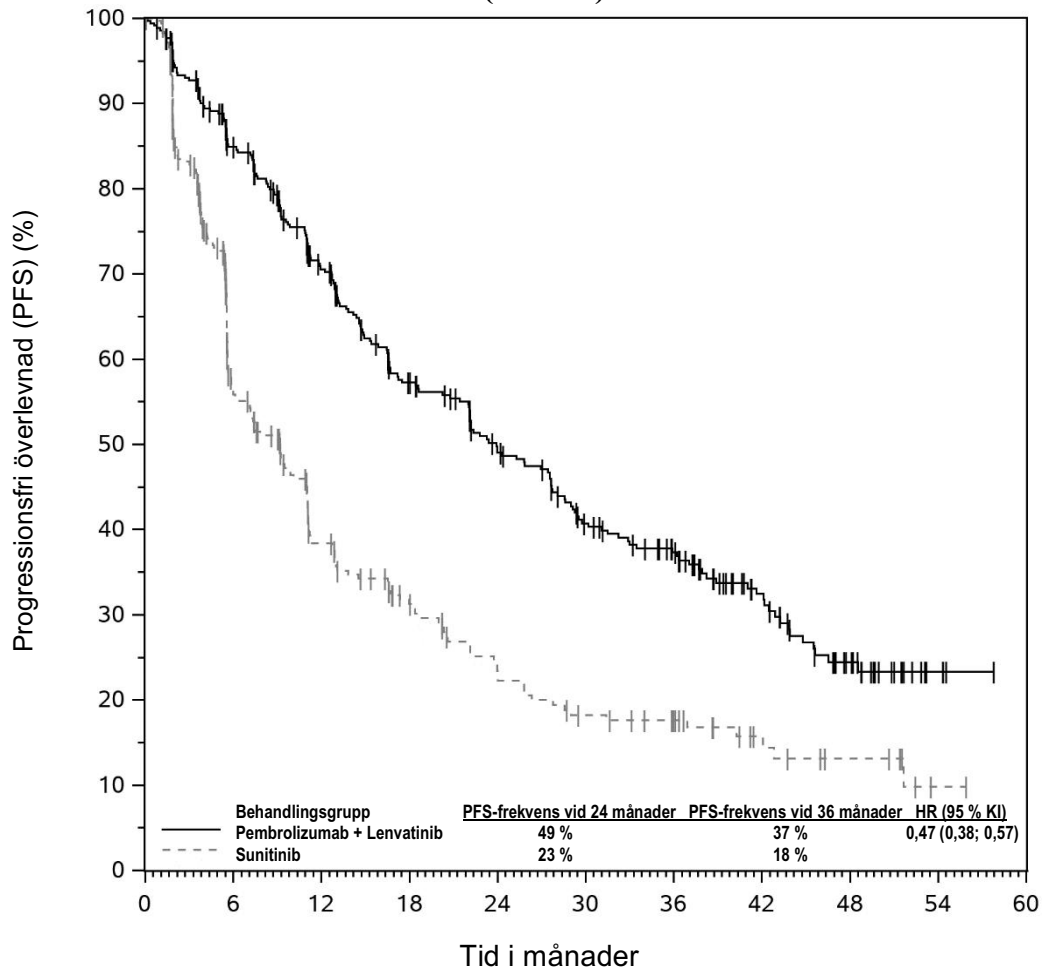
<sup>§</sup> Svar: Bästa objektiva svar som ett bekräftat komplett svar eller partiellt svar

<sup>¶</sup> Nominellt tvåsidigt p-värde baserat på stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test. Vid den tidigare fördefinierade analysen av ORR (medianuppföljningstid på 17,3 månader), uppnåddes statistiskt signifikant överlägsenhet (superiority) för ORR vid jämförelse av pembrolizumab plus lenvatinib med sunitinib (odds ratio: 3,84 [95 % KI: 2,81; 5,26], p-värde < 0,0001).

<sup>#</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

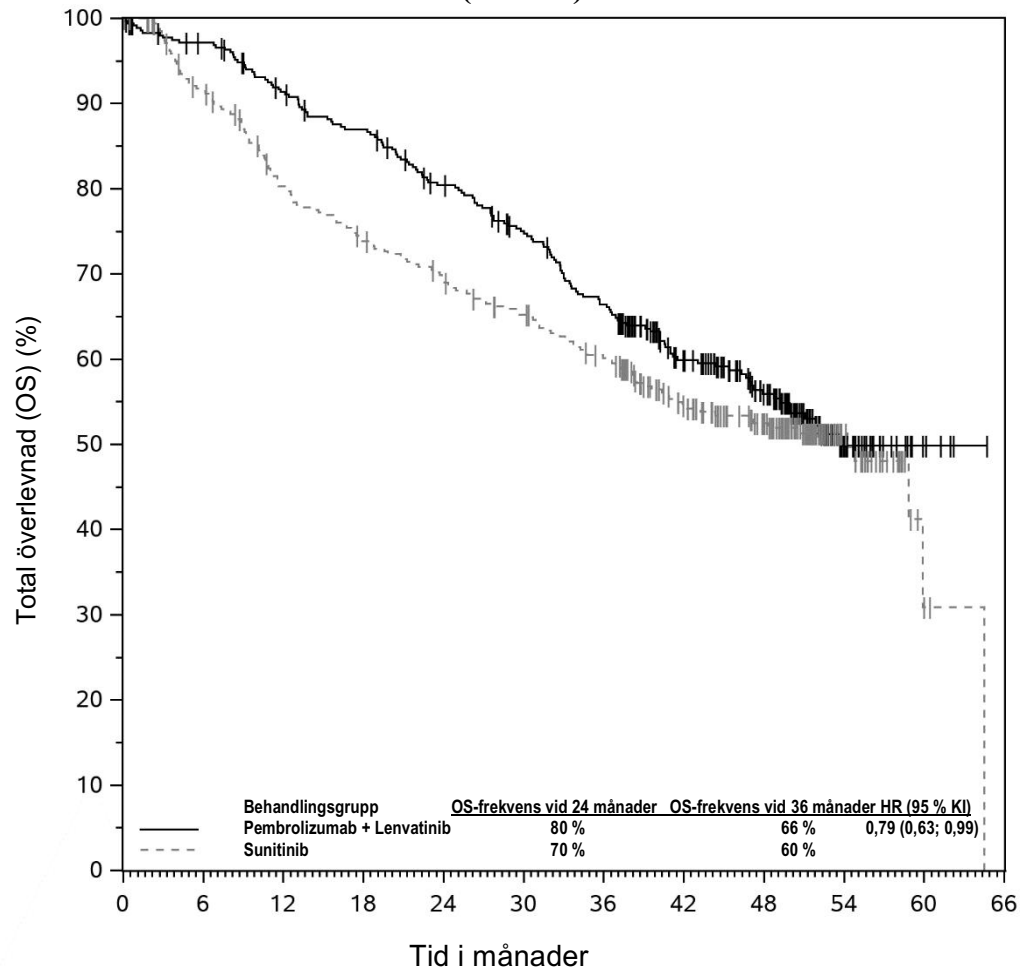
Den finala analysen av OS justerades inte med hänsyn till efterföljande behandlingar, där 195/357 (54,6 %) av patienterna i behandlingsgruppen som fick sunitinib, och 56/355 (15,8 %) av patienterna i behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus lenvatinib, fick efterföljande behandling med anti-PD-1/PD-L1.

**Bild 28: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Antal i riskzonen	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

**Bild 29: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Antal i riskzonen	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

KEYNOTE-581 (CLEAR) har inte varit dimensionerad att utvärdera effekten av individuella undergrupper.

Analys av undergrupper genomfördes per MSKCC prognostisk grupp.

Tabell 36 sammanfattar effektmåten per MSKCC prognostisk grupp från den finala analysen av OS vid en median uppföljningstid på 49,4 månader.

**Tabell 36: Effektmått i KEYNOTE-581 (CLEAR) per MSKCC prognostisk grupp**

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib jämfört med Sunitinib
	Antal patienter	Antal händelser	Antal patienter	Antal händelser	
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR*</b>					<b>PFS HR (95 % KI)</b>
Låg risk	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediär risk	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Hög risk	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Total överlevnad (OS)*</b>					<b>OS HR (95 % KI)</b>
Låg risk	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediär risk	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Hög risk	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\*Median uppföljningstid: 49,4 månader (stopp för datainsamling – 31:a juli 2022)

#### KEYNOTE-B61: Öppen fas II studie med en behandlingsgrupp

Ytterligare data finns tillgänglig från den öppna fas II studien med en behandlingsgrupp KEYNOTE-B61, med pembrolizumab (400 mg var 6:e vecka) i kombination med lenvatinib (20 mg en gång dagligen) som första linjens behandling av patienter med avancerad eller metastaserad RCC med icke-klarcellig histologi (n=158), inklusive 59 % papillär, 18 % kromofob, 4 % translokation, 1% medullär, 13 % oklassificerad och 6 % övrig. ORR var 50,6 % (95 % KI: 42,6; 58,7) och mediandurationen för svar var 19,5 månader (95 % KI: 15,3; ej uppnådd).

#### KEYNOTE-564: Placebokontrollerad studie av adjuvant behandling för patienter med resekterad RCC

Effekten av pembrolizumab undersöktes som adjuvant behandling av RCC i KEYNOTE-564, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 994 patienter med ökad risk för recidiv definierad som intermediär-hög risk eller hög risk, eller M1 utan några tecken på sjukdom ("No Evidence of Disease", NED). Riskkategorin för intermediär-hög risk inkluderade: pT2 med grad 4 eller med sarkomatoida särdrag, pT3, alla grader utan involverade lymfkörtlar (N0) eller fjärrmetastaser (M0). Den höga riskkategorin inkluderade: pT4, alla grader N0 och M0; alla pT, alla grader med involverade lymfkörtlar och M0. Kategorin M1 NED inkluderade patienter med metastaserad sjukdom som genomgått fullständig resektion av primära och metastatiska lesioner. Patienterna måste ha genomgått en partiell nefroprotektiv eller radikal fullständig nefrektomi (och fullständig resektion av solida, isolerade metastatiska lesion(er) i mjukdelar hos M1 NED-patienter) med negativa kirurgiska marginaler  $\geq 4$  veckor före tidpunkten för screening. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades från studien. Patienter med RCC med klarcellskomponent randomiserades (1:1) till att få 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (n=496) eller placebo (n=498) i upp till 1 år till sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades efter metastasstatus (M0, M1 NED), och inom M0-gruppen ytterligare stratifierat efter ECOG Performance Status (0,1) och geografiskt område (inom USA, utanför USA). Med början från randomiseringen genomgick patienterna bildiagnostik var 12:e vecka under de första 2 åren, därefter var 16:e vecka från år 3 till 5, och därefter var 24:e vecka årligen.

Bland de 994 patienterna var karakteristika vid studiestart: medianålder 60 år (intervall: 25-84), 33 % var  $\geq 65$  år, 71 % män och 85 % hade ECOG Performance Status på 0 och 15 % hade ECOG Performance Status på 1. Nittiofyra procent var N0, 83 % hade inte sarkomatoida särdrag, 86 % var pT2 med grad 4 eller hade sarkomatoida särdrag eller pT3, 8 % var pT4 eller med involverade lymfkörtlar och 6 % var M1 NED. Karakteristika vid studiestart och demografi var i allmänhet jämförbara mellan grupperna med pembrolizumab och placebo.

Primärt effektmått var sjukdomsfri överlevnad ("Disease-Free Survival", DFS), bedömd av prövaren. Det viktigaste sekundära effektmåttet var OS. Vid den fördefinierade interimanalysen med en

medianuppföljningstid på 23,9 månader, visade studien en statistiskt signifikant förbättring av DFS (HR 0,68, 95 % KI 0,53; 0,87, p-värde=0,0010) för patienter randomiserade till pembrolizumabgruppen jämfört med placebo. Uppdaterade effektresultat med en medianuppföljningstid på 29,7 månader sammanfattas i Tabell 37 och Bild 30.

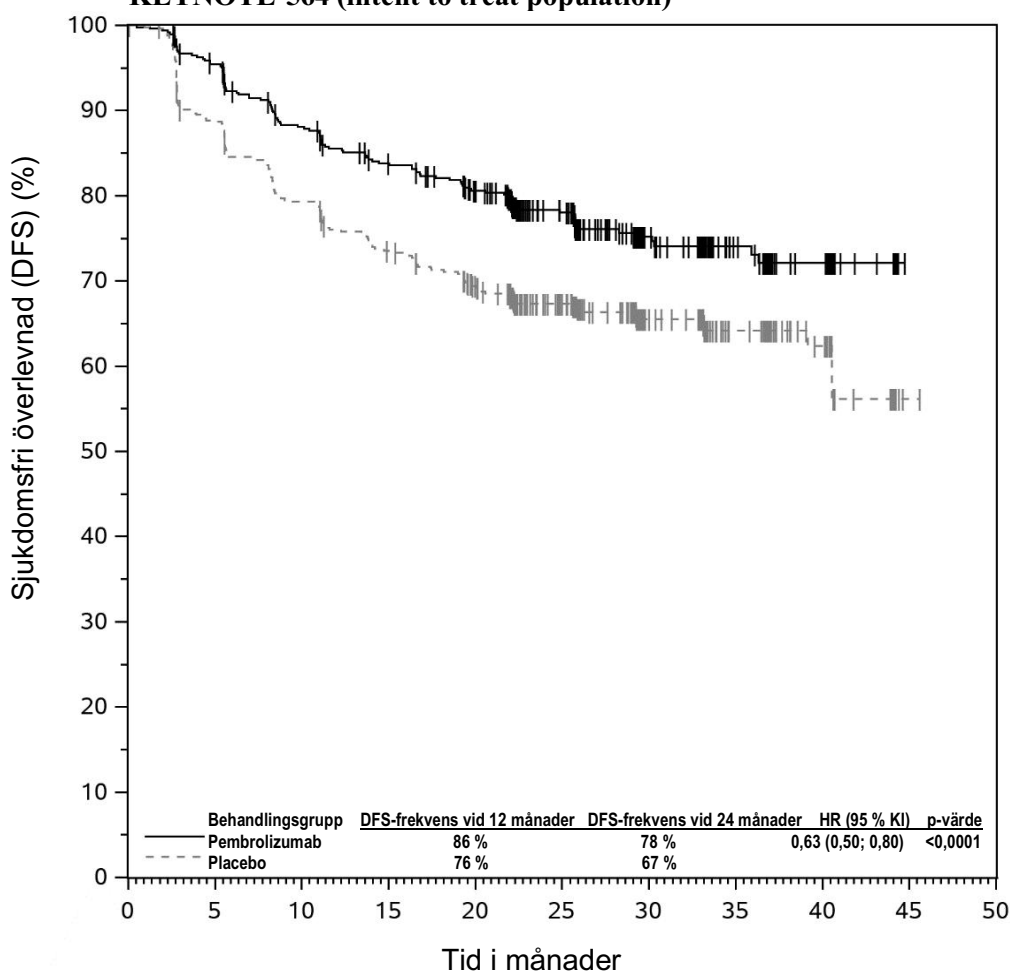
**Tabell 37: Effektresultat i KEYNOTE-564**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=496</b>	<b>Placebo  n=498</b>
<b>DFS</b>		
Antal patienthändelser (%)	114 (23 %)	169 (34 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd	Ej uppnådd
Hazard ratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-värde <sup>†</sup>	< 0,0001	

\* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Nominellt p-värde baserat på stratifierad log-rank test

**Bild 30: Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-564 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen										
Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0
Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1

Vid tidpunkten för den uppdaterade analysen var hazard ratio för DFS (95 % KI) 0,68 (0,52; 0,89) för subgruppen med patienter med M0-intermediär-hög risk för recidiv, 0,60 (0,33; 1,10) för subgruppen med patienter med M0-hög risk för recidiv och 0,28 (0,12; 0,66) för subgruppen med patienter med M1 NED. Resultaten för OS var ännu inte färdiga med 23 dödsfall av 496 patienter i pembrolizumabgruppen och 43 dödsfall av 498 patienter i placebogruppen.

#### MSI-H eller dMMR cancer

#### Kolorektal cancer

#### KEYNOTE-177: Kontrollerad studie hos behandlingsnaiva patienter med metastaserad MSI-H eller dMMR CRC

Effekt av pembrolizumab undersöktes i KEYNOTE-177, en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med tidigare obehandlad metastaserad MSI-H eller dMMR CRC. MSI eller MMR (mismatch repair) tumörstatus bestämdes lokalt med polymeraskedjereaktion (PCR) respektive IHC. Patienter med autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades.

Patienter randomiserades (1:1) till att behandlas med 200 mg pembrolizumab intravenöst var 3:e vecka, eller prövarens val bland följande kemoterapiregimer, intravenöst administrerade varannan vecka:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leukovorin och FU) eller mFOLFOX6 i kombination med antingen bevacizumab eller cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (eller leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup>) och FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolusdos på dag 1, därefter FU 2 400 mg/m<sup>2</sup>

under 46-48 timmar. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvikt på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> som en första infusion, därefter 250 mg/m<sup>2</sup> per vecka.

- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin och FU) eller FOLFIRI i kombination med antingen bevacizumab eller cetuximab: Irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (eller leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup>) och FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolusdos på dag 1, därefter FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> under 46-48 timmar. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvikt på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> som en första infusion, därefter 250 mg/m<sup>2</sup> per vecka.

Behandling med pembrolizumab fortsatte till sjukdomsprogression fastställdes av prövaren enligt RECIST 1.1 eller till oacceptabel toxicitet. Patienter behandlade med pembrolizumab utan sjukdomsprogression kunde behandlas i upp till 24 månader. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka. Patienter randomiserade till kemoterapi erbjöds pembrolizumab vid sjukdomsprogression.

Totalt 307 patienter inkluderades och randomiserades till pembrolizumab (n=153) eller kemoterapi (n=154). Karakteristika för patienterna vid studiestart var: medianålder 63 år (intervall: 24-93), 47 % var 65 år eller äldre, 50 % män, 75 % vita och 16 % asiater, 52 % och 48 % hade en ECOG Performace Status på 0 respektive 1. Mutationsstatus: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. För 143 patienter behandlade med kemoterapi fick 56 % mFOLFOX6 med eller utan bevacizumab eller cetuximab och 44 % fick FOLFIRI med eller utan bevacizumab eller cetuximab.

De primära effektmåten var PFS, bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1, och OS. Sekundära effektmått var ORR och svarsduration. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS (HR 0,60, 95 % KI 0,45; 0,80, p-värde 0,0002) för patienter som randomiserats till gruppen som fått pembrolizumab jämfört med kemoterapi vid den fördefinierade finala analysen av PFS. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pembrolizumab och kemoterapi i den finala analysen av OS där 60 % av patienterna som randomiserats till att få kemoterapi hade gått över till att få efterföljande anti-PD-1/PD-L1-behandlingar inklusive pembrolizumab. Tabell 38 sammanfattar de viktigaste effektmåten och Bild 31 och 32 visar Kaplan--Meier-kurvor för uppdaterad PFS och OS baserat på den finala analysen med en medianuppföljningstid på 38,1 månader (intervall: 0,2-58,7 månader).

**Tabell 38: Effektergebnat i KEYNOTE-177**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=153	Kemoterapi n=154
<b>PFS*</b>		
Antal patienthändelser (%)	86 (56 %)	117 (76 %)
Median i månader (95 % KI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,0001	
<b>OS§</b>		
Antal patienthändelser (%)	62 (41 %)	78 (51 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (49,2; Ej uppnådd)	36,7 (27,6; Ej uppnådd)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-värde <sup>§</sup>	0,0359	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR % (95 % KI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Komplett svar	13 %	4 %
Partiellt svar	32 %	29 %
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% med duration ≥ 24 månader <sup>¶</sup>	84 %	34 %

\* Med ytterligare 12 månaders uppföljning efter den fördefinierade slutliga analysen av PFS

† Baserat på Cox regression model

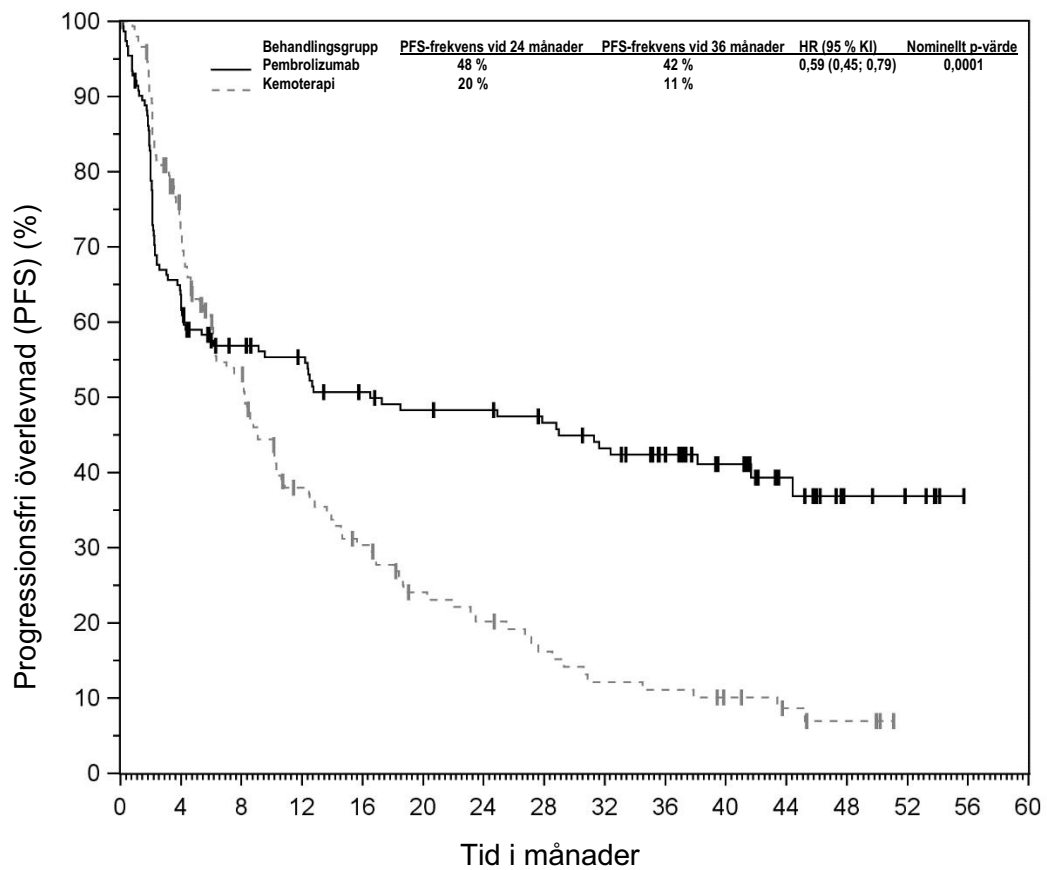
‡ p-värdet är nominellt

§ Inte statistiskt signifikant efter justering för multiplicitet

¶ Baserat på Kaplan-Meier estimering

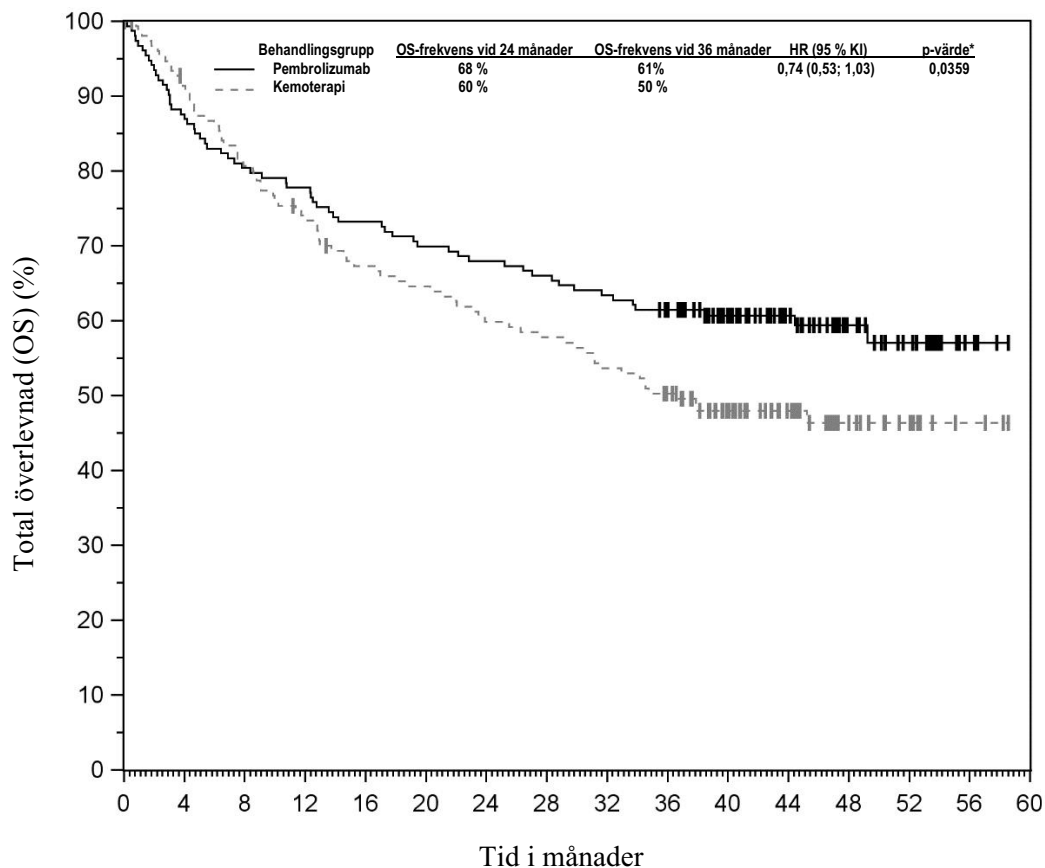


**Bild 31: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-177 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Pembrolizumab																
Kemoterapi	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

**Bild 32: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-177 (intent to treat population)**



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

\* Inte statistiskt signifikant efter justering för multiplicitet.

**KEYNOTE-164: Öppen studie hos patienter med inoperabel eller metastaserad MSI-H eller dMMR CRC som tidigare har fått behandling**

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-164, en icke-randomiserad, öppen, multi-kohort, fas 2 multicenterstudie som inkluderade patienter med inoperabel eller metastaserad MSI-H eller dMMR CRC med sjukdomsprogression efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kombinationsbehandling med irinotekan och/eller oxaliplatin.

Patienterna fick 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka till dess att oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression inträffade. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftades. Patienter utan sjukdomsprogression behandlades under upp till 24 månader (upp till 35 behandlingscykler). Bedömning av tumörstatus genomfördes var 9:e vecka.

Bland de 124 patienterna som inkluderats i KEYNOTE-164 var karakteristika vid studiestart: medianålder 56 år (35 % var  $\geq 65$  år), 56 % män, 68 % vita, 27 % asiater och 41 % respektive 59 % hade ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Tolv procent av patienterna hade BRAF-mutationer, 36 % hade RAS-mutationer och 39 % respektive 34 % var obestämde för BRAF- respektive RAS-mutationer. Nittiosju procent av patienterna hade M1-sjukdom och 3 % hade M0-sjukdom (lokalt avancerad inoperabel). Sjuttiosex procent av patienterna hade fått 2 eller fler tidigare behandlingslinjer.

Det primära effektmåttet var ORR vilket bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått inkluderade svarsduration, PFS och OS. Medianuppföljningstid i månader var 37,3

(intervall: 0,1-65,2). Effektergebnissen zusammengefasst in Tabelle 39.

**Tabell 39: Effektergebnisse in KEYNOTE-164**

Effektmass	n=124
<b>Objektiv antwortfrequenz*</b>	
ORR % (95 % KI)	34 % (25,6; 42,9)
Komplett antwort	10 %
Partiell antwort	24 %
<b>Antwortdauer*</b>	
Median in monate (intervall)	Ej uppnadd (4,4; 58,5+)
% med duration $\geq$ 36 monater <sup>#</sup>	92 %

\* Baserat på patienter med ett bästa objektivt svar vilket bekräftats som komplett eller partiell antwort

<sup>#</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimering

+ Anger att det inte finns sjukdomsprogression vid den senaste sjukdomsb dningen

Objektiva svar observerades oavsett BRAF eller RAS mutationsstatus.

#### Icke-kolorektal cancer

##### KEYNOTE-158:  ppen studie hos patienter med inoperabel eller metastaserad MSI-H eller dMMR endometrie-, ventrikel-, tunntarms- eller gallvägscancer, som tidigare fått behandling

Effekten av pembrolizumab utvärderades hos 355 patienter med inoperabla eller metastaserade MSI-H eller dMMR, icke-CRC solida tumörer, som ingick i en icke-randomiserad, öppen, fas 2 multicenterstudie (KEYNOTE-158), vilken inkluderade patienter med endometrie-, ventrikel-, tunntarms- eller gallvägscancer. MSI eller MMR tumörstatus fastställdes prospektivt med användning av PCR respektive IHC.

Patienterna fick 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka till dess att oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression inträffade. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftades. Patienter utan sjukdomsprogression behandlades under upp till 24 monater (upp till 35 behandlingscykler). B dning av tumörstatus genomfördes var 9:e vecka under det första året, och därefter var 12:e vecka.

Bland de 83 patienterna med endometrie-cancer, var karakteristika vid studiestart: medianålder 64  r (intervall: 42-86), 46 % var  $\geq$  65  r, 84 % vita, 6 % asiater och 4 % svarta, och ECOG Performance Status 0 (46 %) och 1 (54 %). Nittioåtta procent av patienterna hade M1-sjukdom och 2 % hade M0-sjukdom. Fyrtiosju procent av patienterna hade fått 2 eller fler tidigare behandlingslinjer.

Bland de 51 patienterna med ventrikelcancer, var karakteristika vid studiestart: medianålder 67  r (intervall: 41-89), 57 % var  $\geq$  65  r, 65 % m n, 63 % vita, 28 % asiater och ECOG Performance Status 0 (45 %) och 1 (55 %). Samtliga patienter hade M1-sjukdom. Fyrtiofem procent av patienterna hade fått 2 eller fler tidigare behandlingslinjer.

Bland de 27 patienterna med tunntarmscancer var karakteristika vid studiestart: medianålder 58  r (intervall: 21-77), 33 % var  $\geq$  65  r, 63 % m n, 81 % vita, 11 % asiater, och ECOG Performance Status 0 (56 %) och 1 (44 %). Nittiosex procent av patienterna hade M1-sjukdom och 4 % hade M0-sjukdom. Trettiosju procent av patienterna hade fått 2 eller fler tidigare behandlingslinjer. Samtliga patienter hade tumörhistologi av adenokarcinom.

Bland de 22 patienterna med gallvägscancer var karakteristika vid studiestart: medianålder 61  r (intervall: 40-77), 41 % var  $\geq$  65  r, 73 % m n, 91 % vita, 9 % asiater, ECOG Performance Status 0 (45 %) och 1 (55 %), och 82 % hade M1-sjukdom och 18 % M0-sjukdom. Fyrtioen procent av patienterna hade fått 2 eller fler tidigare behandlingslinjer.

Det primära effektmasset var ORR vilket b dmdes vid BICR enligt RECIST 1.1. Sekundära

effektmått inkluderade svarsduration, PFS och OS. Medianuppföljningstiden var 21,9 månader (intervall: 1,5-64,0) för endometrie-cancer, 13,9 månader (intervall: 1,1-66,9) för ventrikelcancer, 29,1 månader (intervall: 4,2-67,7) för tunntarmscancer och 19,4 månader (intervall:1,1-60,8) för gallvägs-cancer. Effekresultaten sammanfattas i Tabell 40.

**Tabell 40: Effekresultat i KEYNOTE-158**

Effektmått	Endometrie-cancer n=83	Ventrikel-cancer n=51	Tunntarms-cancer n=27	Gallvägs-cancer n=22
<b>Objektiv svarsfrekvens*</b>				
ORR % (95 % KI)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
Komplett svar	16 %	14 %	15 %	14 %
Partiellt svar	35 %	24 %	41 %	27 %
<b>Svarduration*</b>				
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,9; 60,4+)	Ej uppnådd (6,2; 63,0+)	Ej uppnådd (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% med duration $\geq$ 12 månader <sup>#</sup>	85 %	90 %	93 %	89 %
% med duration $\geq$ 36 månader <sup>#</sup>	60 %	81 %	73 %	42 %

\* Baserat på patienter med ett bästa objektivt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

# Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

+ Anger att det inte finns sjukdomsprogression vid den senaste sjukdomsbedömningen

### Esofagus-cancer

#### KEYNOTE-590: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med esofagus-cancer

Effekten av pembrolizumab i kombination med kemoterapi studerades i KEYNOTE-590, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad esofagus-cancer eller cancer i gastroesofageala övergången (Siewert typ I). Från studien exkluderades patienter med aktiv autoimmun sjukdom, medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter med känt HER-2-positivt adenocarcinom i gastroesofageala övergången. Randomiseringen stratifierades efter tumörens histologi (skivepitelcancer mot adenocarcinom), geografiskt område (Asien mot resten av världen) och ECOG performance status (0 mot 1).

Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 i varje 3-veckorscykel i kombination med 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatin intravenöst på dag 1 i varje 3-veckorscykel under upp till 6 cykler och 800 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenöst dagligen under dag 1 till dag 5 i varje 3-veckorscykel, eller enligt lokal standardbehandling för administrering av 5-FU.
- Placebo på dag 1 i varje 3-veckorscykel i kombination med 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatin intravenöst på dag 1 i varje 3-veckorscykel under upp till 6 cykler och 800 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenöst dagligen under dag 1 till dag 5 i varje 3-veckorscykel, eller enligt lokal standardbehandling för administrering av 5-FU.

Behandling med pembrolizumab eller kemoterapi pågick till oacceptabel toxicitet till sjukdomsprogression eller maximalt 24 månader. Patienter som randomiserats till pembrolizumab var tillåtna att fortsätta bortom den första RECIST 1.1-definierade sjukdomsprogressionen om patienten var kliniskt stabil fram till det första bilddiagnostiska beviset på sjukdomsprogression bekräftades minst 4 veckor senare med hjälp av upprepad avbildning. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka.

Av de 749 patienterna i KEYNOTE-590, hade 383 (51 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  10 (baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys). Karakteristika vid studiestart för dessa 383 patienter var: medianålder 63 år (intervall: 28 till 89 år), 41 % var  $\geq$  65 år, 82 % män, 34 % vita och 56 % asiater, 43 % respektive 57 % hade en ECOG performance status på 0 respektive 1.

Nittiotre procent hade M1-sjukdom. Sjuttiofem procent hade skivepitelcancer och 25 % hade adenocarcinom.

De primära effektmåten var OS och PFS bedömt av prövaren enligt RECIST 1.1 för studiepopulationerna med skivepitelceller, CPS  $\geq$  10, och för samtliga patienter. Studien uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS för samtliga i förväg specificerade studiepopulationer. Hos samtliga patienter som randomiserats till pembrolizumab i kombination med kemoterapi, jämfört med kemoterapi, var HR för OS 0,73 (95 % KI 0,62-0,86) och HR för PFS var 0,65 (96 % KI 0,55-0,76). Sekundärt effektmått var ORR och svarsduration bedömt av prövaren enligt RECIST 1.1. Tabell 41 sammanfattar de viktigaste effektmåten i KEYNOTE-590 från den i förväg specificerade analysen av patienter vars tumörer uttrycker PD-L1  $\geq$  10 enligt metoden CPS vid en medianuppföljningstid på 13,5 månader (intervall: 0,5 till 32,7 månader). Kaplan-Meier-kurvan för OS och PFS visas i Bild 33 och 34.

**Tabell 41: Effektergebnat för pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  10)**

Effektmått	Pembrolizumab kemoterapi med cisplatin 5-FU n=186	Standardbehandling*  n=197
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Median i månader <sup>†</sup> (95 % KI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (95 % KI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-värde <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>¶</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Median i månader <sup>†</sup> (95 % KI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (95 % KI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-värde <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>¶</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Komplett svar	5,9 %	2,5 %
Partiellt svar	45,2 %	24,4 %
p-värde <sup>#</sup>	< 0,0001	
<b>Svarsduration<sup>¶,p</sup></b>		
Median i månader (intervall)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% med duration $\geq$ 6 månader <sup>†</sup>	80,2 %	47,7 %
% med duration $\geq$ 12 månader <sup>†</sup>	43,7 %	23,2 %
% med duration $\geq$ 18 månader <sup>†</sup>	33,4 %	10,4 %

\* Cisplatin och 5-FU

<sup>†</sup> Baserat på Kaplan-Meier estimering

<sup>‡</sup> Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>§</sup> Ensidigt p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter geografiskt område (Asien mot resten av världen) och tumörhistologi (adenocarcinom mot skivepitelcancer) och ECOG performance status (0 mot 1)

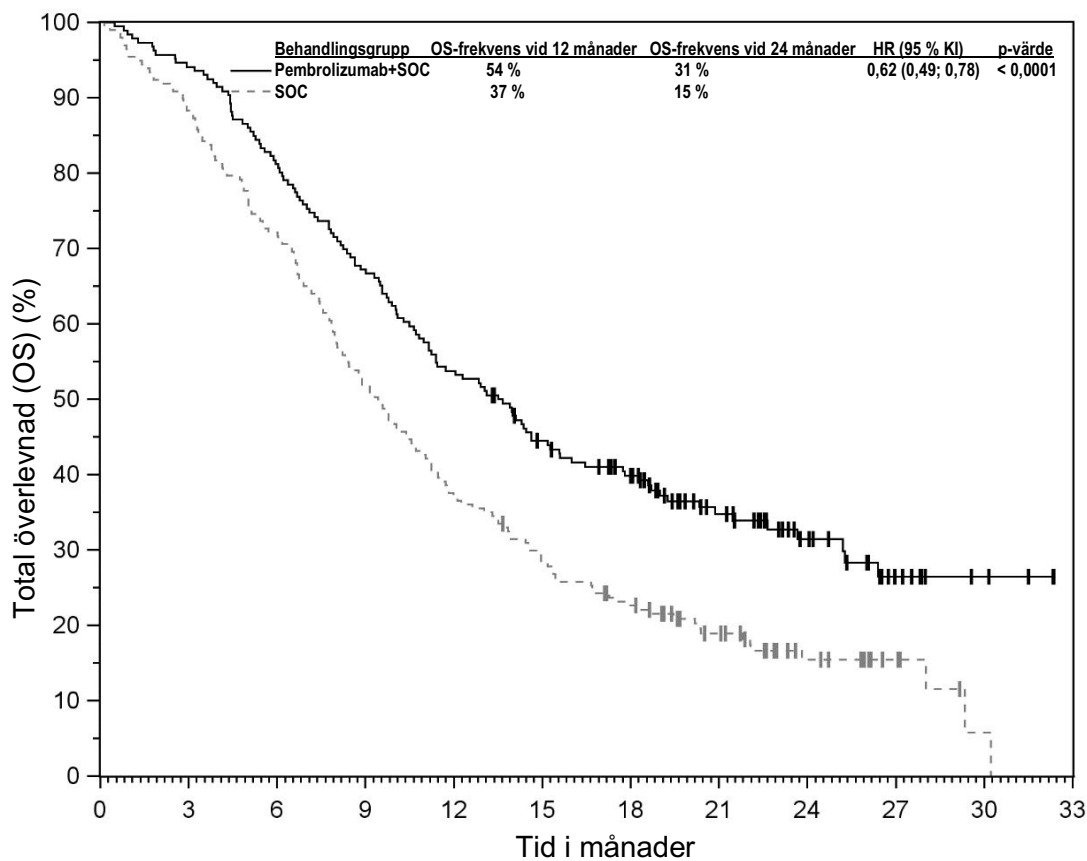
<sup>¶</sup> Bedömt av prövaren enligt RECIST 1.1

<sup>#</sup> Ensidigt p-värde för testning. H0: skillnad i % = 0 mot H1: skillnad i % > 0

<sup>p</sup> Bästa objektiva svar bekräftat som komplett eller partiellt svar

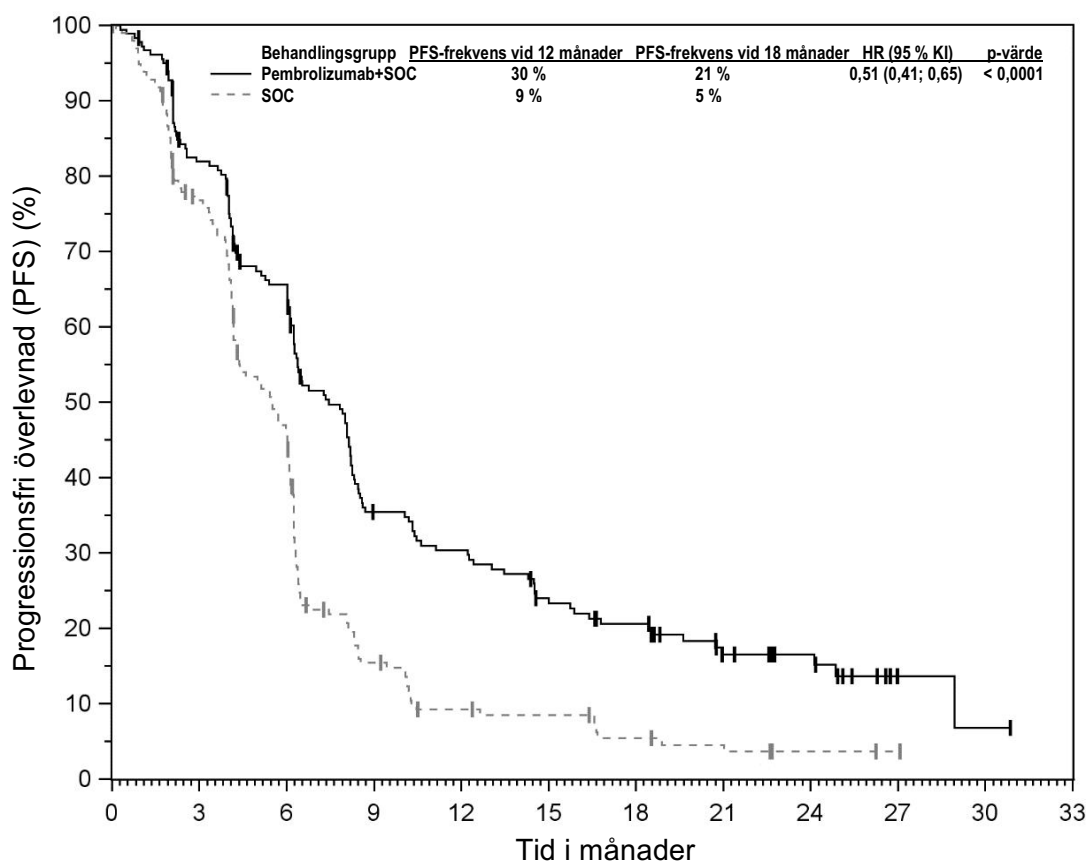
Totalt 32 patienter  $\geq$  75 år med PD-L1  $\geq$  10 enligt metoden CPS deltog i KEYNOTE-590 (18 som fick kombinationen med pembrolizumab och 14 i kontrollgruppen). Data beträffande effekt för pembrolizumab i kombination med kemoterapi är begränsade i denna patientgrupp.

**Bild 33: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-590**



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

**Bild 34: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-590**



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

### Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

#### KEYNOTE-522: Kontrollerad studie av neoadjuvant och adjuvant behandling hos patienter med lokalt avancerad, inflammatorisk eller tidigt stadie av TNBC med hög risk för recidiv

Effekten av pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuvant behandling och därefter fortsatt som monoterapi i form av adjuvant behandling efter kirurgi undersöktes i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien KEYNOTE-522. Om indicerat, fick patienterna adjuvant strålbehandling före eller samtidigt som den adjuvanta behandlingen med pembrolizumab eller placebo. De huvudsakliga inklusionskriterierna för denna studie var lokalt avancerad, inflammatorisk eller tidigt stadie av TNBC med hög risk för recidiv (tumörstorlek mellan > 1 cm och ≤ 2 cm i diameter med involverade lymfkörtlar eller tumörstorlek > 2 cm i diameter oavsett status för involvering av lymfkörtlar) oavsett tumörens PD-L1-uttryck. Från studien exkluderades patienter med aktiv autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter involvering av lymfkörtlar (positiv mot negativ), tumörstorlek (T1/T2 mot T3/T4) och val av karboplatin (dosering var 3:e vecka eller varje vecka). Patienterna randomiserades (2:1) till antingen pembrolizumab eller placebo som intravenös infusion:

- Fyra cykler med 200 mg pembrolizumab som neoadjuvant behandling var 3:e vecka eller placebo på dag 1 av cykel 1-4 i behandlingsregimen i kombination med:
  - Karboplatin
    - AUC 5 mg/ml/min var 3:e vecka på dag 1 av cykel 1-4 i behandlingsregimen **eller** AUC 1,5 mg/ml/min varje vecka på dag 1, 8 och 15 av cykel 1-4 i

#### behandlingsregimen **och**

- Paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> varje vecka på dag 1, 8 och 15 av cykel 1-4 i behandlingsregimen
- Följt av fyra ytterligare cykler av neoadjuvant behandling med 200 mg pembrolizumab eller placebo var 3:e vecka på dag 1 av cykel 5-8 i behandlingsregimen i kombination med:
  - Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> **eller** epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka på dag 1 av cykel 5-8 i behandlingsregimen **och**
  - Cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka på dag 1 av cykel 5-8 i behandlingsregimen
- Efter kirurgi administrerades 9 cykler med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka som adjuvant behandling.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte till fullföljd behandling (17 cykler), sjukdomsprogression som omöjliggjorde komplett resektion, sjukdomsåterkomst i den adjuvanta fasen eller oacceptabel toxicitet.

Totalt 1 174 patienter randomiserades. Karakteristika för studiepopulationen var: medianålder på 49 år (intervall: 22-80), 11 % ≥ 65 år, 99,9 % kvinnor, 64 % vita, 20 % asiater, 5 % svarta och 2 % ursprungsamerikaner eller ursprungsbefolkning från Alaska, ECOG Performance Status på 0 (87 %) och 1 (13 %), 56 % var premenopausala och 44 % var postmenopausala. Sju % hade primärtumör storlek 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3 och 7 % T4, 49 % hade inga involverade lymfkörtlar (N0), 40 % N1, 11 % N2 och 0,2 % N3, 1,4 % av patienterna hade inflammatorisk bröstcancer, 75 % hade sjukdomsstadium II och 25 % hade stadium III.

De två primära effektmått var komplett patologisk svarsfrekvens (pathological complete response, pCR) och händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS). pCR definierades som frånvaron av invasiv cancer i bröst och lymfkörtlar (ypT0/Tis ypN0) och bedömdes av en blindad lokal patolog vid tidpunkten för den kompletta resektionen. EFS definierades som tid från randomisering till någon av följande händelser: sjukdomsprogression som omöjliggör komplett resektion, lokala eller fjärrediv, en andra primär malignitet eller död av någon orsak. Studien visade en statistiskt signifikant förbättrad skillnad i pCR-frekvens vid den fördefinierade primära analysen (n=602). pCR-frekvenser var 64,8 % (95 % KI: 59,9 %; 69,5 %) i gruppen som fick pembrolizumab- och 51,2 % (95 % KI: 44,1 %; 58,3 %) i gruppen som fick placebo med en behandlingsskillnad på 13,6 % (95 % KI: 5,4 %; 21,8 %, p-värde 0,00055). Studien demonstrerade även en statistiskt signifikant förbättring av EFS vid den fördefinierade analysen. Ett sekundärt effektmått var OS. Vid tidpunkten för EFS-analysen var OS-data ännu inte kompletta (45 % av de nödvändiga händelserna för final analys). Vid en fördefinierad interimanalys var medianuppföljningstid för alla patienter 37,8 månader (intervall: 2,7-48 månader). Tabell 42 sammanfattar viktiga effektmått från de fördefinierade analyserna. Kaplan-Meier-kurvor för EFS och OS visas i Bild 35 och 36.



**Tabell 42: Effektmått i KEYNOTE-522**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab med kemoterapi/pembrolizumab</b>	<b>Placebo med kemoterapi/placebo</b>
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Antal patienter med pCR	428	182
pCR-frekvens (%) (95 % KI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Behandlingsskillnad (%) uppskattning (95 % KI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-värde‡	0,00221	
<b>EFS§</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Antal (%) patienthändelser	123 (15,7 %)	93 (23,8 %)
24 månaders EFS-frekvens (95 % KI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Hazard ratio (95 % KI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
p-värde#	0,00031	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	80 (10,2 %)	55 (14,1 %)
24 månaders OS-frekvens (95 % KI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Hazard ratio (95 % KI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

\* Baserat på en fördefinierad final analys av pCR (jämfört med en signifikansnivå på 0,0028)

† Baserat på metod av Miettinen och Nurminen stratifierat efter lymfkörtelstatus, tumörstorlek och val av karboplatin

‡ Ensidigt p-värde för testning. H0: skillnad i % = 0 jämfört med H1: skillnad i % > 0

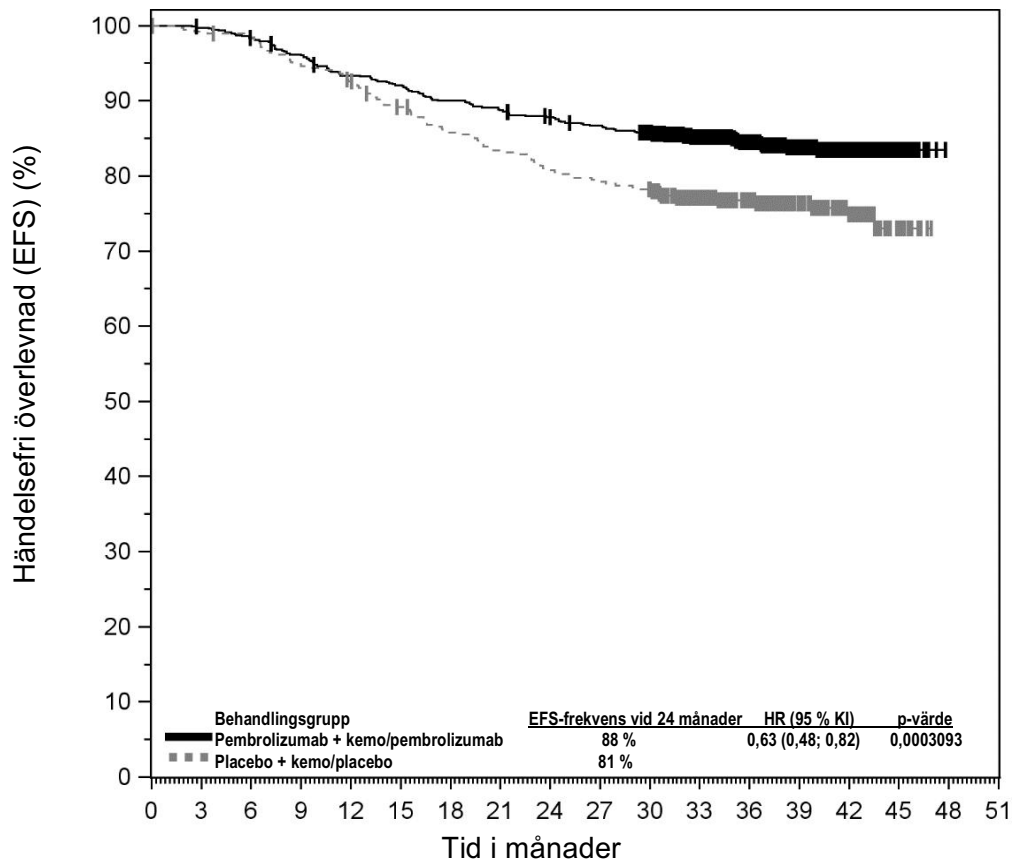
§ Baserat på en fördefinierad interimanalys av EFS (jämfört med en signifikansnivå på 0,0052)

¶ Baserat på Cox regression model med Efron's metod för hantering av lika värden med behandling som en kovariat stratifierat efter status på lymfkörtlar, tumörstorlek, och val av karboplatin

# Ensidigt p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter status på lymfkörtlar, tumörstorlek, och val av karboplatin

<sup>b</sup> OS-resultat vid interimanalysen mötte inte den fördefinierade effektgränsen på 0,00085861 för statistisk signifikans.

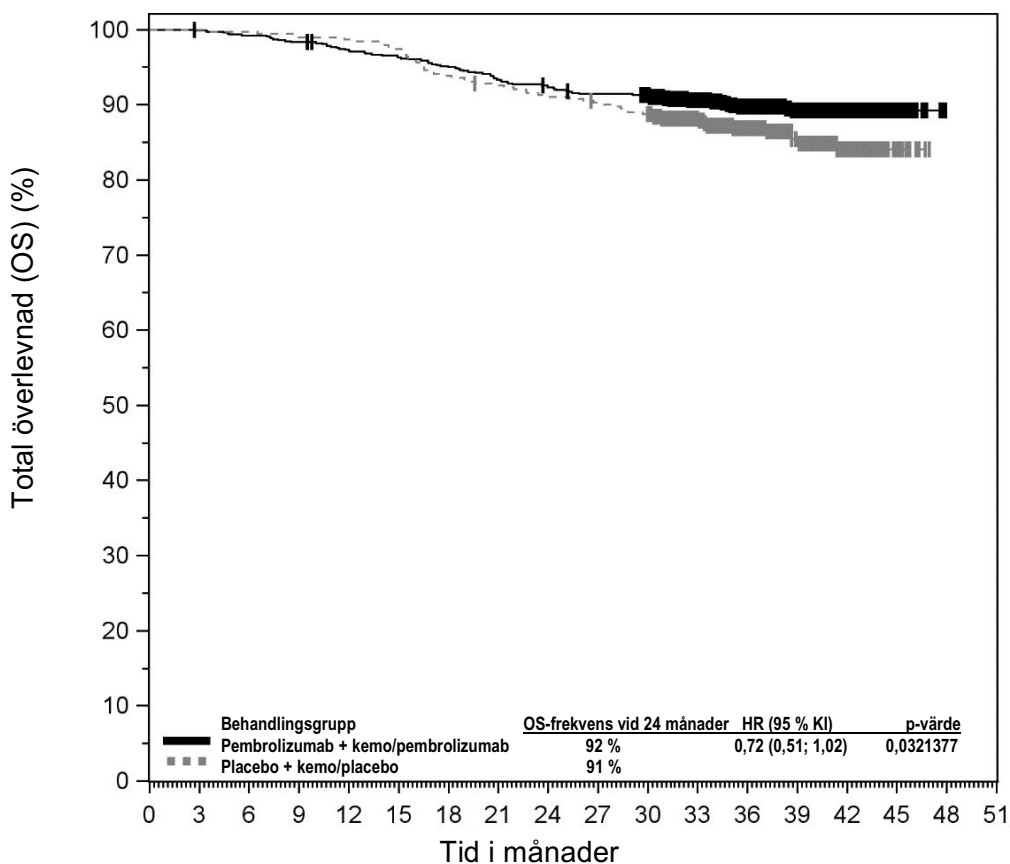
**Bild 35: Kaplan-Meier-kurva för händelsefri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-522 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen

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

**Bild 36: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-522 (intent to treat population)**



**Antal i riskzonen**

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

**KEYNOTE-355: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos patienter med TNBC som tidigare inte behandlats för metastaserad sjukdom**

Effekten av pembrolizumab i kombination med paklitaxel, nab-paklitaxel eller gemcitabin och karboplatin utvärderades i KEYNOTE-355, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Viktiga inklusionskriterier var lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad TNBC, oavsett tumörens PD-L1 uttryck, som inte tidigare fått avancerad behandling med kemoterapi. Från studien exkluderades patienter med aktiv autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter kemoterapibehandling (paklitaxel eller nab-paklitaxel mot gemcitabin och karboplatin), tumörens PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  1 mot CPS < 1) och tidigare neoadjuvant behandling med kemoterapi i samma klass (ja eller nej). Patienter randomiserades (2:1) till en av följande behandlingsgrupper med intravenös infusion:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 var 3:e vecka i kombination med nab-paklitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 var 28:e dag, eller paklitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 var 28:e dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> och karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 och 8 var 21:a dag.
- Placebo på dag 1 var 3:e vecka i kombination med nab-paklitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 var 28:e dag, eller paklitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 var 28:e dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> och karboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 och 8 var 21:a dag.

Behandling med pembrolizumab eller placebo, båda i kombination med kemoterapi, fortsatte tills sjukdomsprogression fastställdes av prövaren enligt RECIST 1.1, tills oacceptabel toxicitet inträffade eller under högst 24 månader. Kemoterapi kunde fortsätta enligt standardbehandling. Administrering av pembrolizumab var tillåten utöver definierad sjukdomsprogression enligt RECIST om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen hade klinisk nytta. Bedömning av tumörstatus utfördes vid veckorna 8, 16 och 24, därefter var 9:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka.

Bland de 847 patienter som randomiserats i KEYNOTE-355 hade 636 (75 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med ett CPS  $\geq 1$  och 323 (38 %) hade PD-L1 tumöruttryck med CPS  $\geq 10$  baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Karakteristika vid studiestart för de 323 patienterna med tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq 10$  inkluderade: medianålder på 53 år (intervall: 22-83), 20 %  $\geq 65$  år, 100 % kvinnor, 69 % vita, 20 % asiater och 5 % svarta, ECOG Performance Status på 0 (61 %) och 1 (39 %), 67 % var postmenopausala, 3 % hade hjärnmetastaser i anamnesen och 20 % hade sjukdomsfritt intervall på  $< 12$  månader.

De två primära effektmåtten var PFS, som bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1, och OS. Sekundära effektmått var ORR och svarsduration som bedömdes vid BICR enligt RECIST 1.1. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS i den predefinierade interimanalysen (HR 0,65, 95 % KI 0,49; 0,86, p-värde 0,0012) och OS i den finala analysen för patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq 10$  randomiserade till gruppen med pembrolizumab i kombination med kemoterapi jämfört med gruppen med placebo i kombination med kemoterapi. Tabell 43 sammanfattar viktiga effektmått och Bild 37 och 38 visar Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS baserat på den finala analysen med en medianuppföljningstid på 20,2 månader (intervall: 0,3-53,1 månader) för patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq 10$ .

**Tabell 43: Effektmått i KEYNOTE-355, patienter med CPS  $\geq$  10**

Effektmått	Pembrolizumab med kemoterapi* n=220	Placebo med kemoterapi* n=103
<b>PFS<sup>†</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	144 (65 %)	81 (79 %)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (95 % KI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-värde <sup>§</sup>	0,0018	
Median i månader (95 % KI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	155 (70 %)	84 (82 %)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (95 % KI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-värde <sup>¶</sup>	0,0093	
Median i månader (95 % KI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>†</sup></b>		
ORR % (95 % KI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Komplett svar	17 %	14 %
Partiellt svar	35 %	27 %
<b>Svarsduration<sup>†</sup></b>		
Median i månader (intervall)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% med duration $\geq$ 6 månader <sup>#</sup>	82 %	60 %
% med duration $\geq$ 12 månader <sup>#</sup>	56 %	38 %

\* Kemoterapi: paklitaxel, nab-paklitaxel, eller gemcitabin och karboplatin

<sup>†</sup> Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Baserat på Cox regressionsmodell med Efrons metod för utvärdering av samband (tie handling) med behandling som en kovariant stratifierat efter kemoterapi i studien (taxaner jämfört med gemcitabin och karboplatin) och tidigare neoadjuvant behandling med kemoterapi inom samma klass (ja eller nej)

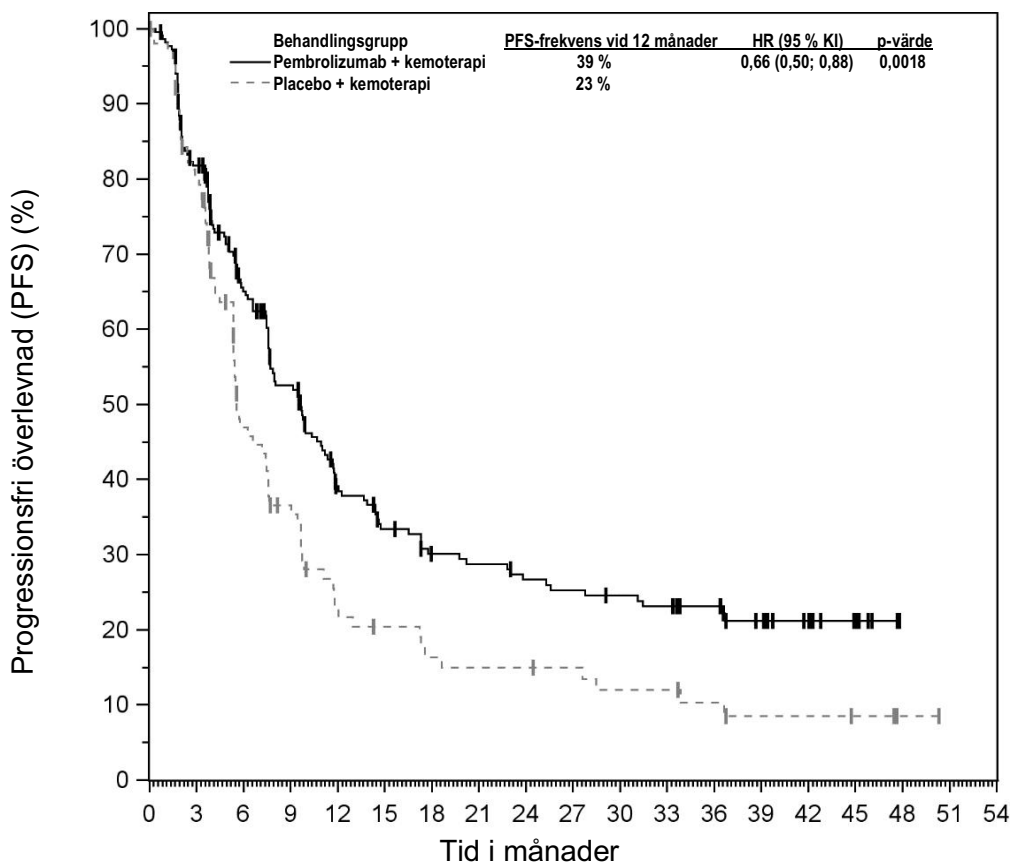
<sup>§</sup> Nominellt p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter kemoterapi i studien (taxaner jämfört med gemcitabin och karboplatin) och tidigare neoadjuvant behandling med kemoterapi inom samma klass (ja eller nej). Vid den predefinierade interimanalysen av PFS (medianuppföljningstid på 19,2 månader), uppnåddes statistiskt signifikant superioritet för PFS vid jämförelse av pembrolizumab/kemoterapi med placebo/kemoterapi, p-värde 0,0012.

<sup>¶</sup> Ensidigt p-värde baserat på log-rank test stratifierat efter kemoterapi i studien (taxaner jämfört med gemcitabin och karboplatin) och tidigare neoadjuvant behandling med kemoterapi inom samma klass (ja eller nej). Resultat för OS uppfyllde den predefinierade gränsen för effekt på 0,0113 för statistisk signifikans.

<sup>#</sup> Från produktgräns (Kaplan-Meier) metod för censurerad data

+ Anger att det inte finns någon progressiv sjukdom vid den senaste sjukdomsbedömningen

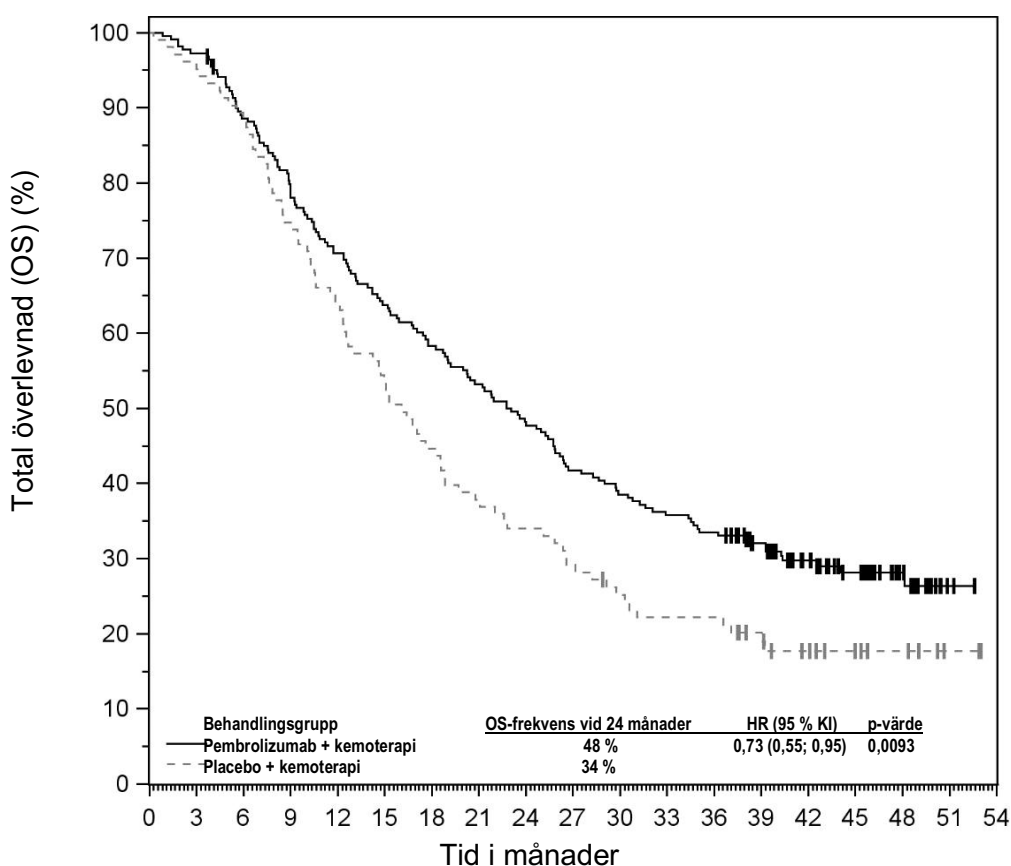
**Bild 37: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck(CPS ≥ 10) i KEYNOTE-355**



Antal i riskzonen  
 Pembrolizumab + kemoterapi  
 Placebo + kemoterapi

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

**Bild 38: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  10) i KEYNOTE-355**



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

### Endometrieccancer

#### KEYNOTE-775: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos patienter med avancerad endometrieccancer som tidigare behandlats med systemisk kemoterapi

Effekt av pembrolizumab i kombination med lenvatinib undersöktes i KEYNOTE-775, en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad multicenterstudie hos patienter med avancerad endometrieccancer som tidigare behandlats med åtminstone en tidigare platinabaserad kemoterapibehandling inklusive som neoadjuvant och adjuvant behandling. Deltagare kan ha fått upp till totalt 2 behandlingar innehållande platina, givet att en av dem gavs som neoadjuvant eller adjuvant behandling. Studien exkluderade patienter med endometriellt sarkom, carcinosarkom, redan förekommande fistel av grad  $\geq$  3, okontrollerat blodtryck ( $>$  150/90 mm Hg), signifikant kardiovaskulär försämring eller händelse inom de senaste 12 månaderna, eller patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter MMR-status (dMMR eller pMMR [mismatch repair proficient]) med ett validerat IHC-test. Ytterligare stratifiering av pMMR-stratum utfördes efter ECOG Performance Status, geografiskt område och strålning av bäckenet i anamnesen. Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gång dagligen
- prövarens val av antingen doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka eller paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> varje vecka i 3 veckors behandlingscykler följt av 1 veckas behandlingsuppehåll

Behandling med pembrolizumab och lenvatinib fortsatte tills sjukdomsprogression fastställdes enligt

RECIST 1.1 bedömdes vid BICR, tills oacceptabel toxicitet inträffade eller under högst 24 månader för pembrolizumab. Administrering av behandling i studien tilläts bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om prövaren ansåg att patienten kunde erhålla klinisk nytta och behandlingen kunde tolereras. Totalt 121/411 (29 %) av patienterna som behandlats med pembrolizumab och lenvatinib fick fortsatt behandling i studien bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression. Mediandurationen för behandling efter progression var 2,8 månader. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 8:e vecka.

Totalt 827 patienter inkluderades och randomiserades till pembrolizumab i kombination med lenvatinib (n=411) eller prövarens val av doxorubicin (n=306) eller paklitaxel (n=110). Karakteristika för dessa patienter vid studiestart var: medianålder 65 år (intervall: 30-86), 50 %  $\geq$  65 år, 61 % vita, 21 % asiater och 4 % svarta. ECOG Performance Status på 0 (59 %) eller 1 (41 %) och 84 % med pMMR tumörstatus och 16 % med dMMR tumörstatus. De histologiska subtyperna var endometrioid karcinom (60 %), serös (26 %), klarcellscancer (6 %), blandade (5 %) och övriga (3 %). Samtliga 827 patienter hade fått tidigare systemisk behandling mot endometrie-cancer: 69 % hade fått en, 28 % hade fått två och 3 % hade fått tre eller flera tidigare systemiska behandlingar. Trettiosju procent av patienterna hade tidigare fått enbart neoadjuvant eller adjuvant behandling.

Primära effektmått var OS och PFS (bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1). Sekundärt effektmått inkluderade ORR, bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1. Vid den fördefinierade interimanalysen, med en medianuppföljningstid på 11,4 månader (intervall: 0,3 till 26,9 månader), uppvisade studien en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS. Den fördefinierade finala analysen av OS med ungefär 16 månaders ytterligare uppföljningstid från interimanalysen (total medianuppföljningstid på 14,7 månader [intervall: 0,3 till 43,0 månader]) utfördes utan justering för multiplicitet. Effektrésultatet i MMR-undergrupperna var i enlighet med de totala studieresultatet. Resultaten för PFS, ORR och svarsdurationen vid interimsanalysen och resultatet för OS vid den finala analysen sammanfattas i Tabell 44. Kaplan-Meier-kurvan för final analys av OS och interimsanalys av PFS visas i Bild 39 respektive 40.



**Tabell 44: Effektmått i KEYNOTE-775**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg var 3 e vecka Lenvatinib n=411</b>	<b>Kemoterapi*  n=416</b>
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i månader (95 % KI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-värde <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Antal (%) patienthändelser	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i månader (95 % KI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-värde <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>§</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95 % KI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Komplett svar	7 %	3 %
Partiellt svar	25 %	12 %
p-värde <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Svarsduration<sup>§</sup></b>		
Median i månader <sup>#</sup> (intervall)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

\* Doxorubicin eller paklitaxel

† Baserat på stratifierad Cox regressionsmodell

‡ Ensidigt nominellt p-värde för den finala analysen baserat på stratifierad log-rank test. Vid den fördefinierade interimsanalysen av OS med en medianuppföljningstid på 11,4 månader (intervall: 0,3 till 26,9 månader), uppnåddes statistisk signifikant överlägsenhet (superiority) för OS vid jämförelse av kombinationen pembrolizumab och lenvatinib med kemoterapi (HR:0,62 [95 % KI: 0,51; 0,75] p-värde < 0,0001)

§ Vid den fördefinierade interimsanalysen

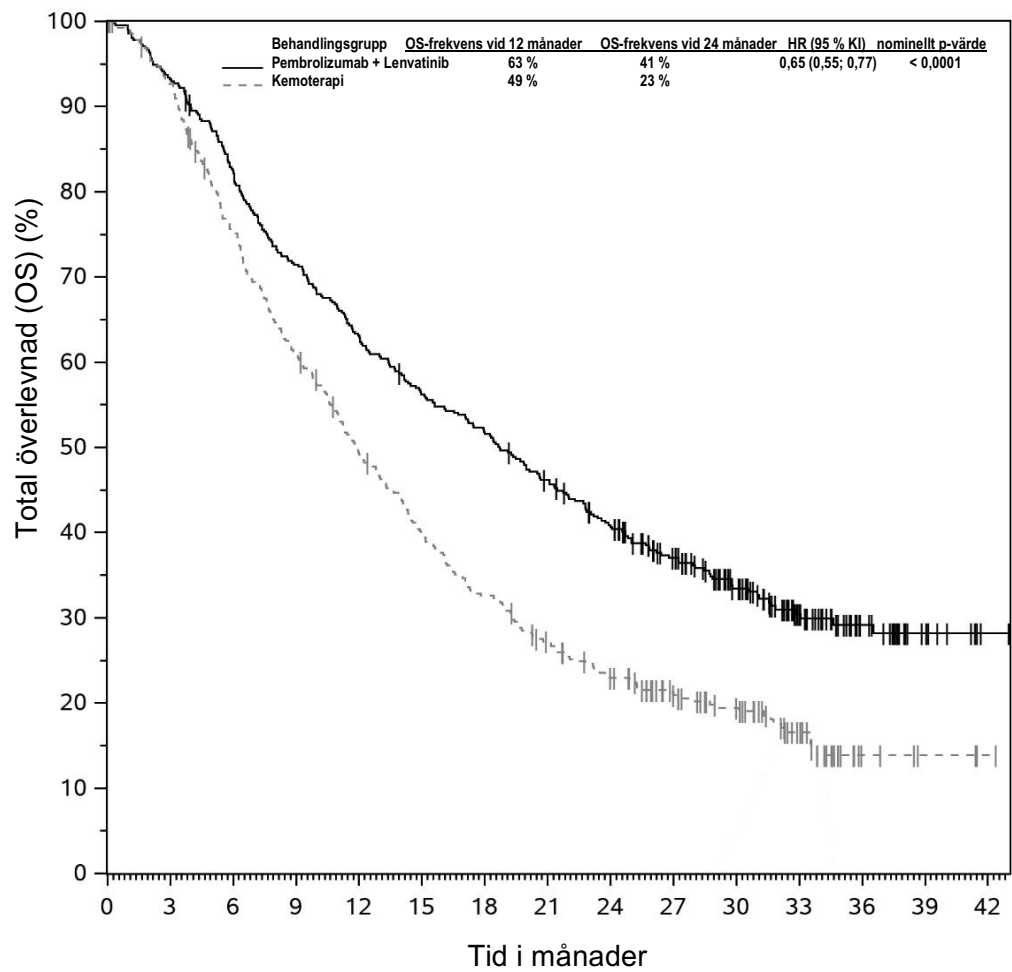
‡ Ensidigt p-värde baserat på stratifierad log-rank test

§ Svar: Bäst objektivt svar som bekräftat komplett svar eller partiellt svar

¶ Baserat på Miettinsens och Nurminens metod stratifierad efter MMR-status, ECOG Performance Status, geografiskt område, strålning av bäckenet i anamnesen

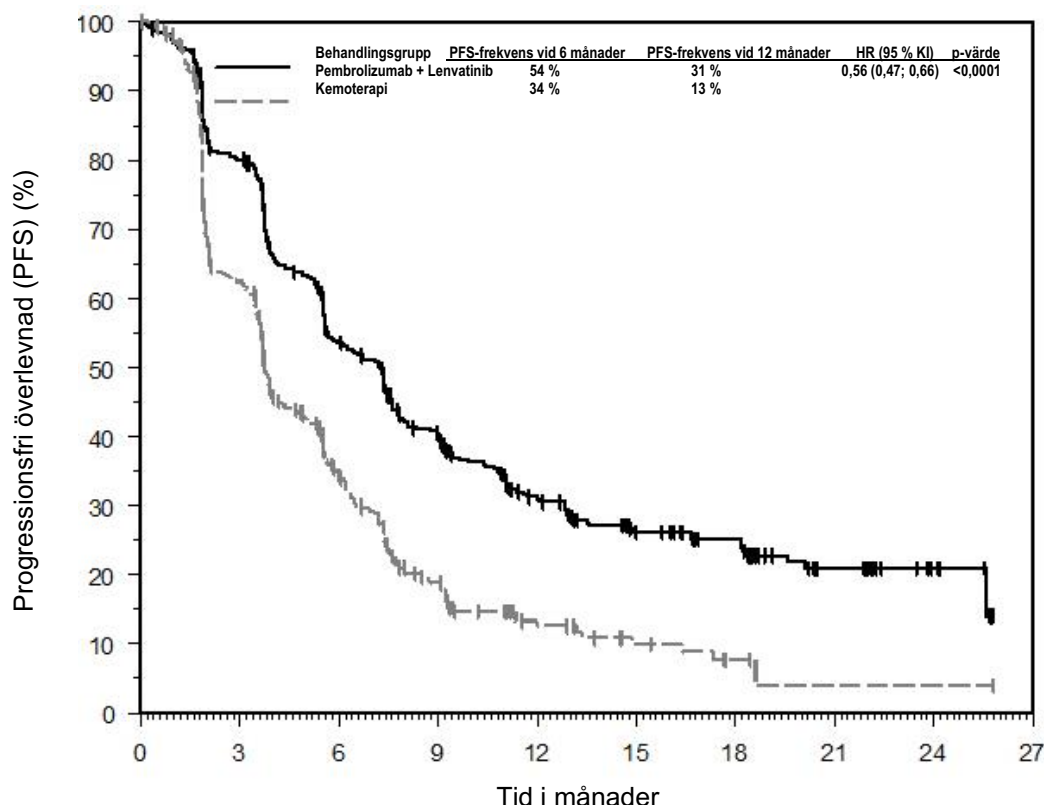
# Baserat på Kaplan-Meier estimering

**Bild 39: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-775 (intent to treat population)**



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

**Bild 40: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-775 (intent to treat population)**



Antal i riskzonen	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab + Lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Kemoterapi:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

### Cervixcancer

#### KEYNOTE-826: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos patienter med kvarvarande recidiverande eller metastaserad cervixcancer

Effekten av pembrolizumab i kombination med paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och karboplatin, med eller utan bevacizumab utvärderades i KEYNOTE-826, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som inkluderade 617 patienter med kvarvarande, recidiverande eller första linjens metastaserad cervixcancer som inte blivit behandlad med kemoterapi, förutom när det använts som ett strålsensibiliserande medel. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1 uttryck. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter metastasstatus vid initial diagnos, prövarens val att använda bevacizumab och tumörens PD-L1 uttryck (CPS < 1 jämfört med CPS 1 till < 10 jämfört med CPS ≥ 10). Patienterna randomiserades (1:1) till en av de två behandlingsgrupperna:

- Behandlingsgrupp 1: Pembrolizumab 200 mg plus kemoterapi med eller utan bevacizumab
- Behandlingsgrupp 2: Placebo plus kemoterapi med eller utan bevacizumab

Prövaren valde en av de följande fyra behandlingsregimerna före randomiseringen:

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

Samtliga läkemedel i studien administrerades som en intravenös infusion. Samtliga behandlingar i studien administrerades på dag 1 i varje 3-veckors behandlingscykel. Cisplatin kunde administreras på dag 2 i varje 3-veckors behandlingscykel. Alternativet att använda bevacizumab var prövarens val före

randomiseringen. Behandling med pembrolizumab fortsatte tills sjukdomsprogression fastställdes enligt RECIST 1.1, tills oacceptabel toxicitet inträffande eller under högst 24 månader. Administrering av pembrolizumab var tillåten utöver RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen hade klinisk nytta. Bedömning av tumörstatus utfördes vid vecka 9 och därefter var 9:e vecka under det första året. Efter det första året bedömdes tumörstatus var 12:e vecka.

Av de 617 inkluderade patienterna hade 548 patienter (89 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  1 baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Bland dessa 548 inkluderade patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 var 273 patienter randomiserade till pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab, och 275 patienter randomiserades till placebo i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab. Karakteristika vid studiestart för dessa 548 patienter var: medianålder 51 år (intervall: 22-82), 16 % var  $\geq$  65 år, 59 % vita, 18 % asiater och 1 % svarta, 37 % latinamerikaner, och 56 % respektive 43 % hade ett ECOG Performace Status på 0 respektive 1. Sextiotre % fick bevacizumab som behandling i studien, 21 % hade adenokarcinom och 5 % hade adenoskvamös histologi. För patienter med kvarvarande eller recidiverande sjukdom med eller utan fjärrmetastaser hade 39 % tidigare fått enbart kemoterapi och strålbehandling och 17 % hade tidigare fått kemoterapi, strålbehandling plus kirurgi.

Primärt effektmått var OS och PFS bedömt av prövaren enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var ORR och svarsduration bedömt av prövaren enligt RECIST 1.1. Vid den fördefinierade interimanalysen visade studien statistiskt signifikant förbättring av OS (HR 0,64, 95 % KI 0,50; 0,81, p-värde=0,0001) och PFS (HR 0,62, 95 % KI 0,50; 0,77, p-värde < 0,0001) för patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  1 som randomiserats till pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab jämfört med placebo i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab. Studien demonstrerade även statistiskt signifikanta förbättringar i OS och PFS i den totala populationen. Tabell 45 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  1 i KEYNOTE-826 vid den finala analysen med en median uppföljningstid på 21,3 månader. Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS baserat på den finala analysen visas i Bild 41 och 42.

**Tabell 45: Effektnytt i KEYNOTE-826 för patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1)**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka plus kemoterapi* med eller utan bevacizumab n=273	Placebo plus kemoterapi* med eller utan bevacizumab n=275
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	153 (56 %)	201 (73 %)
Median i månader (95 % KI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-värde‡	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	171 (63 %)	220 (80 %)
Median i månader (95 % KI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-värde‡	< 0,0001	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR¶ % (95 % KI)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
Komplett svar	26 %	15 %
Partiellt svar	43 %	36 %
<b>Svardsduration</b>		
Median i månader (intervall)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% med duration ≥ 12 månader#	56	5
% med duration ≥ 24 månader#	48	30

\* Kemoterapi (paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och karboplatin)

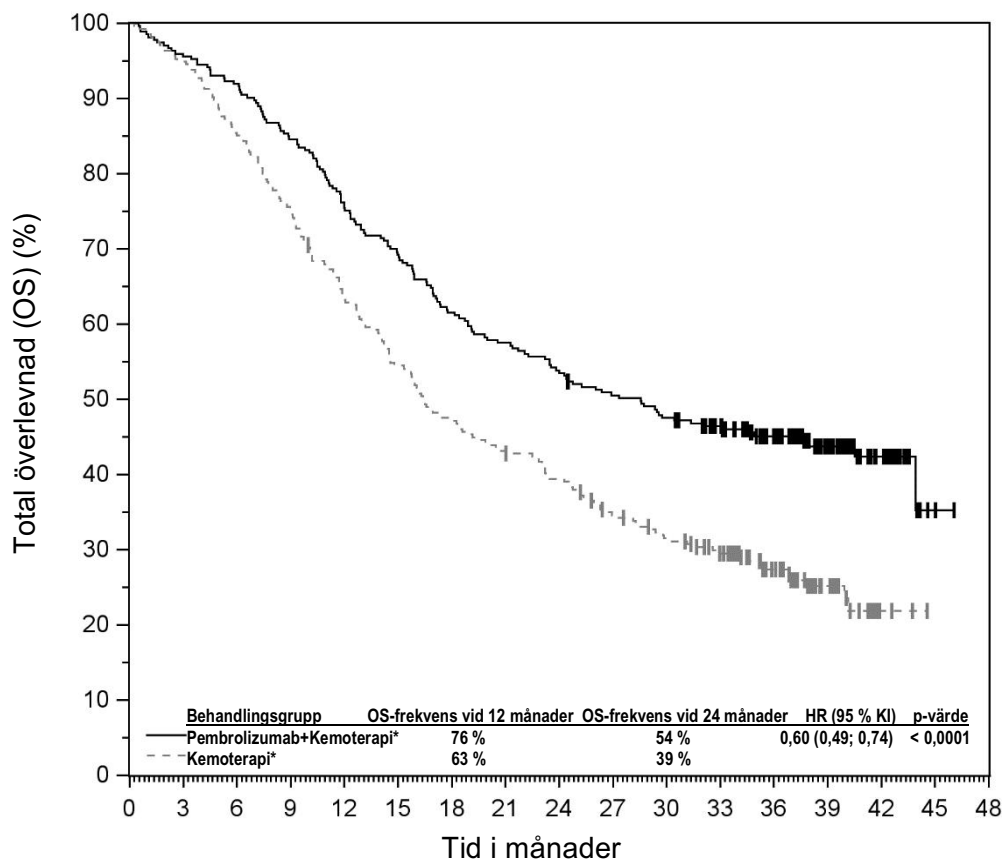
† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Nominellt p-värde baserat på stratifierad log-rank test

¶ Svar: Bästa objektiva svar som bekräftat komplett svar eller partiellt svar

# Baserat på Kaplan-Meier estimering

**Bild 41: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$ ) i KEYNOTE-826**

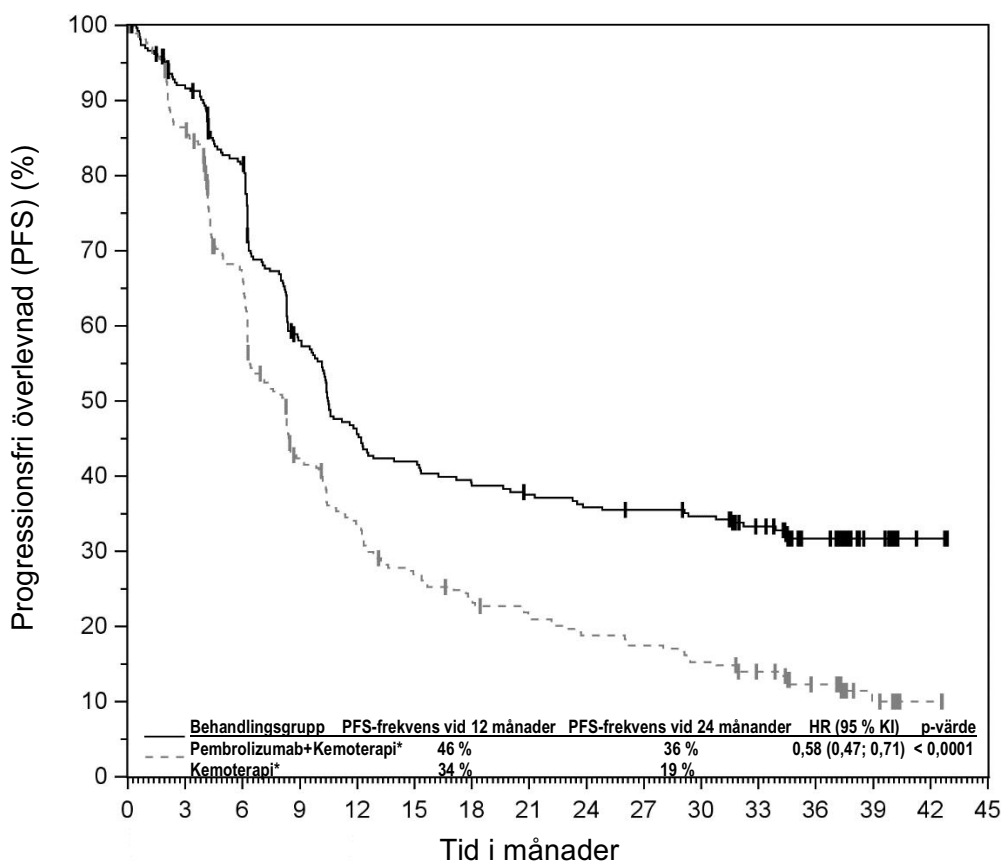


**Antal i riskzonen**

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

\* Kemoterapi (paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och karboplatin) med eller utan bevacizumab

**Bild 42: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-826**



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

\* Kemoterapi (paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och karboplatin) med eller utan bevacizumab

### Adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången

#### KEYNOTE-811: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången

Effekten av pembrolizumab i kombination med trastuzumab plus fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi undersöktes i KEYNOTE-811, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 698 patienter med HER2-positivt avancerat adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången oavsett PD-L1 uttryck, som inte mottagit systemisk behandling mot metastaserad sjukdom tidigare. Patienter med autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades från studien.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1 eller < 1) kemoterapibehandling (5-FU plus cisplatin [FP] eller kapecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) och geografiskt område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller Resten av världen). Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper där samtliga läkemedel i studien, förutom oral kapecitabin, administrerades som en intravenös infusion i varje 3-veckors behandlingscykel:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg vid första infusionen och 6 mg/kg i efterföljande cykler, följt av provarens val av kemoterapikombination av cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i upp till 6 cykler och 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5 dagar (FP), eller oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i upp till 6-8 cykler och kapecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar (CAPOX). Pembrolizumab administrerades innan trastuzumab och kemoterapi på dag 1 av varje cykel.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg vid första infusionen och 6 mg/kg i efterföljande cykler, följt

av prövarens val av kemoterapikombination av cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i upp till 6 cykler och 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5 dagar (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i upp till 6-8 cykler och kapecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar (CAPOX). Placebo administrerades innan trastuzumab och kemoterapi på dag 1 av varje cykel.

Behandling med pembrolizumab, trastuzumab och kemoterapi eller placebo, trastuzumab och kemoterapi fortsatte fram till RECIST v1.1-definerad sjukdomsprogression bedömt vid BCIR, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Bedömning av tumörstatus gjordes var 6:e vecka.

Av de 698 patienter som randomiserades i KEYNOTE-811 hade 594 (85 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  1 baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Karakteristika vid studiestart för de 594 patienterna med tumörer med PD-L1 uttryck CPS  $\geq$  1 inkluderade: medianålder 63 år (intervall: 19 till 85), 43 % var 65 år eller äldre, 80 % män, 63 % vita, 33 % asiater och 0,7 % svarta, 42 % hade ett ECOG Performance Status på 0 och 58 % hade ett ECOG Performance Status på 1. Nittioåtta procent av patienterna hade metastaserad sjukdom (stadium IV) och 2 % hade lokalt avancerad inoperabel sjukdom. Nittiofem procent (n=562) hade tumörer som inte var MSI-H, 1 % (n=8) hade tumörer som var MSI-H och hos 4 % (n=24) var status okänd. Åttiofem procent av patienterna fick CAPOX.

De primära effektmått var PFS bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1 och OS.

Sekundära effektmått inkluderar ORR och DoR bedömt vid BCIR enligt RECIST 1.1.

Vid andra interimanalysen i den totala populationen, visade studien en statistiskt signifikant förbättring i PFS (HR 0,72, 95 % KI 0,60, 0,87, p-värde 0,0002) för patienter randomiserade till pembrolizumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi i jämförelse med placebo i kombination med trastuzumab och kemoterapi. Vid denna interimanalys fanns ingen statistiskt signifikant skillnad med avseende på OS. Medianuppföljningstiden var 15,4 månader (intervall: 0,3 till 41,6 månader). Vid första interimanalysen, som gjordes på de första 264 patienterna som randomiserades i den totala populationen (133 patienter i pembrolizumabgruppen och 131 i placebogruppen), observerades en statistiskt signifikant förbättring i ORR (74,4 % mot 51,9 %, vilket motsvarar 22,7 % skillnad i ORR, [95 % KI: 11,2, 33,7], p-värde 0,00006).

Tabell 46 sammanfattar de viktigaste effektmått vid den andra interimanalysen för den fördefinierade undergruppen av patienter vars tumörer uttryckt PD-L1 med en CPS  $\geq$  1 och Bild 43 och 44 visar Kaplan-Meier-kurvor för PFS och OS.



**Tabell 46: Effektnytt i KEYNOTE-811 för patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1)**

Effektmått	Pembrolizumab Trastuzumab och kemoterapi n=298	Placebo Trastuzumab och kemoterapi n=296
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	199 (67 %)	215 (73 %)
Median i månader (95 % KI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-värde <sup>†</sup>	0,0001	
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	167 (56 %)	183 (62 %)
Median i månader (95 % KI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-värde <sup>†</sup>	< 0,0143	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (95 % KI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Komplett svar	14 %	10 %
Partiellt svar	59 %	49 %
p-värde <sup>#</sup>	0,00008	
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader (intervall)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% med duration ≥ 6 månader <sup>¶</sup>	75 %	67 %
% med duration ≥ 12 månader <sup>¶</sup>	49 %	41 %

\* Baserat på icke stratifierad Cox proportional hazard model

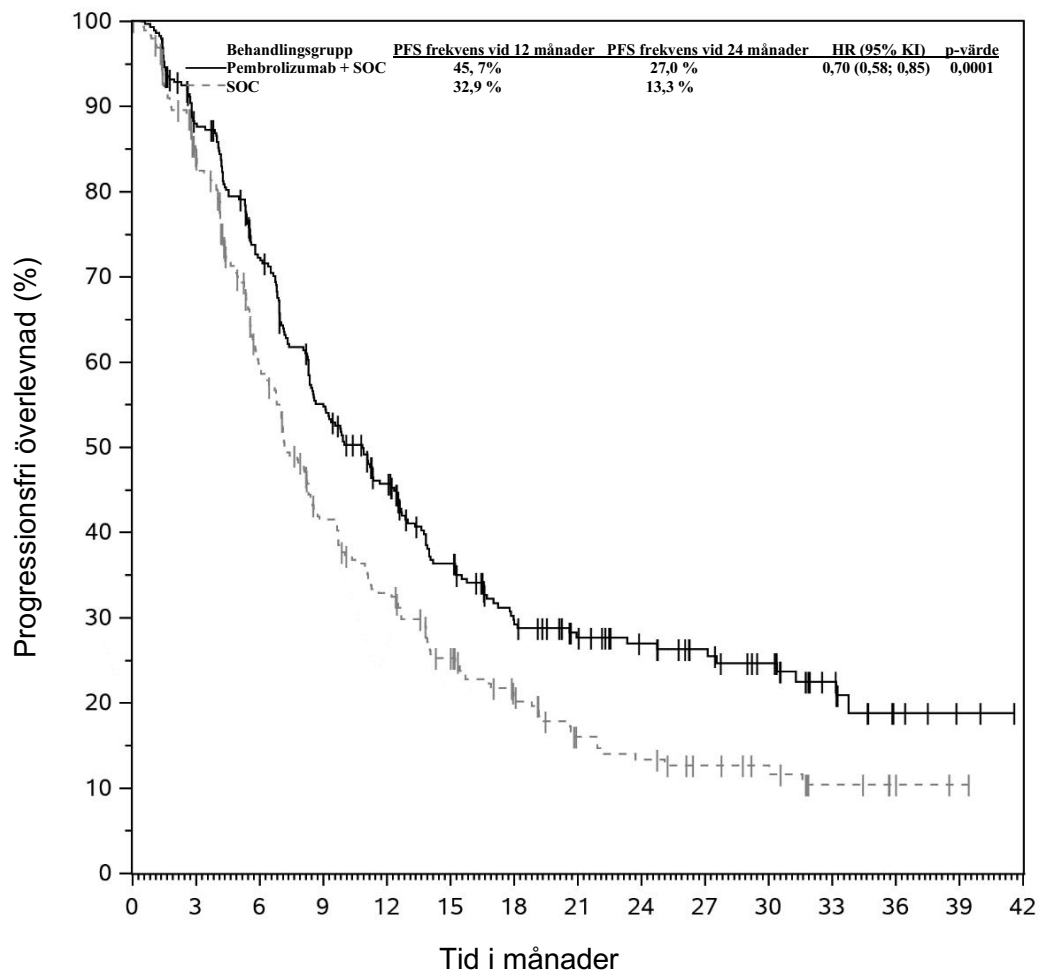
† Nominellt p-värde baserat på icke stratifierat log rank-test, inget formellt test utfördes på patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1).

‡ Svar: Bästa objektiva svar som bekräftat komplett svar eller partiellt svar

# Nominellt p-värde baserat på icke stratifierad Miettinen och Nurminen metod, inget formellt test utfördes på patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1).

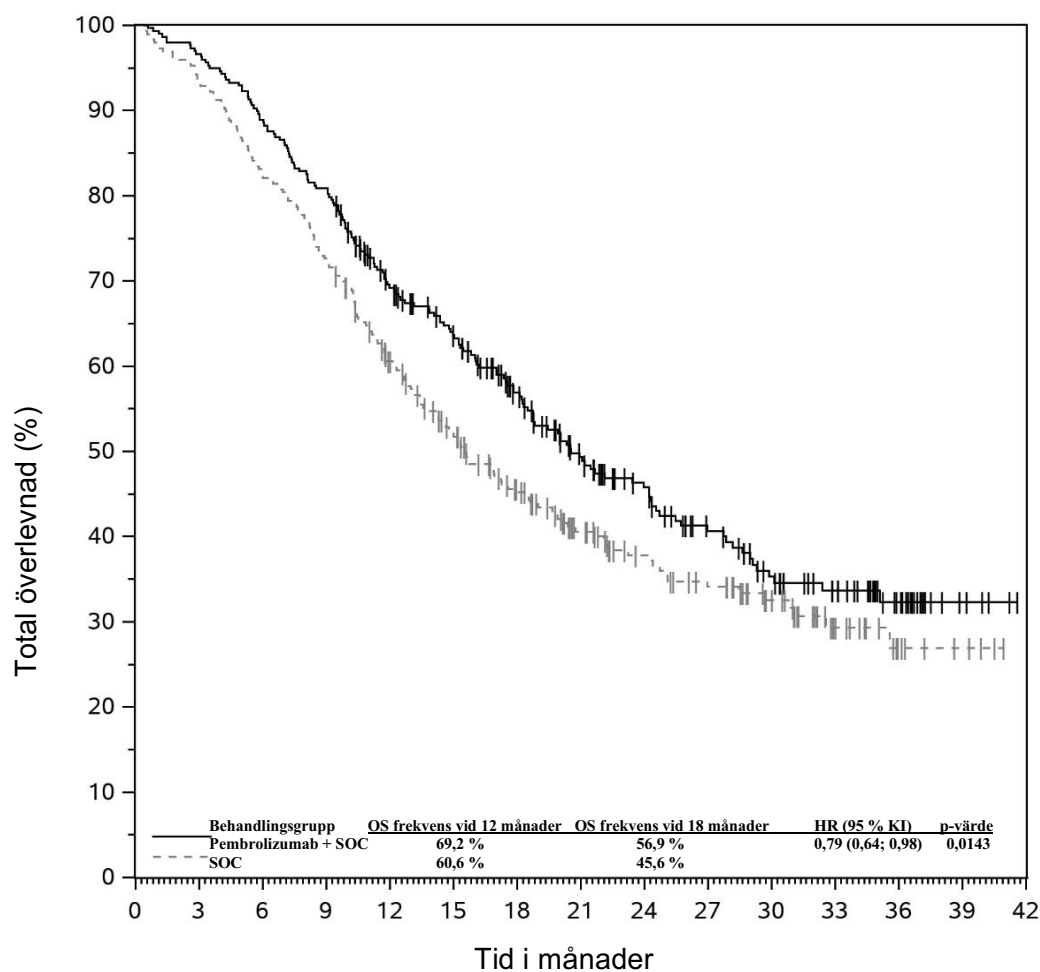
¶ Baserat på Kaplan-Meier estimering

**Bild 43: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$ ) i KEYNOTE-811**



Antal i riskzonen																
Pembrolizumab + SOC	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0	
SOC	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0	

**Bild 44: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp för patienter med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$ ) i KEYNOTE-811**



Antal i riskzonen	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

*KEYNOTE-859: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången*

Effekten av pembrolizumab i kombination med fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi undersöktes i KEYNOTE-859, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 1 579 patienter med HER2-negativt avancerat adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången oavsett PD-L1 uttryck, som inte mottagit systemisk behandling mot metastaserad sjukdom tidigare. Tidigare neoadjuvant och/eller adjuvant behandling tilläts om behandling avslutats minst 6 månader innan randomiseringen. Patienter med autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart, patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression eller patienter som tidigare mottagit immunbehandling med checkpointhämmare ansågs inte lämpliga.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1 uttryck (CPS  $\geq 1$  eller  $< 1$ ) kemoterapibehandling (5-FU plus cisplatin [FP] eller kapecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) och geografiskt område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller Resten av världen).

Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper där samtliga läkemedel i studien, förutom oral kapecitabin, administrerades som en intravenös infusion i varje 3-veckors behandlingscykel:

- Pembrolizumab 200 mg, prövarens val av kemoterapikombination av cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> och 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5 dagar (FP), eller oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> och kapecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar (CAPOX) i upp till 35 cykler. Varaktigheten av cisplatin- eller oxaliplatinbehandling kunde begränsas till 6 cykler i enligt med lokala riktlinjer. Pembrolizumab administrerades innan kemoterapi på dag 1 av varje cykel.
- Placebo, prövarens val av kemoterapikombination av cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> och 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5 dagar (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> och kapecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar (CAPOX) i upp till 35 cykler. Varaktigheten av cisplatin- eller oxaliplatinbehandling kunde begränsas till 6 cykler i enligt med lokala riktlinjer. Placebo administrerades innan kemoterapi på dag 1 av varje cykel.

Behandling med pembrolizumab och kemoterapi eller placebo och kemoterapi fortsatte fram till RECIST v1.1-definerad sjukdomsprogression bedömt vid BCIR, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Bedömning av tumörstatus gjordes var 6:e vecka.

Av de 1 579 patienterna i KEYNOTE-859 hade 1 235 (78 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS  $\geq$  1 baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Karakteristika vid studiestart för de 1 235 patienterna med tumörer med PD-L1 uttryck CPS  $\geq$  1 inkluderade: medianålder 62 år (intervall: 24 till 86), 40 % var 65 år eller äldre, 70,4 % män, 55,5 % vita, 33,1 % asiater, 36,5 % hade ett ECOG Performance Status på 0 och 63,5 % hade ett ECOG Performance Status på 1. Nittiosex procent av patienterna hade metastaserad sjukdom (stadium IV) och 4 % hade lokalt avancerad inoperabel sjukdom. Fem procent (n=66) hade tumörer som var MSI-H. Åttiosex procent av patienterna fick CAPOX.

Det primära effektmåttet var OS. Ytterligare sekundära effektmått inkluderar PFS, ORR och DoR bedömt vid BCIR enligt RECIST 1.1.

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i OS (HR 0,78, 95 % KI 0,70; 0,87, p-värde  $<$  0,0001), PFS (HR 0,76, 95 % KI 0,67; 0,85; p-värde  $<$  0,0001) och ORR (51 % [95 % KI 47,7; 54,8] jämfört med 42 % [95 % KI 38,5; 45,5], p-värde 0,00009) för patienter randomiserade till pembrolizumab i kombination med kemoterapi i jämförelse med placebo i kombination med kemoterapi i den totala populationen. Medianuppföljningstiden var 12 månader (intervall: 0,1 till 45,9 månader). Tabell 47 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för den fördefinierade undergruppen av patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 med en CPS  $\geq$  1 och Bild 45 och 46 visar Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS.

**Tabell 47: Effektsresultat i KEYNOTE-859 för patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1)**

<b>Effektmått</b>	<b>Pembrolizumab Fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi n=618</b>	<b>Placebo Fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi n=617</b>
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	464 (75 %)	526 (85 %)
Median i månader* (95 % KI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-värde‡	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	443 (72 %)	483 (78 %)
Median i månader* (95 % KI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazard ratio† (95 % KI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-värde‡	< 0,0001	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR§ % (95 % KI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Komplett svar	10 %	6 %
Partiellt svar	42 %	37 %
p-värde¶	0,00041	
<b>Svarsduration</b>		
Median i månader* (intervall)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% med duration ≥ 12 månader*	41 %	26 %

\* Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

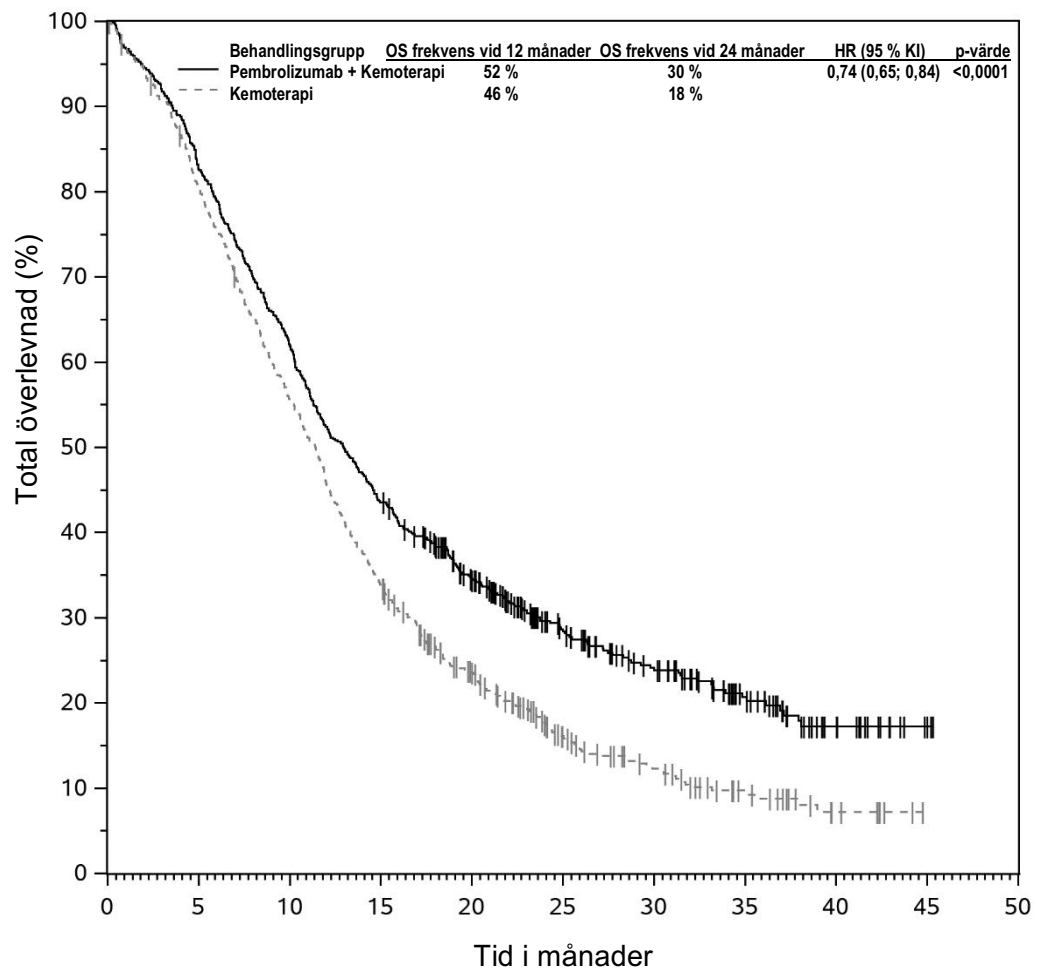
† Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

‡ Ensidigt p-värde baserat på stratifierad log-rank test

§ Svar: bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

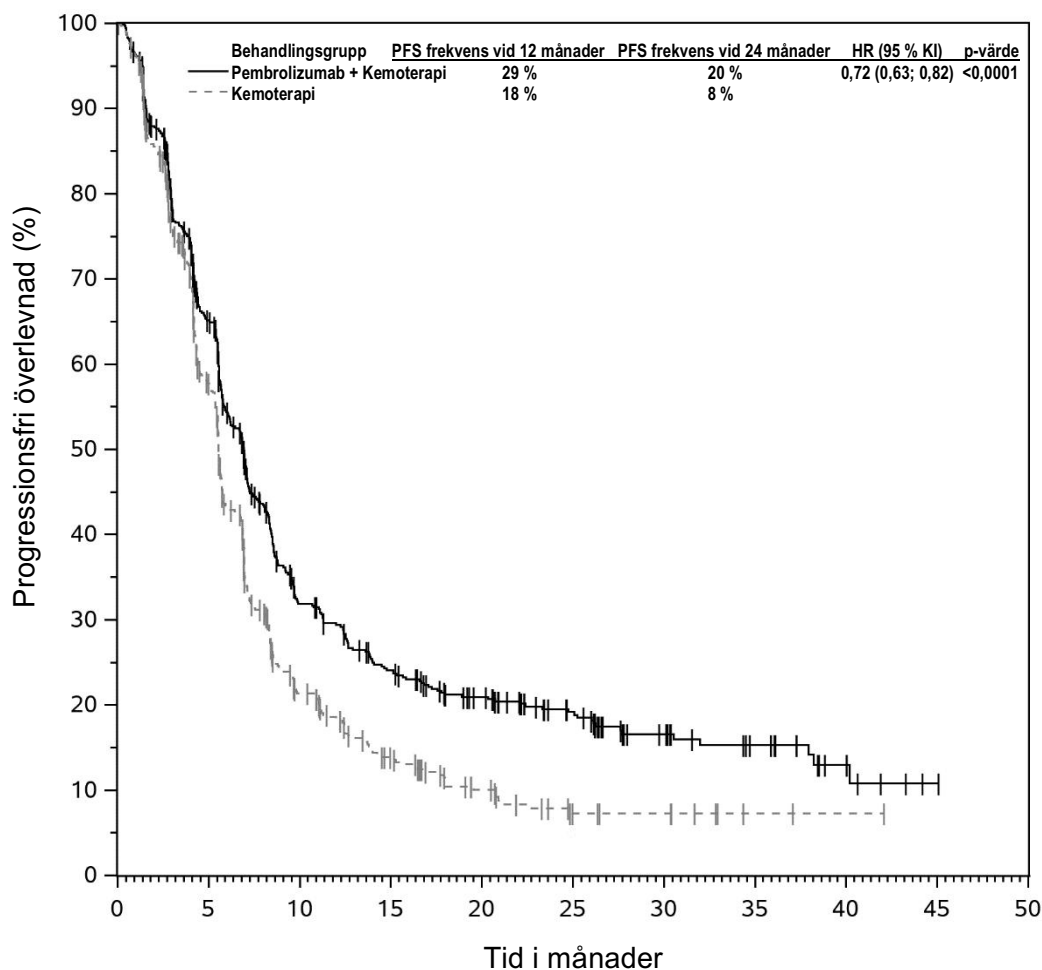
¶ Ensidigt p-värde baserat på stratifierad metod av Miettinen och Nurminen

**Bild 45: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-859 för patienter med PD-L1 uttryck (CPS  $\geq$  1)**



Antal i riskzonen	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab + Kemoterapi	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kemoterapi	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

**Bild 46: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-859 för patienter med PD-L1 uttryck (CPS ≥ 1)**



**Antal i riskzonen**

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

En analys genomfördes för båda behandlingsgrupperna i KEYNOTE-859 hos patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 med CPS ≥ 1 till < 10 eller CPS ≥ 10 (se tabell 48).

**Tabell 48: Effektsresultat per PD-L1 uttryck i KEYNOTE-859**

Effektmått	Pembrolizumab kombinationsbehandling n=337	Kemoterapi n=345	Pembrolizumab kombinationsbehandling n=279	Kemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 till < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95 % KI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95 % KI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

\* Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling jämfört med kemoterapi) baserat på icke stratifierad Cox proportional hazard model

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

§ Svar: bästa objektiva svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

### Gallväggscancer

#### KEYNOTE-966: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad gallväggscancer

Effekten av pembrolizumab i kombination med gemcitabin och cisplatin undersöktes i KEYNOTE-966, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 1 069 patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad gallväggscancer, som inte mottagit systemisk behandling vid avancerad sjukdom tidigare. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1 uttryck. Patienter behövde ha acceptabla nivåer av bilirubin i blodet ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  eller konjugerat bilirubin  $\leq \text{ULN}$  för patienter med totalbilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$ ) och andra kliniskt signifikanta obstruktioner i gallvägarna behövde vara lösta innan randomiseringen. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart eller patienter med ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område (Asien eller icke-Asien), lokalt avancerat eller metastatiskt, samt ursprung (gallblåsa, intrahepatisk eller extrahepatisk kolangiokarcinom).

Patienter randomiserades (1:1) till en av två behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg dag 1 plus gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> och cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och dag 8 var tredje vecka
- Placebo dag 1 plus gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> och cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och dag 8 var tredje vecka

Alla studieläkemedel administrerades via intravenös infusion. Behandling fortsatte till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. Behandling med pembrolizumab fortsatte i maximalt 35 cykler, eller ca 24 månader. Behandling med cisplatin kunde fortsätta fram till maximalt 8 cykler och behandling med gemcitabin kunde fortsätta efter 8 cykler. Bedömning av tumörstatus gjordes vid behandlingsstart och var 6:e vecka under 54 veckor, därefter var 12:e vecka.

Karakteristika vid studiestart var medianålder 64 år (intervall: 23 till 85), 47 % var 65 år eller äldre, 52 % män, 49 % vita, 46 % asiater, 46 % hade ett ECOG Performance Status på 0 och 54 % hade ett ECOG Performance Status på 1, 31 % av patienterna hade hepatit B-infektion i anamnesen och 3 % hade hepatit C-infektion i anamnesen.

Det primära effektmåttet var OS och de sekundära effektmåtten var PFS, ORR och DoR bedömt vid BCIR enligt RECIST 1.1. Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i OS vid finala analysen för patienter randomiserade till pembrolizumab i kombination med kemoterapi i jämförelse med placebo i kombination med kemoterapi. Tabell 49 sammanfattar de viktigaste effektmåtten och Bild 47 och 48 visar Kaplan-Meier-kurvor för PFS och OS baserat på den finala analysen med en median uppföljningstid på 11,6 månader (intervall: 0,2 till 37,5 månader).



**Tabell 49: Effektsresultat i KEYNOTE-966**

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka med gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo med gemcitabin/cisplatin n=536
<b>OS</b>		
Antal (%) patienthändelser	414 (78 %)	443 (83 %)
Median i månader (95 % KI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-värde <sup>†</sup>	0,0034	
<b>PFS</b>		
Antal (%) patienthändelser	428 (80 %)	448 (84 %)
Median i månader (95 % KI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-värde <sup>‡</sup>	0,0171	
<b>Objektiv svarsfrekvens</b>		
ORR% (95 % KI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Komplett svar	2,6 %	1,7 %
Partiellt svar	26,6 %	26,7 %
p-värde <sup>α</sup>	0,3610	
<b>Svarsduration<sup>§, ¶</sup></b>		
Median i månader (intervall)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% med duration ≥ 6 månader <sup>¶</sup>	65 %	55 %
% med duration ≥ 12 månader <sup>¶</sup>	38 %	27 %

\* Baserat på icke stratifierad Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> Ensidigt p-värde baserat på stratifierat log-rank test. OS resultatet uppnådde den förspecificerade ensidiga signifikansnivån 0,0200

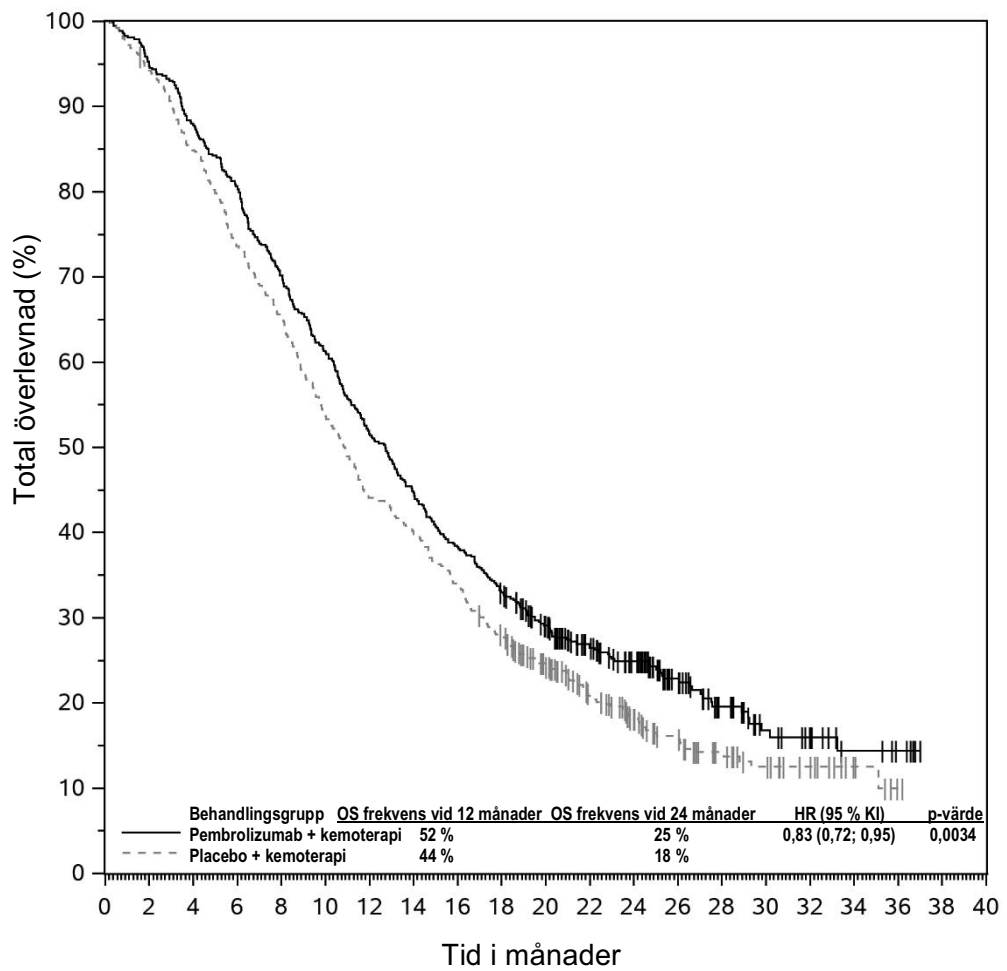
<sup>‡</sup> Ensidigt p-värde baserat på stratifierat log-rank test. PFS resultatet uppnådde inte den förspecificerade ensidiga signifikansnivån 0,0125

<sup>α</sup> Ensidigt p-värde baserat på stratifierad Miettinen och Nurminen metod. ORR resultatet uppnådde inte den förspecificerade ensidiga signifikansnivån 0,0125

<sup>§</sup> Baserat på patienter med objektiva svar som bekräftat komplett svar eller partiellt svar

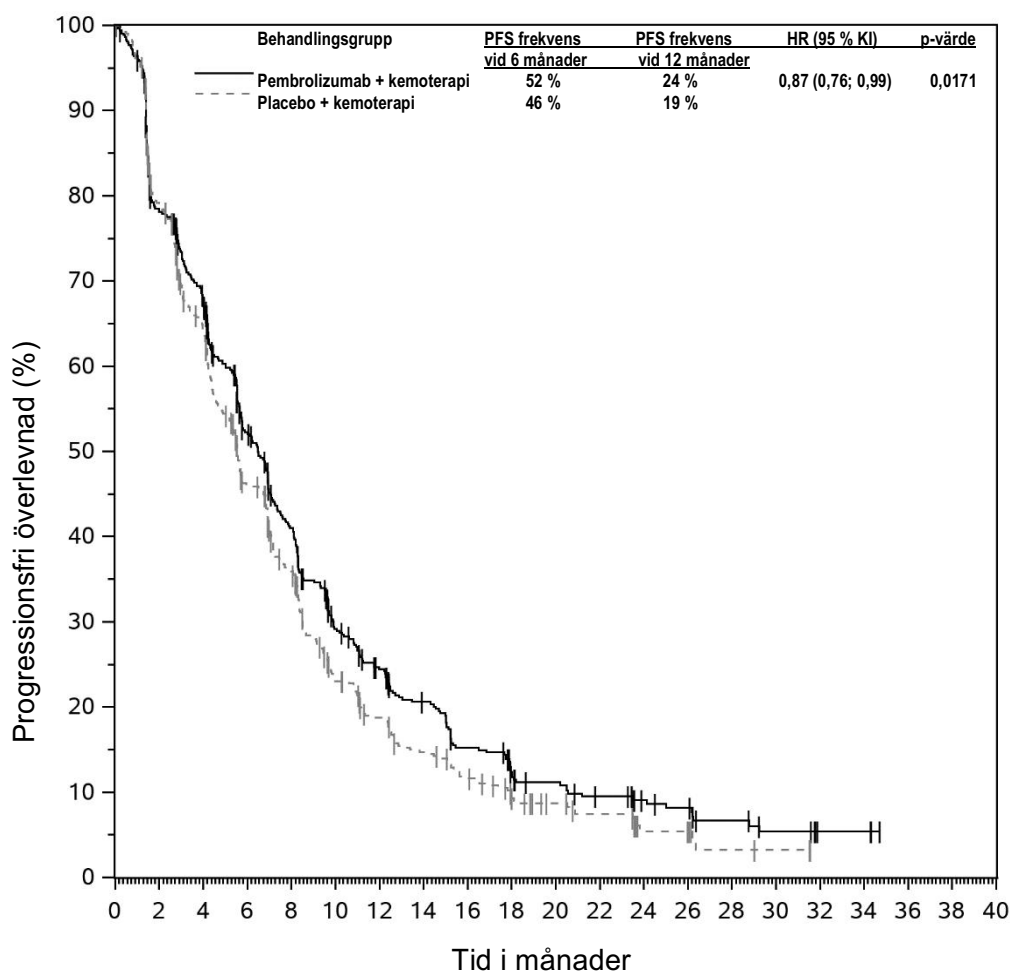
<sup>¶</sup> Baserat på en Kaplan-Meier estimering

**Bild 47: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-966 (intent to treat population)**



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

**Bild 48: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-966 (intent to treat population)**



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

### Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet observerades hos patienter  $\geq 75$  år jämfört med yngre patienter som fick pembrolizumab som monoterapi. Baserat på begränsade säkerhetsdata från patienter  $\geq 75$  år visade pembrolizumab i kombination med kemoterapi en lägre tolerabilitet hos patienter  $\geq 75$  år jämfört med yngre patienter. För effektdata för patienter  $\geq 75$  år, se det relevanta avsnittet för varje indikation.

### Pediatrik population

I KEYNOTE-051 administrerades pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka till 161 pediatrika patienter (62 barn i åldern 9 månader upp till 12 år och 99 ungdomar i åldern 12 till 17 år) med avancerat melanom eller PD-L1 positiva avancerade, recidiverande eller refraktära solida tumörer eller lymfom. Samtliga patienter fick pembrolizumab med en median av 4 doser (intervall: 1-35 doser), varav 138 patienter (85,7 %) fick två eller fler doser. Deltagare med primär diagnos från 28 olika tumörtyper inkluderades. De mest vanliga tumörtyperna enligt histologi var Hodgkins lymfom (13,7 %), glioblastom multiforme (9,3 %), neuroblastom (6,2 %), osteosarkom (6,2 %) och melanom (5,6 %). Av de 161 patienterna hade 137 patienter solida tumörer, 22 patienter Hodgkins lymfom och 2 patienter andra lymfom. Hos patienter med solida tumörer och andra lymfom, var ORR 5,8 %, ingen patient hade komplett svar och 8 patienter (5,8 %) hade partiellt svar, I populationen med Hodgkins lymfom (n=22) var patienterna mellan 11 år till 17 år, karakteristika vid studiestart var medianålder 15 år, 64 % pojkar, 68 % vita, 77 % hade 90-100 prestationspoäng på en Lansky/Karnofsky-skala och 23 % hade 70-80 prestationspoäng. Åttiosex procent hade två eller fler

tidigare behandlingsregimer och 64 % hade stadium 3 eller högre. Hos dessa pediatrika patienter med cHL var ORR bedömt vid BICR enligt IWG-kriterier 2007 54,5 % med 1 patient (4,5 %) med komplett svar och 11 patienter (50,0 %) med partiellt svar, och ORR bedömt enligt Lugano-kriterier 2014 63,6 % med 4 patienter (18,2 %) med komplett svar och 10 patienter (45,5 %) med partiellt svar. Data från kliniska studier på ungdomar med melanom är mycket begränsade och extrapolering av data från vuxna har använts för att fastställa effekten. Av de 5 ungdomarna med avancerat melanom som behandlades i KEYNOTE-051 hade ingen patient komplett eller partiellt svar och 1 patient hade en stabil sjukdom.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för pembrolizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av Hodgkins lymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för pembrolizumab studerades hos 2 993 patienter med metastaserat eller inoperabelt melanom, NSCLC eller cancer, som fick doser i intervallet 1-10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka, 2 till 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka.

### Absorption

Pembrolizumab administreras intravenöst och är därför omedelbart och fullständigt biotillgängligt.

### Distribution

I överensstämmelse med begränsad extravaskulär distribution är distributionsvolymen vid steady-state liten (~6,0 liter; CV: 20 %). Som förväntas för en antikropp binder pembrolizumab inte specifikt till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pembrolizumab kataboliseras via icke-specifika vägar. Metabolism bidrar inte till eliminering av läkemedlet.

### Eliminering

Clearance för pembrolizumab är ca 23 % lägre (geometriskt medelvärde, 195 ml/dag [CV %: 40 %]) när maximalt utbyte uppnåtts vid steady-state jämfört med första dosen (252 ml/dag [CV %: 37 %]). Minskningen av clearance med tiden anses inte vara kliniskt betydelsefull. Det geometriska medelvärdet (CV %) för den terminala halveringstiden är 22 dagar (32 %) vid steady-state.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för pembrolizumab uttryckt som maximal koncentration ( $C_{max}$ ) eller area under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökade dosproportionellt inom det effektiva dosintervallet. Koncentrationerna vid steady-state av pembrolizumab uppnåddes efter 16 veckors upprepade dosering var 3:e vecka och den systemiska ackumuleringen var 2,1-faldig. Medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady-state ( $C_{min}$ ) var cirka 22 µg/ml vid doseringsregimen 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 29 µg/ml vid doseringsregimen 200 mg var 3:e vecka. Median area under koncentration-tidkurvan vid steady-state över 3 veckor ( $AUC_{0-3\text{veckor}}$ ) var 794 µg•dag/ml vid dosen 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 1 053 µg•dag/ml vid dosen 200 mg var 3:e vecka.

Efter administrering av 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka hos patienter med cHL var observerad median  $C_{min}$  vid steady-state upp till 40 % högre än för andra tumörtyper som behandlades med samma dosering. Däremot är intervallet för dalkoncentrationer liknande. Det finns inga märkbara skillnader i median  $C_{max}$  mellan cHL och andra tumörtyper. Baserat på tillgänglig säkerhetsdata för cHL och andra tumörtyper är dessa skillnader inte kliniskt betydelsefulla.

### Särskilda populationer

Olika kovariaters påverkan på farmakokinetiken för pembrolizumab bedömdes i populationsfarmakokinetiska analyser. Följande faktorer hade ingen kliniskt viktig effekt på clearance av pembrolizumab: ålder (intervall: 15-94 år), kön, etnisk tillhörighet, lätt eller måttlig

njurfunktionsnedsättning, lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning och tumörbörda. Förhållandet mellan kroppsvikt och clearance stödjer användning av antingen fast dosering eller dosering baserad på kroppsvikt för att ge lämplig och likartad exponering. Exponeringen av pembrolizumab vid viktbaserad dosering om 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos pediatrika patienter ( $\geq 3$  till 17 år) är jämförbara med de hos vuxna vid samma dosering.

#### Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance av pembrolizumab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt viktiga skillnader i clearance av pembrolizumab påvisades mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Pembrolizumab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av pembrolizumab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (definierat i enlighet med US National Cancer Institute's kriterier för leverdysfunktion) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Inga kliniskt viktiga skillnader i clearance av pembrolizumab påvisades mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Pembrolizumab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Säkerheten för pembrolizumab utvärderades i en 1-månads och en 6-månaders allmäntoxicitetsstudie på Cynomolgusapor som fick intravenöst administrerade doser på 6, 40 eller 200 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan i 1-månadsstudien och en gång varannan vecka i 6-månadersstudien, följt av en 4-månaders behandlingsfri period. Inga fynd av toxikologisk betydelse observerades och nivån där inga biverkningar observerades (NOAEL) var i båda studierna  $\geq 200$  mg/kg kroppsvikt vilket producerade exponeringsmultiplar på 19 och 94 gånger exponeringen i människa vid doserna 10 mg/kg kroppsvikt respektive 2 mg/kg kroppsvikt. Exponeringsmultipeln mellan NOAEL och en human dos på 200 mg var 74.

Inga reproduktionstoxikologiska djurstudier har utförts med pembrolizumab. PD-1/PD-L1-signalvägen tros vara involverad i att upprätthålla immuntoleransen för fostret under graviditeten. I experimentella murina djurmodeller har blockering av PD-L1-signalering visats störa toleransen för fostret och resultera i ökad fosterförlust.

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med pembrolizumab. I 1-månads och 6-månaders allmäntoxicitetsstudier på apor noterades ingen påverkan på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan; dock var många djur i dessa studier inte könsmogna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-histidin  
L-histidin-hydrokloridmonohydrat  
Sackaros  
Polysorbat 80 (E 433)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som

nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år.

#### Efter förberedelse av infusion

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter spädning. Den utspädda lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2 °C–8 °C. Denna 96 timmarsförvaring kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25 °C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska av genomskinligt typ 1-glas med grå klorobutylpropp eller bromobutylpropp och aluminiumförsegling med mörkblått snäpplock, innehållande 100 mg pembrolizumab.

En kartong innehåller en injektionsflaska.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Förberedelse och administrering av infusionen

- Skaka inte injektionsflaskan.
- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (vid högst 25 °C).
- Före spädning kan injektionsflaskan med lösning tas ut ur kylskåpet och förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i upp till 24 timmar.
- Parenterala läkemedel ska kontrolleras noga med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till svagt gul lösning. Kasta injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- Dra upp den volym som krävs upp till 4 ml (100 mg) koncentrat och överför till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration mellan 1 och 10 mg/ml. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av 0,25 ml (totalt innehåll per injektionsflaska är 4,25 ml) för att säkerställa att 4 ml av koncentratet erhålls. Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända påsen.
- Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter spädning. Den utspädda lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2 °C–8 °C. Denna 96 timmarsförvaring kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25 °C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning. Genomskinliga till vita proteinhaltiga partiklar kan ses i den utspädda lösningen. Administrera infusionslösningen intravenöst under 30 minuter med användning av ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 till 5 µm inbyggt eller monterat filter.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma infusionsaggregat.
- KEYTRUDA är endast för engångsbruk. Kasta allt oanvänt läkemedel som eventuellt blivit kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1024/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 juli 2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 24 mars 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR  
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER  
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG  
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av KEYTRUDA i varje medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehållet av och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka medvetenheten hos patienter och/eller deras vårdgivare avseende tecken och symtom som är viktiga för tidig upptäckt/identifiering av möjliga immunmedierade biverkningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsland där KEYTRUDA marknadsförs, se till att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda KEYTRUDA har tillgång till/ erhåller informationsmaterial till patienten.

**Informationsmaterial till patienten** ska innehålla:

- Patientkort

Patientkortet ska innehålla:

- Beskrivning av de viktigaste symtomen på immunmedierade biverkningar och vikten av att meddela sin behandlande läkare omedelbart om symtom uppstår
- Vikten av att inte själv försöka behandla eventuella symtom utan att först rådfråga sjukvårdspersonal
- Vikten av att alltid bära med sig patientkortet och att visa upp det vid alla besök hos annan hälso- och sjukvårdspersonal än förskrivaren (t ex akutsjukvårdspersonal).

Kortet påminner patienter om viktiga symtom som måste rapporteras omedelbart till läkare/sjuksköterska. Det innehåller också uppmaningar att föra in kontaktuppgifter för den behandlande läkaren och att uppmärksamma andra läkare att patienten behandlas med KEYTRUDA.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
1. Effektstudie efter godkännandet (PAES, Post-authorisation efficacy study): Innehavare av marknadsföringstillståndet ska skicka in slutrapporten för studie P204: En fas III, randomiserad, öppen studie för att jämföra Pembrolizumab med Brentuximab Vedotin hos patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom – final studierapport	4Q 2025
2. Värdet av biomarkörer för att förutsäga effekten av pembrolizumab bör undersökas ytterligare, särskilt:  Det bör utredas om andra biomarkörer, utöver Immunohistokemi (Immunohistochemistry; IHC) verifierat PD-L1 uttryck (t ex PD-L2, RNA signature, etc.), kan förutsäga behandlingssvar av pembrolizumab utifrån den tilläggsinformation som finns tillgängliga med avseende på uttrycksmönstret av PD-L1 i den befintliga studien av adjuvant behandling av resektat stadium II melanom (KN176): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyser av genom med hel exomsekvensering och/eller RNA sekvensering (t ex Nanostring RNA signature)</li> <li>• Studera IHC färgning för PD-L2</li> <li>• Ta fram data för RNA och proteomisk profilering av serum</li> </ul>	4Q 2024
3. Effektstudie efter godkännandet (PAES, Post-authorisation efficacy study): Innehavare av marknadsföringstillståndet ska skicka in slutrapporten för RFS/DMFS och OS för studie KN054: En fas III, klinisk studie av pembrolizumab (MK-3475) hos patienter med komplett resektion av högrisk stadium III melanom – final studierapport	4Q 2027
4. Effektstudie efter godkännandet (PAES, Post-authorisation efficacy study): för att ytterligare karakterisera effekten av Keytruda hos patienter med MSI-H/dMMR med ventrikel-, gallvägs- och tunntarmscancer, ska innehavaren av marknadsföringstillståndet skicka in resultat inkluderande ORR data från kohort K och L i studien KEYNOTE-158, en fas 2 studie som utvärderar pembrolizumab (MK-3475) hos patienter som tidigare behandlats för avancerade solida tumörer.	1Q 2025
5. Effektstudie efter godkännandet (PAES, Post-authorisation efficacy study): För att ytterligare karakterisera effekten av pembrolizumab som adjuvant behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med melanom i stadium IIB eller IIC ska innehavaren av marknadsföringstillståndet skicka in interimanalys för OS enligt protokollet för studie KN716: En fas 3 klinisk studie av pembrolizumab (MK-3475) hos patienter med komplett resektion av högrisk stadium II melanom – klinisk studierapport	4Q 2028
6. Effektstudie efter godkännandet (PAES, Post-authorisation efficacy study): För att ytterligare karakterisera effekten av Keytruda som adjuvant behandling av vuxna med icke-småcellig lungcancer med hög risk för recidiv ska innehavaren av marknadsföringstillståndet skicka in final analys av OS för studie KN091. Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska skicka in uppdaterad data gällande behandling efter sjukdomsprogression och särskilt kring upptag och aktivitet av anti-PD(L)1 hos patienter som tidigare behandlats med adjuvant pembrolizumab – final studierapport.	3Q 2026

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska om 4 ml innehåller 100 mg pembrolizumab. Varje ml koncentrat innehåller 25 mg pembrolizumab.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidin-hydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning efter spädning.  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Skaka ej.

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Utspädd lösning kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 96 timmar.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning pembrolizumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du bär med dig patientkortet under behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad KEYTRUDA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får KEYTRUDA
3. Hur du får KEYTRUDA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KEYTRUDA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad KEYTRUDA är och vad det används för**

KEYTRUDA innehåller den aktiva substansen pembrolizumab, som är en monoklonal antikropp. KEYTRUDA verkar genom att hjälpa ditt immunförsvar bekämpa din cancer.

KEYTRUDA används till vuxna för att behandla:

- en typ av hudcancer som kallas melanom
- en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer
- en typ av cancer som kallas klassiskt Hodgkins lymfom
- en typ av cancer som kallas urinblåsecancer (urotelial cancer)
- en typ av cancer som kallas skivepitelcancer i huvud och hals
- en typ av cancer som kallas njurcellscancer
- en typ av cancer som är fastställd att ha hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller ha defekt ”mismatch repair” (dMMR) i tjocktarmen eller ändtarmen (kallas tjocktarms- eller ändtarmscancer), livmodern (kallas endometrieccancer), magsäcken (kallas ventrikelcancer), tunntarmen (kallas tunntarmscancer), eller gallgång eller gallblåsa (kallas gallvägscancer)
- en typ av cancer som kallas matstrupscancer (esofaguscancer)
- en typ av bröstcancer som kallas trippelnegativ bröstcancer
- en typ av cancer i livmodern som kallas endometrieccancer
- en typ av cancer som kallas livmoderhalscancer
- en typ av magcancer som kallas adenokarcinom i magsäcken eller övergången mellan matstrupe och magsäck (gastroesofageala övergången)
- en typ av cancer i gallgångarna eller gallblåsan som kallas gallvägscancer.

KEYTRUDA används till barn och ungdomar:

- från 3 års ålder för att behandla en typ av cancer som kallas klassiskt Hodgkins lymfom
- från 12 års ålder för att behandla en typ av cancer som kallas melanom.

KEYTRUDA ges till personer vars cancer har spridit sig eller inte kan opereras bort.

KEYTRUDA ges till personer efter att deras melanom, icke-småcelliga lungcancer eller njurcellscancer avlägsnats med hjälp av kirurgi för att förhindra att canceren kommer tillbaka (tilläggsbehandling, så kallad adjuvant behandling).

KEYTRUDA ges till personer före operation (tilläggsbehandling, så kallad neoadjuvant behandling) för att behandla icke-småcellig lungcancer eller tripelnegativ bröstcancer, och sen fortsätter KEYTRUDA ges efter operationen (tilläggsbehandling, så kallad adjuvant behandling) för att förhindra att canceren kommer tillbaka.

KEYTRUDA kan ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du också läser bipacksedlarna för dessa andra läkemedel. Fråga din läkare om du har några frågor gällande dessa läkemedel.

## 2. Vad du behöver veta innan du får KEYTRUDA

### Du ska inte få KEYTRUDA

- om du är allergisk mot pembrolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 ”Förpackningens innehåll och övriga upplysningar”). Tala med din läkare om du är osäker.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får KEYTRUDA.

Innan du får KEYTRUDA ska du tala om för läkaren om du:

- har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)
- har lunginflammation (pneumoni eller pneumoni)
- tidigare har behandlats med ipilimumab, ett annat läkemedel för behandling av melanom, och upplevt allvarliga biverkningar på grund av detta läkemedel
- haft en allergisk reaktion mot andra monoklonala antikroppsbehandlingar
- har eller har haft en kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- har humant immunbristvirus (hiv)-infektion eller förvärvat immunbristsyndrom (AIDS)
- har leverskada
- har njurskada
- har genomgått en organtransplantation eller en benmärgstransplantation (stamcellstransplantation) där donerade (allogena) stamceller använts.

När du får KEYTRUDA, kan du få vissa allvarliga biverkningar. Dessa biverkningar kan ibland vara livshotande och kan leda till död. Dessa biverkningar kan förekomma när som helst under behandlingen och till och med efter att behandlingen har avslutats. Du kan få mer än en biverkning på samma gång.

Om du får något av följande tillstånd ska du omedelbart kontakta eller uppsöka läkare. Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att förhindra allvarliga komplikationer och minska symtomen. Din läkare kan senarelägga nästa dos av KEYTRUDA eller avbryta behandlingen med KEYTRUDA.

- inflammation i lungorna som kan innefatta andnöd, smärta i bröstet eller hosta
- inflammation i tarmarna som kan innefatta diarré eller tätare tarmtömningar än normalt, svart, tjärliknande, klibbig avföring eller avföring med blod eller slem, kraftig magsmärta eller ömmande mage, illamående, kräkning
- inflammation i levern som kan innefatta illamående eller kräkning, minskad aptit, smärta på höger sida av magen, gulfärgad hud eller gula ögonvitor, mörk urin eller en större benägenhet att få blödningar eller blåmärken än normalt
- inflammation i njurarna som kan innefatta förändringar i mängden eller färgen på din urin
- inflammation i hormonkörtlar (särskilt sköldkörteln, hypofysen och binjurarna) som kan innefatta hjärtklappning, viktminskning, ökad svettning, viktökning, håravfall, köldkänsla, förstoppning, djupare röst, muskelvärk, yrsel eller svimning, huvudvärk som inte försvinner eller ovanlig huvudvärk
- typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet som produceras på grund av diabetessjukdomen), symtom kan innefatta ökad aptit eller större törst än vanligt, behov av att kissa oftare eller viktminskning, trötthetskänsla eller sjukdomskänsla, ont i magen, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig dåsigthet, en andedräkt som doftar sött, en söt eller metallisk

- smak i munnen eller ovanlig lukt från urin eller svett
- ögoninflammation som kan innefatta synförändringar
- muskelinflammation som kan innefatta muskelsmärta eller svaghet
- inflammation i hjärtmuskeln som kan innefatta andnöd, oregelbundna hjärtslag, känsla av trötthet eller smärta i bröstet
- inflammation i bukspottkörteln som kan innefatta buksmärta, illamående och kräkning
- inflammation i huden som kan innefatta hudutslag, klåda, hudblåsor, fjällande hud eller sår och/eller sår i munnen eller på insidan av näsan, halsen eller kring könsorganen
- en rubbning i immunförsvaret som kan påverka lungorna, huden, ögonen och/eller lymfkörtlarna (sarkoidos)
- hjärninflammation som kan ge symtom som förvirring, feber, problem med minnet eller krampanfall (encefalit)
- smärta, domningar, stickningar eller svaghet i armar eller ben, problem med urinblåsa och tarm inklusive tätare urinrängningar, urininkontinens, svårigheter att urinera och förstoppning (myelit)
- inflammation och ärrbildning i gallgångarna, vilket kan inkludera smärta i övre högra delen av magen, svullnad av levern eller mjälten, trötthet, klåda eller guldfärgning av huden eller ögonvitorna (skleroserande kolangit)
- inflammation i magsäcken (magkatarr)
- nedsatt funktion av bisköldkörteln, vilket kan inkludera muskeltkramp eller spasmer, trötthet och svaghet (hypoparatyreos)
- infusionsreaktioner som kan innefatta andnöd, klåda eller utslag, yrsel eller feber.

**Komplikationer, inklusive graft-versus-host-disease (GVHD), hos personer med transplanterad benmärg (stamceller) där donerade (allogena) stamceller används.** Dessa komplikationer kan vara svåra och leda till döden. De kan uppstå om du tidigare genomgått denna typ av transplantation eller om du genomgår en i framtiden. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom som kan innefatta hudutslag, inflammation i levern, buksmärta eller diarré.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte KEYTRUDA till barn under 18 års ålder, förutom till barn:

- med klassiskt Hodgkins lymfom från 3 års ålder
- med melanom från 12 års ålder.

### **Andra läkemedel och KEYTRUDA**

Tala om för läkaren

- om du tar andra läkemedel som kan försvaga immunsystemet. Exempel på sådana är kortikosteroider, såsom prednison. Dessa läkemedel kan påverka effekten av KEYTRUDA. Dock kan din läkare, efter att du behandlats med KEYTRUDA, ge dig kortikosteroider för att minska de biverkningar som du kan få med KEYTRUDA. Du kan också få kortikosteroider innan du får KEYTRUDA i kombination med kemoterapi, för att förebygga och/eller behandla illamående, kräkningar och andra biverkningar orsakade av kemoterapi.
- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet**

- Du får inte använda KEYTRUDA om du är gravid om din läkare inte uttryckligen rekommenderar det.
- Tala om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- KEYTRUDA kan orsaka fosterskada eller fosterdöd.
- Om du är kvinna och i fertil ålder, måste du använda en effektiv preventivmetod under behandling med KEYTRUDA och i minst 4 månader efter din sista dos.

### **Amning**

- Tala om för läkaren om du ammar.
- Amma inte under behandlingen med KEYTRUDA.
- Det är inte känt om KEYTRUDA passerar över i bröstmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

KEYTRUDA har en mindre påverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Trötthet, yrsel eller kraftlöshet är möjliga biverkningar av KEYTRUDA. Kör inte bil eller använd maskiner efter att du har fått KEYTRUDA om du inte är säker på att du mår bra.

### **3. Hur du får KEYTRUDA**

Du kommer att få KEYTRUDA på sjukhuset eller öppenvårdsmottagningen under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla cancer.

- Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA till vuxna är antingen 200 mg var 3:e vecka eller 400 mg var 6:e vecka.
- Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA till barn och ungdomar, från 3 år med klassiskt Hodgkins lymfom och ungdomar från 12 års ålder med melanom, är 2 mg/kg kroppsvikt (upp till en maximal dos på 200 mg) var 3:e vecka.
- Läkaren kommer att ge dig KEYTRUDA som en infusion i en ven (intravenös) under cirka 30 minuter.
- Läkaren beslutar hur många behandlingar du behöver.

#### **Om du missar ett besök då du skulle ha fått KEYTRUDA**

- Kontakta läkaren omedelbart för att få en ny besökstid.
- Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av det här läkemedlet.

#### **Om du slutar att få KEYTRUDA**

Behandlingsstopp kan innebära att läkemedlets verkan upphör. Sluta inte behandlingen med KEYTRUDA om du inte har diskuterat det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om din behandling, kontakta läkare.

Du hittar också denna information i det patientkort som du fått av din läkare. Det är viktigt att du sparar detta patientkort och visar det för din partner eller vårdgivare.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du behandlas med KEYTRUDA kan du få vissa allvarliga biverkningar. Se avsnitt 2.

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart pembrolizumab:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- minskat antal röda blodkroppar
- sänkt sköldkörtelaktivitet
- minskade hungerkänslor
- huvudvärk
- andnöd, hosta
- diarré, magsmärta, illamående, kräkningar, förstoppning
- klåda, hudutslag
- smärta i muskler och ben, ledvärk
- trötthetskänsla, onormal trötthet eller svaghet, svullnad, feber

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- infektion i lungorna
- minskat antal blodplättar (större benägenhet att få blåmärken eller blödningar), minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler, lymfocyter)

- reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet
- överaktiv sköldkörtel, värmevallningar
- sänkta nivåer av natrium, kalium eller kalcium i blodet
- sömnproblem
- yrsel, inflammation i nerverna vilket kan orsaka domningar, svaghetskänsla, stickande eller brännande smärta i armar och ben, brist på energi, förändrat smaksinne
- torra ögon
- onormal hjärtrytm
- högt blodtryck
- inflammation i lungorna
- inflammation i tarmarna, muntorrhet
- inflammation i levern
- röda upphöjda hudutslag, ibland med blåsor, inflammation i huden, fläckvis förlust av hudpigment, torr kliande hud, håravfall, akneliknande hudproblem
- muskelsmärta, -värk eller -ömhet, smärta i armar eller ben, ledvärk med svullnad
- influensaliknande sjukdom, frossa
- ökade nivåer av leverenzym i blodet, ökad nivå av kalcium i blodet, onormalt njurfunktionsprov

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- minskat antal vita blodkroppar (leukocyter), inflammationssvar mot blodplättar, ett ökat antal vita blodkroppar (eosinofiler)
- en rubbning i immunförsvaret som kan påverka lungorna, huden, ögonen och/eller lymfkörtlarna (sarkoidos)
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna, inflammation i hypofysen (en körtel) belägen på undersidan av hjärnan, inflammation i sköldkörteln
- typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet)
- ett tillstånd där musklerna blir svaga och lätt blir trötta, krampanfall
- ögoninflammation, smärta-, irritation-, klåda- eller rodnad i ögonen, obehaglig ljuskänslighet, fläckar i synfältet
- inflammation i hjärtmuskeln vilket kan ge symtom som andnöd, oregelbundna hjärtslag, känsla av trötthet eller smärta i bröstet, ansamling av vätska runt hjärtat, inflammation i hjärtsäcken
- inflammation i bukspottkörteln, inflammation i magsäcken, sår som bildas på insidan av magsäcken eller i den övre delen av tunntarmen
- förtjockad, ibland fjällande hudtillväxt, små hudknölar, bulor eller sår, förändrad hårfärg
- inflammation i senskidan (den hinna som omger sensorer)
- inflammation i njurarna
- ökad nivå av amylas (ett enzym som bryter ner stärkelse)

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- ett tillstånd som kallas hemofagocyterande lymfocytos som innebär att immunsystemet tillverkar för många histiocyter och lymfocyter (infektionsbekämpande celler) som kan orsaka olika symtom, inflammationssvar mot röda blodkroppar, svaghetskänsla, svimningskänsla, andnöd eller om din hud ser blek ut (tecken på låg nivå av röda blodkroppar, möjligen på grund av en typ av anemi som kallas erytroblastopeni)
- nedsatt funktion av bisköldkörteln. Symtom kan omfatta muskelkramper eller spasmer, trötthet och svaghet
- tillfällig inflammation i nerver som orsakar smärta, svaghet och förlamning i armar och ben (Guillain-Barrés syndrom), hjärninflammation vilket kan ge symtom som förvirring, feber, problem med minnet eller krampanfall (encefalit), smärta, domningar, stickningar eller svaghet i armar eller ben, problem med urinblåsa och tarm inklusive tätare urinträngningar, urininkontinens, svårigheter att urinera och förstoppning (myelit), svullnad av synnerven som kan orsaka synbortfall i ett eller båda ögonen, smärta vid ögonrörelser och/eller förlorat färgseende (optisk neurit), hjärnhinneinflammation, vilket kan ge symtom som nackstelhet, huvudvärk, feber, ljuskänsliga ögon, illamående eller kräkningar (meningit)
- inflammation i blodkärlen
- hål i tunntarmen

- inflammation i gallgångarna
- klåda, hudblåsor, fjällande hud eller sår och/eller sår i munnen eller på insidan av näsan, halsen eller kring könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys), ömmande röda knölar under huden
- sjukdom där immunsystemet angriper körtlarna som producerar fukt till kroppen, t.ex. tårar och saliv (Sjögrens syndrom)
- inflammation i urinblåsan, vilket kan visa sig som frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- minskat antal röda blodkroppar, minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler), minskat antal blodplättar (större benägenhet att få blåmärken eller blödningar)
- minskad aktivitet i sköldkörteln
- sänkt nivå av kalium i blodet, minskade hungerkänslor
- sömnproblem
- inflammation i nerverna som orsakar domningar, svaghetskänsla, stickande eller brännande smärta i armar och ben, huvudvärk
- andnöd, hosta
- diarré, kräkningar, illamående, magsmärta, förstoppning
- håravfall, klåda, hudutslag
- smärta i muskler och ben, ledvärk
- känsla av trötthet, onormal trötthet eller svaghet, feber
- ökade nivåer i blodet av ett leverenzym som heter alaninaminotransferas (ALAT), ökade nivåer i blodet av ett leverenzym som heter aspartataminotransferas (ASAT)

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- infektion i lungorna
- minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler) tillsammans med feber, minskat antal vita blodkroppar (leukocyter, lymfocyter)
- reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna, inflammation i sköldkörteln, överaktivitet i sköldkörteln
- sänkta nivåer av natrium eller kalcium i blodet
- yrsel, förändrat smaksinne, brist på energi
- torra ögon
- onormal hjärtrytm
- högt blodtryck
- inflammation i lungorna
- inflammation i tarmarna, inflammation i magsäcken, muntorrhet
- inflammation i levern
- röda upphöjda hudutslag, ibland med blåsor, inflammation i huden, akneliknande hudproblem, torr kliande hud
- muskelsmärta, -värk eller -ömhet, smärta i armar eller ben, ledvärk med svullnad
- akut njurskada
- svullnad, influensaliknande sjukdom, frossa
- ökad nivå av bilirubin i blodet, ökad nivå i blodet av leverenzymet alkaliskt fosfatas, onormalt njurfunktionsprov, ökad nivå av kalcium i blodet

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- ökat antal vita blodkroppar (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen (en körtel) belägen på undersidan av hjärnan
- typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet)
- hjärninflammation som kan ge symptom som förvirring, feber, problem med minnet eller krampanfall (encefalit), krampanfall

- inflammation i hjärtmuskeln vilket kan ge symtom som andnöd, oregelbundna hjärtslag, känsla av trötthet eller smärta i bröstet, ansamling av vätska runt hjärtat, inflammation i hjärtsäcken
- inflammation i blodkärlen
- inflammation i bukspottskörteln, sår som bildas på insidan av magsäcken eller i den övre delen av tunntarmen
- förtjockad, ibland fjällande hudtillväxt, fläckar av hud som förlorat färg, små hudknölar, bulor eller sår
- inflammation i senskidan (den hinna som omger senor)
- inflammation i njurarna, inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan omfatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken
- ökad nivå av amylas (ett enzym som bryter ner stärkelse)

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- inflammations svar mot röda blodkroppar eller blodplättar
- en rubbning i immunförsvaret som kan påverka lungorna, huden, ögonen och/eller lymfkörtlarna (sarkoidos)
- nedsatt funktion av bisköldkörteln. Symtom kan omfatta muskeltkramp eller spasmer, trötthet och svaghet
- ett tillstånd där musklerna blir svaga och lätt blir trötta, tillfällig inflammation i nerver som orsakar smärta, svaghet och förlamning i armar och ben (Guillain-Barrés syndrom), svullnad av synnerven som kan orsaka synbortfall i ett eller båda ögonen, smärta vid ögonrörelser och/eller förlorat färgseende (optisk neurit)
- ögoninflammation, smärta-, irritation-, klåda- eller rodnad i ögonen, obehaglig ljuskänslighet, fläckar i synfältet
- hål i tunntarmen
- inflammation i gallgångarna
- klåda, hudblåsor, fjällande hud eller sår och/eller sår i munnen eller på insidan av näsan, halsen eller kring könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom), ömmande röda knölar under huden, förändrad hårfärg
- sjukdom där immunsystemet angriper körtlarna som producerar fukt till kroppen, t.ex. tårar och saliv (Sjögrens syndrom)

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib:

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- urinvägsinfektion (ökad frekvens av urinering och smärta vid urinering)
- minskat antal röda blodkroppar
- minskad aktivitet i sköldkörteln
- minskade hungerkänslor
- huvudvärk, förändrat smaksinne
- högt blodtryck
- andnöd, hosta
- diarré, magsmärta, illamående, kräkningar, förstoppning
- hudutslag, klåda
- ledvärk, smärta i muskler och ben, muskelsmärta, -värk eller -ömheter, smärta i armar och ben
- trötthetskänsla, onormal trötthet eller svaghet, svullnad, feber
- ökade nivåer av lipas (ett enzym som bryter ner fett i kroppen), ökade nivåer av leverenzym i blodet, onormalt njurfunktionsprov

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- infektion i lungorna
- minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler, lymfocyter, leukocyter), minskat antal blodplättar (större benägenhet att få blåmärken eller blödningar)
- reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna, överaktiv sköldkörtel,



- inflammation i sköldkörteln
- sänkta nivåer av natrium, kalium eller kalcium i blodet
- sömnproblem
- yrsel, inflammation i nerverna vilket kan orsaka domningar, svaghetskänsla, stickande eller brännande smärta i armar och ben, brist på energi
- torra ögon
- onormal hjärtrytm
- inflammation i lungorna
- inflammation i tarmarna, inflammation i bukspottkörteln, inflammation i magsäcken, muntorrhet
- inflammation i levern
- röda upphöjda hudutslag, ibland med blåsor, inflammation i huden, torr hud, akneliknande hudproblem, hårfall
- ledvärk med svullnad
- inflammation i njurarna
- influensaliknande sjukdom, frossa
- ökade nivåer av amylas (ett enzym som bryter ner stärkelse i kroppen), ökad nivå av bilirubin i blodet, ökade blodnivåer av ett leverenzym som heter alkaliskt fosfatas, ökad nivå av kalcium i blodet

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- ökat antal vita blodkroppar (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen (en körtel som sitter på undersidan av hjärnan)
- typ 1-diabetes, inklusive diabetisk ketoacidosis (syra i blodet)
- ett tillstånd där musklerna blir svaga och lätt blir trötta, hjärninflammation som kan ge symtom som förvirring, feber, problem med minnet eller krampanfall (encefalit)
- ögoninflammation, smärta, irritation, klåda eller rodnad i ögonen, obehaglig ljuskänslighet, fläckar i synfältet
- inflammation i hjärtmuskeln vilket kan ge symtom som andnöd, oregelbundna hjärtslag, känsla av trötthet eller smärta i bröstet, ansamling av vätska runt hjärtat
- inflammation i blodkärl
- sår som bildas på insidan av magsäcken eller i den övre delen av tunntarmen
- torr, kliande hud, förtjockad, ibland fjällande hudtillväxt, fläckar av hud som förlorat färg, små hudknölar, bulor eller sår, förändrad hårfärg
- inflammation i senskidan (den hinna som omger senor)

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- nedsatt funktion av bisköldkörteln. Symtom kan omfatta muskeltkramp eller spasmer, trötthet och svaghet
- svullnad av synnerven som kan orsaka synbortfall i ett eller båda ögonen, smärta vid ögonrörelser och/eller förlorat färgseende (optisk neurit)
- hål i tunntarmen
- klåda, hudblåsor, fjällande hud eller sår och/eller sår i munnen eller på insidan av näsan, halsen eller kring könsorganen (toxisk epidermal nekrolys eller Stevens-Johnsons syndrom)
- sjukdom där immunsystemet angriper körtlarna som producerar fukt till kroppen, t.ex. tårar och saliv (Sjögrens syndrom)
- inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan omfatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt [via det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur KEYTRUDA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter spädning. Den utspädda lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2 °C–8 °C. Denna 96 timmarsförvaring kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25 °C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning.

Spara inte någon överbliven infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pembrolizumab.

En injektionsflaska om 4 ml innehåller 100 mg pembrolizumab.

Varje ml koncentrat innehåller 25 mg pembrolizumab.

Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidin-hydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KEYTRUDA är en klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till svagt gul lösning, pH 5,2–5,8.

Tillhandahålls i kartonger innehållande en injektionsflaska av glas.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

### Tillverkare

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Frankrike**

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

**Irland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.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

**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

**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

**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 (0)77 570 04 88  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Förberedelse och administrering av infusionen

- Skaka inte injektionsflaskan.
- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (vid högst 25 °C).
- Före spädning kan injektionsflaskan med lösning tas ut ur kylskåpet och förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i upp till 24 timmar.
- Parenterala läkemedel ska kontrolleras noga med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till svagt gul lösning. Kasta injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- Dra upp den volym som krävs upp till 4 ml (100 mg) koncentrat och överför till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration mellan 1 och 10 mg/ml. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av 0,25 ml (totalt innehåll per injektionsflaska är 4,25 ml) för att säkerställa att 4 ml av koncentratet erhålls. Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända påsen.
- Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter spädning. Den utspädda lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2 °C–8 °C. Denna 96 timmarsförvaring kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25 °C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning. Genomskinliga till vita proteinhaltiga partiklar kan ses i den utspädda lösningen. Administrera infusionslösningen intravenöst under 30 minuter med användning av ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 till 5 µm inbyggt eller monterat filter.
- Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma infusionsaggregat.
- KEYTRUDA är endast avsett för engångsbruk. Kasta allt oanvänt läkemedel som eventuellt blivit kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.