

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KEYTRUDA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg pembrolitsumabia.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg pembrolitsumabia.

Pembrolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen PD-1:n (programmed death-1) vasta-aine (IgG4/kappa-isotyypin, jossa on stabiloiva sekvenssin muutos Fc-osassa). Pembrolitsumabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-soluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, pH 5,2–5,8.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melanooma

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu aikuisille edenneen (leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen) melanooman hoitoon.

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu imusolmukkeisiin edenneen, levinneisyysasteen III melanooman liitännäishoitoon aikuisille, joille on tehty täydellinen poistoleikkaus (ks. kohta 5.1).

Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS (tumour proportion score) on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

KEYTRUDA yhdistelmänä pemetreksedin ja platinasolunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu metastasoituneen, ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimissa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

KEYTRUDA yhdistelmänä karboplatiinin ja joko paklitakselin tai nab-paklitakselin kanssa on tarkoitettu metastasoituneen, levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille.

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS on ≥ 1 % ja jotka ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa. KEYTRUDA-hoidon aloittamisen edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet täsmähoitoa.

Klassinen Hodgkinin lymfooma

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuisten ja vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on relapsoitunut tai refraktorinen klassinen Hodgkinin lymfooma ja joilla

autologinen kantasolujen siirto on epäonnistunut tai jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa ja joille autologista kantasolujen siirtoa ei voida tehdä.

Uroteelikarsinooma

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 5.1).

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon aikuisille, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa ja joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä (Combined Positive Score) on ≥ 10 (ks. kohta 5.1).

Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma

KEYTRUDA monoterapiana tai yhdistelmänä platinaa ja 5-fluorourasiilia (5-FU) sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu pään ja kaulan alueen metastasoituneen tai leikkaukseen soveltumattoman uusiutuneen levyepiteelikarsinooman ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on ≥ 1 (ks. kohta 5.1).

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu pään ja kaulan alueen uusiutuneen tai metastasoituneen levyepiteelikarsinooman hoitoon aikuisille, joilla kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS on ≥ 50 % ja joilla tauti on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Munuaissolukarsinooma

KEYTRUDA yhdistelmänä aksitinibin kanssa on tarkoitettu pitkälle edenneen munuaissolukarsinooman ensilinjan hoitoon aikuisille (ks. kohta 5.1).

Kolorektaalisyöpä

KEYTRUDA monoterapiana on tarkoitettu aikuisille sellaisen metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitoon, johon liittyy mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H) tai puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (dMMR).

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

PD-L1-määritys ei-pienisoluista keuhkosityöpää, uroteelikarsinoomaa tai pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla

Jos KEYTRUDA-valmistetta käytetään monoterapiana, on suositeltavaa määrittää PD-L1:n ilmentyminen kasvaimissa validoidulla testillä ei-pienisoluista keuhkosityöpää tai aiemmin hoitamattomaa uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden valitsemiseksi (ks. kohdat 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavat potilaat valitaan saamaan KEYTRUDA-valmistetta monoterapiana tai yhdessä platinaa ja 5-fluorourasiilia (5-FU) sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa sen perusteella, todetaanko heillä validoidulla testillä varmistettu PD-L1-ligandin ilmentyminen (ks. kohdat 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

MSI-H/dMMR-määritys kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla

Jos KEYTRUDA-valmistetta käytetään monoterapiana, on suositeltavaa määrittää mikrosatelliitti-instabiliteetin ja DNA:n kahdentumisvirheiden puutteellisen korjausmekanismin ilmentyminen kasvaimissa validoidulla testillä kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden valitsemiseksi (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Annostus

Suosittu KEYTRUDA-annos monoterapiana aikuisilla on joko 200 mg kolmen viikon välein tai 400 mg kuuden viikon välein annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon.

Suosittu KEYTRUDA-annos monoterapiana vähintään 3-vuotiailla, klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla on 2 mg/kg (enintään 200 mg) kolmen viikon välein annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon.

Suosittelun KEYTRUDA-annos osana yhdistelmähoitoa aikuisilla on 200 mg kolmen viikon välein annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon.

KEYTRUDA-hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Epätavallisia vasteita on havaittu (kasvaimen ohimenevää kasvua alkuvaiheessa tai pieniä uusia leesioita ensimmäisten kuukausien aikana, minkä jälkeen kasvain alkaa pienentyä). Jos potilaan kliininen tila on vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaitaan, suositellaan hoidon jatkamista, kunnes taudin eteneminen on varmistunut.

Melanooman liitännäishoidossa KEYTRUDA-valmistetta annetaan sairauden uusiutumiseen asti tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään vuoden ajan.

Annostuksen lykkääminen tai lopettaminen (ks. myös kohta 4.4)

KEYTRUDA-annoksen pienentämistä ei suositella. Haittavaikutusten hallitsemiseksi KEYTRUDA-hoidosta on pidättäydyttävä tai käyttö lopetettava pysyvästi, kuten taulukossa 1 on kuvattu.

Taulukko 1: KEYTRUDA-hoidon muuttamista koskevat suositukset

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Pneumoniitti	2. aste	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1*
	3. tai 4. aste tai uusiutunut 2. aste	Pysyvä lopettaminen
Paksusuolitulehdus	2. tai 3. aste	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1*
	4. aste tai uusiutunut 3. aste	Pysyvä lopettaminen
Munuaistulehdus	2. aste, kreatiniiniarvo > 1,5 – ≤ 3 kertaa normaalin yläraja (ULN)	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1*
	Vaikeusaste ≥ 3, kreatiniiniarvo > 3 kertaa ULN	Pysyvä lopettaminen
Umpierityssairaudet	2. asteen lisämunuaisten vajaatoiminta ja hypofysiitti	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes nämä ovat hallinnassa hormonikorvaushoidolla.
	3. tai 4. asteen lisämunuaisten vajaatoiminta tai oireinen hypofysiitti Tyypin 1 diabetes, johon liittyy vaikeusasteen ≥ 3 hyperglykemia (glukoosiarvo > 250 mg/dl tai > 13,9 mmol/l) tai ketoasidoosi Vaikeusasteen ≥ 3 hypertyreoosi	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1* Jos potilaalla on 3. tai 4. asteen umpierityssairauksia, jotka ovat lievittyneet vaikeusasteelle 2 tai enemmän ja pysyvät hallinnassa hormonikorvaushoidolla (kliinisen tarpeen mukaan), voidaan tarvittaessa harkita pembrolitsumabihoidon jatkamista, kortikosteroidin asteittaisen vähentämisen jälkeen. Muutoin hoito on lopetettava.

	Hypotyreoosi	Hypotyreoosia voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman hoidon keskeyttämistä.
Maksatulehdus HUOM.: Ks. tämän taulukon jälkeen esitetyt annostusohjeet pembrolitsumabia yhdistelmänä aksitinibin kanssa saaville munuaissolukarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden maksaentsyymiarvot ovat kohonneet.	2. aste, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) > 3–5 kertaa normaalialueen yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini > 1,5–3 kertaa ULN	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1*
	Vaikeusaste ≥ 3 , ASAT tai ALAT > 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 kertaa ULN	Pysyvä lopettaminen
	Maksametastaasitapaukset, joihin liittyy hoidon alussa vaikeusasteen 2 koholla oleva ASAT- tai ALAT-arvo, maksatulehdus, jossa ASAT- tai ALAT-arvo nousee ≥ 50 % lähtöarvosta ja nousu kestää ≥ 1 viikon	Pysyvä lopettaminen
Ihoreaktiot	3. aste tai epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1*
	4. aste tai varmistettu Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Pysyvä lopettaminen
Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset	Haittavaikutuksen vaikeusasteen ja tyyppin mukaan (2. aste tai 3. aste)	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1
	3. tai 4. asteen sydänlihastulehdus 3. tai 4. asteen enkefaliitti 3. tai 4. asteen Guillain-Barrén oireyhtymä	Pysyvä lopettaminen
	4. aste tai uusiutunut 3. aste	Pysyvä lopettaminen
Infuusioon liittyvät reaktiot	3. tai 4. aste	Pysyvä lopettaminen

Huom.: Haittavaikutusten vaikeusasteluokat ovat NCI-CTCAE v.4 -kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) mukaiset

* Elleivät hoitoon liittyvät toksiset vaikutukset lieviyty vaikeusasteen 0–1 tasolle 12 viikon kuluessa viimeksi annetusta KEYTRUDA-annoksesta tai ellei kortikosteroidiannosta voida pienentää korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle 12 viikon kuluessa, KEYTRUDA-hoito on lopetettava pysyvästi.

Pembrolitsumabihoidon uudelleen aloittamisen turvallisuudesta potilailla, joilla on aiemmin ollut immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus, ei ole tietoa.

KEYTRUDA-hoito, sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona, on lopetettava pysyvästi, jos ilmaantuu 4. asteen tai uusiutuneita 3. asteen immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, ellei taulukossa 1 ole toisin ilmoitettu.

Jos ilmaantuu 4. asteen hematologista toksisuutta, KEYTRUDA-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet vaikeusasteluokkaan 0–1. Tämä koskee ainoastaan klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavia potilaita.

KEYTRUDA yhdistelmänä aksitinibin kanssa munuaissolukarsinooman hoidossa

Katso valmisteyhteenvedosta tiedot aksitinibin annostuksesta munuaissolukarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka saavat KEYTRUDA-valmistetta yhdistelmänä aksitinibin kanssa. Kun aksitinibia käytetään yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa, aksitinibiannoksen suurentamista 5 mg:n aloitusannoksesta voidaan harkita, kun edellisestä muutoksesta on kulunut vähintään kuusi viikkoa (ks. kohta 5.1).

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka saavat KEYTRUDA-valmistetta yhdistelmänä aksitinibin kanssa:

- Jos ALAT tai ASAT on ≥ 3 kertaa ULN mutta < 10 kertaa ULN ilman, että kokonaisbilirubiini on samanaikaisesti ≥ 2 kertaa ULN, sekä KEYTRUDA- että aksitinibihoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutukset ovat lieventyneet vaikeusasteeseen 0–1. Kortikosteroidihoitoa voidaan harkita. Hoidon aloittamista uudelleen yhdellä lääkkeellä tai peräkkäin molemmilla lääkkeillä voidaan harkita haittavaikutusten lieventyneenä. Jos hoito aloitetaan uudelleen aksitinibilla, voidaan harkita annoksen pienentämistä aksitinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti.
- Jos ALAT tai ASAT on ≥ 10 kertaa ULN tai > 3 kertaa ULN siten, että kokonaisbilirubiini on samanaikaisesti ≥ 2 kertaa ULN, sekä KEYTRUDA- että aksitinibihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidihoitoa voidaan harkita.

KEYTRUDA-valmisteella hoidetuille potilaille on annettava potilaskortti ja heille on kerrottava KEYTRUDA-hoitoon liittyvistä riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Erytisryhmät *lääkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65 -vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.1). On liian vähän tietoja käytöstä ≥ 65 -vuotiaille potilaille, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilasryhmässä (ks. kohta 5.1). On vain vähän tietoja pembrolitsumabimonoterapiasta ≥ 75 -vuotiailla potilailla, joilla on leikattu levinneisyysasteen III melanooma ja joilla on kolorektaalisyöpä, johon liittyy mikrosatelliitti-instabiliteetti tai puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi, pembrolitsumabista yhdistelmähoitona aksitinibin kanssa ≥ 75 -vuotiailla potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaissolukarsinooma, yhdistelmähoitosta solunsalpaajahoidon kanssa ≥ 75 -vuotiailla potilailla, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja pembrolitsumabista (joko solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman sitä) ≥ 75 -vuotiailla potilailla, jotka saavat ensilinjan hoitoa metastasoituneeseen tai leikkaushoitoon soveltumattomaan pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. KEYTRUDA-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. KEYTRUDA-valmistetta ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

KEYTRUDA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, lukuun ottamatta pediatria potilaita, joilla on klassinen Hodgkinin lymfooma. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

KEYTRUDA-valmiste annetaan laskimoon. Se annetaan 30 minuutin infuusiona. KEYTRUDA-valmistetta ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Kun käytetään yhdistelmähoitoa, on tutustuttava samanaikaisesti annettavien lääkkeiden valmisteyhteenvedoihin. Kun KEYTRUDA annetaan osana yhdistelmähoitoa laskimoon annettavan solunsalpaajahoidon kanssa, KEYTRUDA on annettava ensin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero kirjattava selkeästi.

PD-L1-statuksen arviointi

Kasvaimen PD-L1-statuksen määrittämiseen on tärkeää valita hyvin validoitu ja luotettava menetelmä, jotta vääriä negatiivisia tai vääriä positiivisia tuloksia saadaan mahdollisimman vähän.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Pembrolitsumabia saaneilla potilailla on ilmennyt immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, myös vaikeita ja kuolemaan johtaneita tapauksia. Useimmat pembrolitsumabihoiton aikana ilmenevät immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset olivat korjautuvia, ja niitä hoidettiin keskeyttämällä pembrolitsumabihoito sekä antamalla kortikosteroideja ja/tai tukihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia on ilmennyt myös pembrolitsumabin viimeisen annoksen jälkeen. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä samanaikaisesti.

Epäillyt immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset on tutkittava asianmukaisesti etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan pembrolitsumabihoitosta pidättäydytään toistaiseksi ja annetaan kortikosteroideja. Kun oireet ovat lievittyneet vaikeusasteelle, joka on enintään 1, aloitetaan kortikosteroidin asteittainen vähentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan. Niiden rajallisten tietojen perusteella, joita on saatu kliinisistä tutkimuksista potilailla, joiden immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia ei saatu hallintaan käyttämällä kortikosteroideja, muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden antamista voidaan harkita.

Pembrolitsumabihoito voidaan aloittaa uudelleen 12 viikon kuluessa viimeksi annetusta KEYTRUDA-annoksesta, jos haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle, joka on enintään 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle.

Pembrolitsumabihoito täytyy lopettaa pysyvästi, jos mikä tahansa vaikeusasteen 3 immuunijärjestelmään liittyvä haittavaikutus ilmaantuu uudelleen tai jos ilmaantuu mikä tahansa vaikeusasteen 4 immuunijärjestelmään liittyvä toksinen haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, joita hoidetaan hormonikorvaushoidoilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Immuunijärjestelmään liittyvä pneumoniitti

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu pneumoniittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava mahdollisten pneumoniittien viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Pneumoniittiepäily on varmistettava kuvantamistutkimuksella ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa on annettava vaikeusasteen ≥ 2 tapahtumissa (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annosta pienennetään asteittain); pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi, jos pneumoniitin vaikeusaste on 2, ja pembrolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos pneumoniitin vaikeusaste on 3 tai 4 tai kyseessä on uusiutunut vaikeusasteen 2 pneumoniitti (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu paksusuolitulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava mahdollisten paksusuolitulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa on annettava vaikeusasteen ≥ 2 tapahtumissa (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annosta pienennetään asteittain); pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi, jos paksusuolitulehduksen vaikeusaste on 2 tai 3, ja pembrolitsumabihoito on

lopetettava pysyvästi, jos paksusuolitulehduksen vaikeusaste on 4 tai sen uusiutuessa 3 (ks. kohta 4.2). Mahdollinen maha-suolikanavan puhkeaman riski on otettava huomioon.

Immuunijärjestelmään liittyvä maksatulehdus

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu maksatulehduksista (ks. kohta 4.8). Potilaiden maksan toiminnan muutoksia on seurattava (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan), ja mahdollisia maksatulehduksen oireita on tarkkailtava ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa on annettava (prednisonia tai vastaavaa 0,5–1 mg/kg/vrk [vaikeusasteen 2 tapahtumissa] ja 1–2 mg/kg/vrk [vaikeusasteen ≥ 3 tapahtumissa] aloitusannoksena, ja annosta pienennetään asteittain), ja pembrolitsumabi hoidosta on pidättäydyttävä toistaiseksi tai se on lopetettava pysyvästi sen mukaan, kuinka voimakkaasti maksaentsyymi-aktiivisuudet ovat kohonneet (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaistulehduksista (ks. kohta 4.8). Potilaiden munuaistoiminnan muutoksia on tarkkailtava ja munuaisten toimintahäiriön muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa on annettava vaikeusasteen ≥ 2 tapahtumissa (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annosta pienennetään asteittain), ja sen mukaan, kuinka voimakkaasti kreatiniini-aktiivisuudet ovat kohonneet, pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi, jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 2 ja pembrolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet

Pembrolitsumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeita umpierityssairauksia, kuten lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittiä, tyypin 1 diabetesta, diabeettista ketoasidoosia, hypotyreoosia ja hypertyreoosia.

Kun kyseessä ovat immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet, pitkäaikainen hormonikorvaushoito saattaa olla tarpeellinen.

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu lisämunuaisten vajaatoimintaa (primaarista ja sekundaarista). Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu myös hypofysiittiä. (Ks. kohta 4.8.) Potilaita on tarkkailtava lisämunuaisten vajaatoimintaan ja hypofysiittiin viittaavien mahdollisten oireiden ja löydösten varalta (aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta mukaan lukien) ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa on annettava lisämunuaisten vajaatoimintaan ja muuta hormonikorvaushoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan. Pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi, jos potilaalla on vaikeusasteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti, kunnes se on saatu hallintaan hormonikorvaushoidolla. Pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä tai hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vaikeusasteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminta tai oireinen hypofysiitti. Pembrolitsumabihoiton jatkamista voidaan tarpeen mukaan harkita, kun kortikosteroidihoito on asteittain lopetettu (ks. kohta 4.2). Aivolisäkkeen toimintaa ja hormonien pitoisuuksia on seurattava asianmukaisen hormonikorvaushoidon varmistamiseksi.

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu tyypin 1 diabetesta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava verensokeriarvon nousun tai muiden diabetekseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Insuliinihoitoa on annettava tyypin 1 diabetekseen, ja jos tyypin 1 diabetekseen liittyy hyperglykemia, jonka vaikeusaste on ≥ 3 tai ketoasidoosi, pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä, kunnes aineenvaihdunta on saatu tasapainoon (ks. kohta 4.2).

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu kilpirauhasen toimintahäiriöitä, kuten hypotyreoosia, hypertyreoosia ja tyreoidiittia, ja niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Hypotyreoosia on ilmoitettu useammin pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa. Potilaiden kilpirauhasen toiminnan muutoksia on seurattava (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan), ja potilaita on tarkkailtava mahdollisten kilpirauhasen toimintahäiriön kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Hypotyreoosiin voidaan antaa hormonikorvaushoitoa pembrolitsumabia keskeyttämättä ja ilman kortikosteroideja. Hypertyreoosia voidaan hoitaa oireidenmukaisesti. Pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi, jos

hypertyreoosin vaikeusaste on ≥ 3 , kunnes hypertyreoosi on lievittänyt vaikeusasteeseen ≤ 1 . Kilpirauhasen toimintaa ja hormonien pitoisuuksia on seurattava asianmukaisen hormonikorvaushoidon varmistamiseksi.

Potilaille, joilla on ollut vaikeusasteen 3 tai 4 umpierityssairauksia, jotka ovat lievittyneet korkeintaan vaikeusasteen 2 tasolle ja ovat hallinnassa hormonikorvaushoidolla (kliinisen tarpeen mukaan), voidaan tarpeen mukaan harkita pembrolitsumabihoitoa jatkamista kortikosteroidihoidon asteittaisen vähentämisen jälkeen. Muuten hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset iholla

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunijärjestelmään liittyviä vaikeita ihoreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava epäiltyjen vaikeiden ihoreaktioiden varalta ja muut syyt on suljettava pois. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan pembrolitsumabihoitosta pidättäydytään toistaiseksi vaikeusasteen 3 ihoreaktioissa, kunnes reaktio on lievittänyt vaikeusasteeseen ≤ 1 tai hoito lopetetaan pysyvästi vaikeusasteen 4 ihoreaktioissa, ja annetaan kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymä- ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi -tapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään, pembrolitsumabihoitosta on pidättäydyttävä toistaiseksi ja potilas ohjataan erikoisterveydenhoidon piiriin hoidon arvioimista ja hoitoa varten. Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi on varmistettu, pembrolitsumabihoito lopetetaan pysyvästi (ks. kohta 4.2).

On noudatettava varovaisuutta arvioitaessa pembrolitsumabin käyttöä potilaalle, jolla on ollut vaikea tai henkeä uhkaava haittavaikutus iholla muiden immuunijärjestelmää stimuloivien syöpälääkkeiden aikaisemman käytön yhteydessä.

Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myös seuraavia kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia: uveiitti, niveltulehdus, myosiitti, sydänlihastulehdus, haimatulehdus, Guillain-Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä, hemolyyttinen anemia, sarkoidoosi, enkefaliitti, myeliitti ja vaskuliitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Haittavaikutuksen vaikeusasteen ja tyyppin mukaan pembrolitsumabihoitosta pidättäydytään toistaiseksi vaikeusasteen 2 ja 3 tapahtumissa ja annetaan kortikosteroideja.

Pembrolitsumabihoito voidaan aloittaa uudelleen 12 viikon kuluessa viimeksi annetusta KEYTRUDA-annoksesta, jos haittavaikutus lievittyy vaikeusasteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle.

Pembrolitsumabihoito täytyy lopettaa pysyvästi, jos mikä tahansa vaikeusasteen 3 immuunijärjestelmään liittyvä haittavaikutus ilmaantuu uudelleen tai jos ilmaantuu mikä tahansa vaikeusasteen 4 immuunijärjestelmään liittyvä haittavaikutus.

Vaikeusasteen 3 ja 4 sydänlihastulehduksessa, enkefaliitissa tai Guillain-Barrén oireyhtymässä pembrolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Elimen siirtoihin liittyvät haittavaikutukset

Kiinteän elimen siirron jälkeiset hyljintäreaktiot

PD-1:n estäjillä hoidetuilta potilailta on ilmoitettu hyljintäreaktioita kiinteän elimen siirron jälkeen valmisteen markkinoilletulon jälkeen. Pembrolitsumabihoito saattaa suurentaa hyljintäreaktion riskiä kiinteän elimen saaneilla potilailla. Näillä potilailla pembrolitsumabihoitoon hyötystä mahdollisen hyljintäreaktion riskiin nähden on arvioitava huolellisesti.

Allogeenisen hematopoeettisen kantasolujen siirron komplikaatiot

Allogeeninen hematopoeettinen kantasolujen siirto pembrolitsumabihoitoon jälkeen Käänteishyljintää ja maksan veno-okklusiivista tautia on havaittu klassisen Hodgkinin lymfooman yhteydessä allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet pembrolitsumabille. Ennen kuin saadaan lisätietoa, hematopoeettisen kantasolujen siirron mahdollisia hyötyjä ja siirteeseen liittyviä mahdollisia riskejä on harkittava huolellisesti ja tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.8).

Allogeeninen hematopoeettinen kantasolujen siirto ennen pembrolitsumabihoitoa Aiemmin allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen saaneilla potilailla on raportoitu pembrolitsumabihoitoon jälkeen akuuttia käänteishyljintää, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Potilailla, joilla esiintyi käänteishyljintää kantasolusiirron jälkeen, voi olla suurentunut käänteishyljinnän riski pembrolitsumabihoitoon jälkeen. Pembrolitsumabihoitoon hyötyjä mahdollisen käänteishyljinnän riskiin nähden on arvioitava, jos potilas on aiemmin saanut allogeenisen hematopoeettisen kantasolujen siirron.

Infuusioreaktiot

Pembrolitsumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita, kuten yliherkkyyttä ja anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Vaikeusasteen 3 ja 4 infuusioreaktioissa infuusion anto on lopetettava ja pembrolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2). Vaikeusasteen 1 ja 2 infuusioreaktioissa pembrolitsumabihoitoa voidaan jatkaa tarkassa valvonnassa. Esilääkitystä kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla voidaan harkita.

Tautikohtaiset varotoimet

Pembrolitsumabin käyttö uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa

Lääkärin on otettava huomioon pembrolitsumabin vaikutuksen alkamisen viive ennen hoidon aloittamista potilaalle, jolla on huonompaan ennusteeseen viittaavia ominaisuuksia ja/tai aggressiivinen tauti. Uroteelikarsinooman pembrolitsumabihoitoon yhteydessä havaittiin solunsalpaajahoitoa enemmän kuolemantapauksia 2 kuukauden kuluessa (ks. kohta 5.1). Varhaisiin kuolemiin liittyviä tekijöitä olivat nopeasti etenevä tauti potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet platinapohjaista hoitoa, sekä maksametastaasit.

Pembrolitsumabin käyttö uroteelikarsinooman hoidossa potilaille, joiden ei katsota soveltuvan saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa ja joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on ≥ 10

Lähtötilanteen tietojen ja taudin etenemistä ennustavien ominaispiirteiden perusteella KEYNOTE-052-tutkimuspopulaatioon sisältyi myös joukko potilaita, jotka soveltuivat saamaan karboplatiinipohjaista yhdistelmähoitoa. Näiden potilaiden saamaa hyötyä arvioidaan parhaillaan vertailututkimuksella. Lisäksi tutkimuspopulaatioon sisältyi potilaita, jotka soveltuivat saamaan monokemoterapiaa ja joista ei ole saatavilla satunnaistettuja tietoja. Heikkokuntoisista potilaista (esim. ECOG-toimintakykyluokka 3), joiden ei katsota soveltuvan saamaan solunsalpaajahoitoa, ei ole myöskään saatavilla turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja. Koska näitä tietoja ei ole saatavilla, pembrolitsumabia on käytettävä tässä potilasryhmässä varovaisuutta noudattaen ja mahdollisten riskien ja hyötyjen huolellisen potilaskohtaisen harkinnan jälkeen.

Pembrolitsumabin käyttö ei-pienisoluisista keuhkosyöpä sairastavien potilaiden ensilinjan hoitoon

Yleisesti pembrolitsumabiyhdistelmähoitoon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys on suurempi pembrolitsumabimonoterapiaan tai pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna, mikä johtuu näihin yksittäisiin komponentteihin liittyvistä haittavaikutuksista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Suoraa vertailua solunsalpaajahoidon kanssa yhdistelmänä käytettävästä pembrolitsumabista pembrolitsumabimonoterapiaan verrattuna ei ole saatavilla.

Lääkärin on arvioitava saatavilla olevien hoitovaihtoehtojen (pembrolitsumabimonoterapia tai pembrolitsumabi yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa) hyöty-riskisuhdetta ennen hoidon aloittamista potilaalle, joka ei ole aiemmin saanut hoitoa ja jolla on ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, jonka kasvaimet ilmentävät PD-L1:tä.

KEYNOTE-042-tutkimuksessa pembrolitsumabimonoterapian yhteydessä havaittiin enemmän kuolemantapauksia solunsalpaajahoidon verrattuna 4 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen pitkän aikavälin seurannassa elossaoloajan todettiin pidentyneen (ks. kohta 5.1).

Tietoja tehosta ja turvallisuudesta ≥ 75 -vuotiailla potilailla on vain vähän. Pembrolitsumabiyhdistelmähoitoa on käytettävä ≥ 75 -vuotiaille potilaille varovaisuutta noudattaen huolellisen harkinnan jälkeen ottaen huomioon mahdolliset potilaskohtaiset hyödyt ja riskit (ks. kohta 5.1).

Pembrolitsumabin käyttö pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden ensilinjan hoitoon

Yleisesti pembrolitsumabiyhdistelmähoidon yhteydessä havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys on suurempi pembrolitsumabimonoterapiaan tai pelkkään solunsalpaajahoidon verrattuna, mikä johtuu näihin yksittäisiin komponentteihin liittyvistä haittavaikutuksista (ks. kohta 4.8).

Lääkärin on arvioitava saatavilla olevien hoitovaihtoehtojen (pembrolitsumabimonoterapia tai pembrolitsumabi yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa) hyöty-riskisuhdetta ennen hoidon aloittamista potilaalle, jolla on pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma ja jolla kasvaimet ilmentävät PD-L1:tä (ks. kohta 5.1).

Pembrolitsumabin käyttö melanoomaa sairastavien potilaiden liitännäishoitona

Vaikeiden ja vakavien haittavaikutusten esiintymistiheydellä havaittiin olevan taipumus suurentua ≥ 75 -vuotiailla potilailla. Turvallisuutta koskevia tietoja pembrolitsumabista melanooman liitännäishoidossa ≥ 75 -vuotiailla potilailla on vain vähän.

Pembrolitsumabin käyttö yhdistelmänä aksitinibin kanssa munuaissolukarsinoomaa sairastavien potilaiden ensilinjan hoitoon

Kun pembrolitsumabia on annettu aksitinibin kanssa, pitkälle edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu odotettua enemmän ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista, joka on ollut vaikeusastetta 3 tai 4 (ks. kohta 4.8). Maksaaentsyymiarvoja on seurattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Voidaan harkita tiheämpää maksaaentsyymiarvojen seurantaakin silloin, kun lääkkeitä käytetään monoterapiana. Molempien lääkkeiden käyttöä koskevia ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2 ja aksitinibin valmisteyhteenveto).

Pembrolitsumabin käyttö sellaisten kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitoon, joiden syöpään liittyy mikrosatelliitti-instabiliteetti tai puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi

KEYNOTE-177-tutkimuksessa kokonaiselinaikaan liittyvien tapahtumien riskitiheydet olivat suuremmat pembrolitsumabia saaneilla verrattuna solunsalpaajahoidon saaneisiin hoidon ensimmäisten 4 kuukauden aikana, minkä jälkeen pitkän aikavälin seurannassa todettiin elossaoloajan olevan pidempi pembrolitsumabia saaneilla (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aktiivisia etäpesäkkeitä keskushermostossa, ECOG-toimintakykyluokka ≥ 2 (uroteelikarsinoomaa ja munuaissolukarsinoomaa lukuun ottamatta), HIV-infektio, B- tai C-hepatiitti-infektio, aktiivinen systeeminen autoimmuunisairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus, aiemmin sairastettu pneumoniitti, joka on vaatinut systeemistä kortikosteroidihoitoa, aiemmin ilmennyt vaikea yliherkkyys jollekin muulle monoklonaliselle vasta-aineelle, immunosuppressiivinen hoito tai aiemmin ipilimumabihoidosta saatuja vaikeita immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia (mikä tahansa vaikeusasteen 4 tai vaikeusasteen 3 toksinen vaikutus, joka vaati kortikosteroidihoitoa [prednisonia tai vastaavaa yli 10 mg/vrk] yli 12 viikon ajan). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aktiivinen infektio, ja pembrolitsumabin saaminen edellytti, että infektio oli ensin hoidettu. Potilaat, joille kehittyi aktiivinen infektio pembrolitsumabihoidon aikana, saivat asianmukaista hoitoa. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli lähtötilanteessa kliinisesti merkittäviä munuaisten (kreatiniiniarvo $> 1,5$ kertaa ULN) tai maksan (bilirubiiniarvo $> 1,5$ kertaa ULN, ALAT ja ASAT $> 2,5$ kertaa ULN, ei maksametastaaseja) poikkeavuuksia, joten vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti tietoa.

On vain vähän tietoa KEYTRUDA-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta silmän melanoomaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Pembrolitsumabia voidaan käyttää näille potilaille yhdessä asianmukaisen lääketieteellisen hoidon kanssa, kun mahdolliset riskit on huolellisesti arvioitu.

Potilaskortti

Kaikkien KEYTRUDA-valmistetta määräävien henkilöiden täytyy tutustua lääkäreille tarkoitettuihin tietoihin ja hoito-ohjeisiin ja keskustella potilaan kanssa KEYTRUDA-hoidon riskeistä. Potilaalle on jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä annettava potilaskortti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pembrolitsumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Koska pembrolitsumabi poistuu verenkierrosta katabolian kautta, metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole odotettavissa.

Systemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkeaineiden käyttöä on vältettävä ennen pembrolitsumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat heikentää pembrolitsumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Systemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkeaineita voidaan kuitenkin käyttää pembrolitsumabihoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4). Kortikosteroideja voidaan myös käyttää esilääkityksenä, kun pembrolitsumabia käytetään yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa, pahoinvoinnin ehkäisyyn ja/tai lievittämään solunsalpaajahoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi on käytettävä tehokasta ehkäisyä pembrolitsumabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen pembrolitsumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pembrolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Pembrolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1:n signaalinvälityksen salpauksen on kuitenkin todettu häiritsevän toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän sikiönmenetyksiä (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset viittaavat siihen, että pembrolitsumabin vaikutusmekanismin vuoksi valmisteen käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista sikiölle, ja se voi lisätä keskenmenojen tai sikiökuolemien riskiä. Ihmisen immunoglobuliini G4:n (IgG4:n) tiedetään läpäisevän istukan. Pembrolitsumabi on IgG4, joten pembrolitsumabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Pembrolitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila vaatii pembrolitsumabihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pembrolitsumabi ihmisen rintamaitoon. Vasta-aineiden tiedetään voivan erittyä ihmisen rintamaitoon, joten vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko pembrolitsumabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja pembrolitsumabihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pembrolitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Toistuvilla annoksilla tehdyissä yhden kuukauden ja kuuden kuukauden toksisuustutkimuksissa ei havaittu uros- tai naarasapinoiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pembrolitsumabihoidolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla on raportoitu huimausta ja väsymystä pembrolitsumabin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät pembrolitsumabihoidon yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset liittyvät immuunijärjestelmään. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai pembrolitsumabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Neljän monoterapiana käytetyn pembrolitsumabiannoksen (2 mg/kg kolmen viikon välein, 200 mg kolmen viikon välein ja 10 mg/kg kahden tai kolmen viikon välein) turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 6 185 potilaalla, joilla oli edennyt melanooma, leikattu levinneisyysasteen III melanooma (liittänoishoito), ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, klassinen Hodgkinin lymfooma, uroteelikarsinooma, pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma tai kolorektaalisyöpä. Jäljempänä ja taulukossa 2 esitetyt esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin raportoituuihin lääkkeen haittavaikutuksiin tutkijalääkärin syy-yhteysarviosta riippumatta. Tässä potilasjoukossa seuranta-ajan mediaani oli 7,6 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 47 kuukautta), ja pembrolitsumabin yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys (32 %), pahoinvointi (21 %) ja ripuli (21 %). Suurin osa monoterapiaa koskevista raportoituista haittavaikutuksista kuului vaikeusasteluokkaan 1 tai 2. Vakavimmat haittavaikutukset olivat immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia ja vaikeita infuusion liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.4).

Pembrolitsumabin turvallisuutta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa ei-pienisoluista keuhkosityöpää tai pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla 1 067 potilaalla, jotka saivat pembrolitsumabia 200 mg, 2 mg/kg tai 10 mg/kg kolmen viikon välein. Jäljempänä ja taulukossa 2 esitetyt esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin raportoituuihin lääkkeen haittavaikutuksiin tutkijalääkärin syy-yhteysarviosta riippumatta. Tässä potilasjoukossa yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (50 %), pahoinvointi (50 %), väsymys (37 %), ummetus (35 %), ripuli (30 %), neutropenia (30 %), heikentynyt ruokahalu (28 %) ja oksentelu (25 %). Vaikeusasteluokkiin 3–5 kuuluvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla pembrolitsumabiyhdistelmähoidon yhteydessä 67 % ja pelkän solunsalpaajahoidon yhteydessä 66 % ja pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla pembrolitsumabiyhdistelmähoidon yhteydessä 85 % ja solunsalpaaja- ja setuksimabihoidon yhdistelmän yhteydessä 84 %.

Pembrolitsumabin turvallisuutta yhdistelmänä aksitinibin kanssa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa pitkälle edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavilla 429 potilaalla, jotka saivat pembrolitsumabia 200 mg kolmen viikon välein ja aksitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tässä potilasjoukossa yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli (54 %), hypertensio (45 %), väsymys (38 %), hypotyreoosi (35 %), heikentynyt ruokahalu (30 %), käsi-jalkaoireyhtymä (28 %), pahoinvointi (28 %), kohonnut ALAT-arvo (27 %), kohonnut ASAT-arvo (26 %), dysfonia (25 %), yskä (21 %) ja ummetus (21 %). Vaikeusasteluokkiin 3–5 kuuluvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli pembrolitsumabiyhdistelmähoidon yhteydessä 76 % ja pelkän sunitinibihoidon yhteydessä 71 %.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita on todettu pembrolitsumabilla monoterapiana tai yhdistelmänä solunsalpaajahoidon tai muiden syöpälääkkeiden kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutuksia, joita tiedetään ilmenevän yksinään annettujen pembrolitsumabi- tai solunsalpaajahoitojen yhteydessä, saattaa ilmetä näillä lääkevalmisteilla toteutetun yhdistelmähoidon aikana, vaikka tällaisia haittavaikutuksia ei olisi raportoitu yhdistelmähoitoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 2: Pembrolitsumabia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset*

	Monoterapia	Yhdistelmähoito solunsalpaajahoidon kanssa	Yhdistelmähoito aksitinibin kanssa
Infektiot			
Yleinen	keuhkokuume	keuhkokuume	keuhkokuume
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	anemia	anemia, neutropenia, trombosytopenia	
Yleinen	trombosytopenia, lymfopenia, neutropenia	kuumeinen neutropenia, leukopenia, lymfopenia	anemia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia
Melko harvinainen	leukopenia, eosinofilia		lymfopenia, eosinofilia
Harvinainen	immuuni trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, puhdas punasoluaplasia, hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	eosinofilia	
Immuunijärjestelmä			
Yleinen	infuusioon liittyvä reaktio ^a	infuusioon liittyvä reaktio ^a	infuusioon liittyvä reaktio ^a
Melko harvinainen	sarkoidoosi		
Tuntematon	hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen		
Umpieritys			
Hyvin yleinen	hypotyreoosi ^b		hypertyreoosi, hypotyreoosi ^b
Yleinen	hypertyreoosi, tyreoidiitti ^c	hypotyreoosi, hypertyreoosi	hypofysiitti ^c , tyreoidiitti ^c , lisämunuaisen vajaatoiminta ^d
Melko harvinainen	lisämunuaisen vajaatoiminta ^d , hypofysiitti ^c	hypofysiitti ^c , tyreoidiitti ^c , lisämunuaisen vajaatoiminta ^d	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu	hypokalemia, heikentynyt ruokahalu	heikentynyt ruokahalu
Yleinen	hyponatremia, hypokalemia, hypokalsemia	hyponatremia, hypokalsemia	hypokalemia, hyponatremia, hypokalsemia
Melko harvinainen	tyypin 1 diabetes ^f	tyypin 1 diabetes	tyypin 1 diabetes ^f
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	unettomuus	unettomuus	unettomuus
Hermosto			
Hyvin yleinen	päänsärky	heitehuimaus, päänsärky, perifeerinen neuropatia, makuhäiriö	päänsärky, makuhäiriö
Yleinen	heitehuimaus, perifeerinen neuropatia, letargia, makuhäiriö	letargia	heitehuimaus, letargia, perifeerinen neuropatia

Melko harvinainen	epilepsia	epilepsia	myasteeninen oireyhtymä ^j
Harvinainen	enkefaliitti ^g , Guillain-Barrén oireyhtymä ^h , myeliitti ⁱ , myasteeninen oireyhtymä ^j , aivokalvotulehdus (aseptinen) ^k		
Silmät			
Yleinen	kuivasilmäisyys	kuivasilmäisyys	kuivasilmäisyys
Melko harvinainen	uveiitti ^l		uveiitti ^l
Harvinainen	uveomeningoenkefaliittioireyhtymä		
Sydän			
Yleinen	sydämen rytmihäiriö [†] (mukaan lukien eteisvärinä)	sydämen rytmihäiriö [†] (mukaan lukien eteisvärinä)	sydämen rytmihäiriö [†] (mukaan lukien eteisvärinä)
Melko harvinainen	sydänlihastulehdus, perikardiumeffuusio, sydänpussitulehdus	perikardiumeffuusio	sydänlihastulehdus
Harvinainen		sydänlihastulehdus ^m , sydänpussitulehdus	
Verisuonisto			
Hyvin yleinen			hypertensio
Yleinen	hypertensio	hypertensio	
Melko harvinainen		vaskuliitti	
Harvinainen	vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä	hengenahdistus, yskä	hengenahdistus, yskä, dysfonia
Yleinen	pneumoniitti ⁿ	pneumoniitti ⁿ	pneumoniitti ⁿ
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	ripuli, vatsakipu ^o , pahoinvointi, oksentelu, ummetus	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu ^o	ripuli, vatsakipu ^o , pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Yleinen	paksusuolitulehdus ^p , suun kuivuminen	paksusuolitulehdus ^p , suun kuivuminen	paksusuolitulehdus ^p , suun kuivuminen
Melko harvinainen	haimatulehdus ^q , maha-suolikanavan haavauma ^r	haimatulehdus ^q , maha-suolikanavan haavauma ^r	haimatulehdus ^q , maha-suolikanavan haavauma ^r
Harvinainen	ohutsuolen puhkeaminen		
Maksa ja sappi			
Yleinen			maksatulehdus ^s
Melko harvinainen	maksatulehdus ^s	maksatulehdus ^s	
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	ihottuma ^t , kutina ^u	ihottuma ^t , hiustenlähtö, kutina ^u	käsi-jalkaoireyhtymä, ihottuma ^t , kutina ^u

Yleinen	vaikeat ihoreaktiot ^y , ihon punoitus, kuiva iho, valkopälvi ^w , ekseema, hiustenlähtö, aknetyyppinen ihottuma, ihottuma/ihotulehdus	vaikeat ihoreaktiot ^y , ihon punoitus, kuiva iho	vaikeat ihoreaktiot ^y , aknetyyppinen ihottuma, ihottuma, kuiva iho, hiustenlähtö, ekseema, ihon punoitus
Melko harvinainen	likenoidinen keratoosi ^x , psoriaasi, papula, hiusten värinmuutokset	psoriaasi, aknetyyppinen ihottuma, ihottuma, valkopälvi ^w , ekseema	hiusten värinmuutokset, likenoidinen keratoosi, papula, psoriaasi, valkopälvi ^w
Harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kyhmyruusu	hiusten värinmuutokset, likenoidinen keratoosi, papula	
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	lihas- ja luukipu ^y , nivelsärky	lihas- ja luukipu ^y , nivelsärky	lihas- ja luukipu ^y , nivelsärky, raajakipu
Yleinen	raajakipu, myosiitti ^z , niveltulehdus ^{aa}	myosiitti ^z , raajakipu, niveltulehdus ^{aa}	myosiitti ^z , niveltulehdus ^{aa} , jännetuppitulehdus ^{bb}
Melko harvinainen	jännetuppitulehdus ^{bb}	jännetuppitulehdus ^{bb}	Sjögrenin oireyhtymä
Harvinainen	Sjögrenin oireyhtymä	Sjögrenin oireyhtymä	
Munuaiset ja virtsatiet			
Yleinen		munuaistulehdus ^{cc} , akuutti munuaisvaurio	akuutti munuaisvaurio, munuaistulehdus ^{cc}
Melko harvinainen	munuaistulehdus ^{cc}		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	väsymys, voimattomuus, turvotus ^{dd} , kuume	väsymys, voimattomuus, kuume, turvotus ^{dd}	väsymys, voimattomuus, kuume
Yleinen	influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset	vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus	turvotus ^{dd} , influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset
Tutkimukset			
Hyvin yleinen		kohonnut veren kreatiniiniarvo	kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut veren kreatiniiniarvo
Yleinen	kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut veren kalsiumarvo, kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo, kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonnut veren kreatiniiniarvo	kohonnut veren kalsiumarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo	kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo, kohonnut veren kalsiumarvo, kohonnut veren bilirubiiniarvo

Melko harvinainen	kohonneet amylaasiarvot	kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonneet amylaasiarvot	kohonneet amylaasiarvot
-------------------	-------------------------	---	-------------------------

* Taulukossa 2 esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet eivät välttämättä liity täysin pelkästään pembrolitsumabiin, vaan niihin voivat vaikuttaa myös perussairaudet ja muut yhdistelmänä käytetyt lääkevalmisteet.

†Perustuu vakiomuotoiseen kyselyyn, johon sisältyivät bradyarytmiat ja takyarytmiat.

Seuraavat termit edustavat samankaltaisten tapahtumien ryhmää ja kuvaavat enemmän sairautta kuin yksittäistä tapahtumaa:

- a. infuusioon liittyvä reaktio (lääkeyliherkkyys, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyys ja sytokiinien vapautumiseen liittyvä oireyhtymä)
- b. hypotyreoosi (myksedeema)
- c. tyreoidiitti (autoimmuunityreoidiitti ja kilpirauhasen toimintahäiriö)
- d. lisämunuaisen vajaatoiminta (Addisonin tauti, akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- e. hypofysiitti (aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta)
- f. tyypin 1 diabetes (diabeettinen ketoasidoosi)
- g. enkefaliitti (autoimmuunienkefaliitti)
- h. Guillain-Barrén oireyhtymä (aksonaalinen neuropatia ja demyelinoiva polyneuropatia)
- i. myeliitti (transversaalimyeliitti mukaan lukien)
- j. myasteeninen oireyhtymä (myasthenia gravis, pahenemisvaiheet mukaan lukien)
- k. aseptinen aivokalvotulehdus (aivokalvotulehdus, ei-infektioosi aivokalvotulehdus)
- l. uveiitti (suoni- ja verkkokalvon tulehdus, värikalvotulehdus ja värikanavan ja värikanavan tulehdus)
- m. sydänlihastulehdus (autoimmuunisydänlihastulehdus)
- n. pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus ja organisoituva pneumonia)
- o. vatsakipu (vatsavaivat, ylävatsakipu ja alavatsakipu)
- p. paksusuolitulehdus (mikroskooppinen paksusuolitulehdus, enterokoliitti, hemorraginen enterokoliitti, autoimmuunikoliitti ja immuunivälitteinen enterokoliitti)
- q. haimatulehdus (autoimmuunihaimatulehdus ja akuutti haimatulehdus)
- r. maha-suolikanavan haavauma (mahahaava ja pohjukais-suolihaava)
- s. maksatulehdus (autoimmuunimaksatulehdus, immuunivälitteinen maksatulehdus, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ja äkillinen maksatulehdus)
- t. ihottuma (erytematoottinen ihottuma, follikulaarinen ihottuma, täpläinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma ja genitaalialueen ihottuma)
- u. kutina (nokkosihottuma, nokkosjäkälä ja genitaalialueen kutina)
- v. vaikeat ihoreaktiot (rakkulainen ihotulehdus, yleistynyt kesivä ihotulehdus, hilseilevä ihottuma, pemfigus ja vähintään vaikeusaste 3 seuraavissa: akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, kontuusio, painehaava, kesivä ihotulehdus, psoriasisiforminen ihottuma, lääkeaineihottuma, monimuotoinen punavihoittuma, ikterus, punajäkälä, suun punajäkälä, pemfigoidi, kutina, genitaalialueen kutina, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustulaarinen ihottuma, iholeesio, ihonekroosi ja toksinen ihottuma)
- w. valkopälvi (ihon depigmentaatio, ihon hypopigmentaatio ja silmäluomen hypopigmentaatio)
- x. likenoidinen keratoosi (punajäkälä ja valkojäkälä)
- y. lihas- ja luukipu (lihaksiin ja luustoon liittyvät vaivat, selkäkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu, vinokaulaisuus)
- z. myosiitti (myalgia, myopatia, nekrotisoiva myosiitti, polymyalgia rheumatica ja rhabdomyolyyysi)
- aa. nivel-tulehdus (nivelten turvotus, polyartriitti ja niveleffuusio)
- bb. jännetuppitulehdus (jännetulehdus, nivelkalvon tulehdus, jännekipu)
- cc. munuaistulehdus (autoimmuuninefriitti ja tubulointerstitiaalinen nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta, äkillinen munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisvaurio, jossa merkkejä munuaistulehduksesta, nefrootinen oireyhtymä, glomerulonefriitti ja membranoosi glomerulonefriitti)
- dd. turvotus (perifeerinen turvotus, yleistynyt turvotus, nesteylimäärä, nesteen kerääntyminen elimistöön, silmäluomiturvotus ja huulien turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus ja periorbitaalinen turvotus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot seuraavista immuunijärjestelmään liittyvistä haittavaikutuksista perustuvat potilaisiin, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa pembrolitsumabia neljää eri annosta (2 mg/kg 3 viikon välein, 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein tai 200 mg 3 viikon välein) (ks. kohta 5.1). Näiden haittavaikutusten hoitoa koskevat ohjeet on kerrottu kohdassa 4.4.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset (ks. kohta 4.4)

Immuunijärjestelmään liittyvä pneumoniitti

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 286:lla (4,6 %) esiintyi pneumoniittia, ja heistä 128:lla (2,1 %) oli 2. asteen, 73:lla (1,2 %) 3. asteen, 17:lla (0,3 %) 4. asteen ja 9:llä (0,1 %) 5. asteen pneumoniitti.

Mediaaniaika pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 2 vuorokautta – 26,7 kuukautta).

Pneumoniitin keston mediaani oli 2,0 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – yli 33,0 kuukautta).

Pneumoniittia ilmeni useammin potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet sädehoitoa rintakehän alueelle

(8,2 %), kuin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet sädehoitoa rintakehän alueelle (4,2 %). Pneumoniitti johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 117 potilaalla (1,9 %). Pneumoniitti parani 166 potilaalla, joista neljällä oli jälkiseurauksia.

Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista 160:llä (5,7 %) esiintyi pneumoniittia, ja heistä 62:lla (2,2 %) oli 2. asteen, 47:llä (1,7 %) 3. asteen, 14:llä (0,5 %) 4. asteen ja 10:llä (0,4 %) 5. asteen pneumoniitti. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista pneumoniittia ilmeni 8,9 %:lla potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet sädehoitoa rintakehän alueelle. Klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla pneumoniitin ilmaantuvuus (kaikki vaikeusasteet) vaihteli 5,2 %:sta (KEYNOTE-087, n = 210) 10,8 %:iin (KEYNOTE-204, n = 148).

Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 121:llä (2,0 %) esiintyi paksusuolitulehdusta, ja heistä 35:llä (0,6 %) oli 2. asteen, 67:llä (1,1 %) 3. asteen ja 5:llä (0,1 %) 4. asteen paksusuolitulehdus. Mediaaniaika paksusuolitulehduksen ilmaantumiseen oli 4,7 kuukautta (vaihteluväli 7 vuorokautta – 24,3 kuukautta). Paksusuolitulehduksen keston mediaani oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – 12,4 kuukautta). Paksusuolitulehdus johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 34 potilaalla (0,5 %). Paksusuolitulehdus parani 99 potilaalla, joista kahdella oli jälkiseurauksia. Kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat pembrolitsumabia monoterapiana (n = 153), paksusuolitulehduksen ilmaantuvuus oli 6,5 % (kaikki vaikeusasteet). Vaikeusasteen 3 paksusuolitulehduksen ilmaantuvuus oli 2,0 % ja vaikeusasteen 4 paksusuolitulehduksen ilmaantuvuus 1,3 %.

Immuunijärjestelmään liittyvä maksatulehdus

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 61:llä (1,0 %) esiintyi maksatulehdusta, ja heistä 8:lla (0,1 %) oli 2. asteen, 41:llä (0,7 %) 3. asteen ja 8:lla (0,1 %) 4. asteen maksatulehdus. Mediaaniaika maksatulehduksen ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli 8 vuorokautta – 26,3 kuukautta). Maksatulehduksen keston mediaani oli 1,1 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – yli 20,9 kuukautta). Maksatulehdus johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 24 potilaalla (0,4 %). Maksatulehdus parani 46 potilaalla.

Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus

Pembrolitsumabia monoterapiana saaneista potilaista 25:llä (0,4 %) esiintyi munuaistulehdusta, ja heistä 5:llä (0,1 %) oli 2. asteen, 15:llä (0,2 %) 3. asteen ja 2:lla (< 0,1 %) 4. asteen munuaistulehdus. Mediaaniaika munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli 12 vuorokautta – 21,4 kuukautta). Munuaistulehduksen keston mediaani oli 3,3 kuukautta (vaihteluväli 6 vuorokautta – 19,6 kuukautta). Munuaistulehdus johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 10 potilaalla (0,2 %). 15 potilaan munuaistulehdus parani, ja heistä neljällä oli jälkiseurauksia. Ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat pembrolitsumabia yhdistelmänä pemetreksedin ja platinasolunsalpaajahoidon kanssa (n = 488), munuaistulehduksen ilmaantuvuus oli 1,4 % (kaikki vaikeusasteet); 3. asteen munuaistulehduksen ilmaantuvuus oli 0,8 % ja 4. asteen munuaistulehduksen ilmaantuvuus oli 0,4 %.

Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 52:lla (0,8 %) esiintyi lisämunuaisten vajaatoimintaa, ja heistä 23:lla (0,4 %) oli 2. asteen, 21:llä (0,3 %) 3. asteen ja 4:llä (0,1 %) 4. asteen lisämunuaisten vajaatoiminta. Mediaaniaika lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – 23,7 kuukautta). Keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 3 vuorokautta – yli 32,4 kuukautta). Lisämunuaisten vajaatoiminta johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 5 potilaalla (0,1 %). Lisämunuaisten vajaatoiminta parani 18 potilaalla, joista viidellä oli jälkiseurauksia.

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 38:lla (0,6 %) esiintyi hypofysiittiä, ja heistä 15:llä (0,2 %) oli 2. asteen, 19:llä (0,3 %) 3. asteen ja 1:llä (< 0,1 %) 4. asteen hypofysiitti. Mediaaniaika hypofysiitin ilmaantumiseen oli 5,9 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – 17,7 kuukautta). Hypofysiitin keston mediaani oli 3,6 kuukautta (vaihteluväli 3 vuorokautta – yli 30,4 kuukautta). Hypofysiitti johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 9 potilaalla (0,1 %). Hypofysiitti parani 17 potilaalla, joista kahdeksalla oli jälkiseurauksia.

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 261:llä (4,2 %) esiintyi hypertyreoosia, ja heistä 64:llä (1,0 %) oli 2. asteen ja 7:llä (0,1 %) 3. asteen hypertyreoosi. Mediaaniaika hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – 23,2 kuukautta). Hypertyreoosin keston mediaani oli 1,8 kuukautta (vaihteluväli 4 vuorokautta – yli 27,6 kuukautta). Hypertyreoosi johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 3 potilaalla (< 0,1 %). Hypertyreoosi parani 207 potilaalla (79,3 %), joista viidellä oli jälkiseurauksia.

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 699:llä (11,3 %) esiintyi hypotyreoosia, ja heistä 510:llä (8,2 %) oli 2. asteen ja seitsemällä (0,1 %) oli 3. asteen hypotyreoosi. Mediaaniaika hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 3,4 kuukautta (vaihteluväli 1 vuorokausi – 25,9 kuukautta). Hypotyreoosin keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 2 vuorokautta – yli 53,9 kuukautta). Hypotyreoosi johti pembrolitsumabihoidon lopettamiseen kahdella potilaalla (< 0,1 %). Hypotyreoosi parani 171 potilaalla (24,5 %), joista 14:llä oli jälkiseurauksia. Klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla (n = 389) hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 17 %, ja kaikki tapaukset olivat vaikeusastetta 1 tai 2. Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat pembrolitsumabimonoterapiaa (n = 909), hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 16,1 % (kaikki vaikeusasteet); 3. asteen hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 0,3 %. Pembrolitsumabia yhdistelmänä platinaa ja 5-fluorourasiilia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla, joilla oli pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma (n = 276), hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 15,2 %, ja kaikki tapaukset olivat vaikeusastetta 1 tai 2.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset iholla

Pembrolitsumabia saaneista potilaista 102:lla (1,6 %) esiintyi immuunijärjestelmään liittyviä vaikeita ihoreaktioita, ja heistä 11:llä (0,2 %) oli 2. asteen, 77:llä (1,2 %) 3. asteen ja yhdellä (< 0,1 %) 5. asteen immuunijärjestelmään liittyviä vaikeita ihoreaktioita. Mediaaniaika vaikeiden ihoreaktioiden ilmaantumiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 3 päivää – 25,5 kuukautta). Keston mediaani oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – yli 33,0 kuukautta). Vaikeat ihoreaktiot johtivat pembrolitsumabihoidon lopettamiseen 13 potilaalla (0,2 %). Vaikeat ihoreaktiot paranivat 71 potilaalla, joista yhdellä oli jälkiseurauksia.

Harvinaisia Stevens-Johnsonin oireyhtymä- ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi -tapauksia on todettu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Jotkut näistä ovat johtaneet kuolemaan.

Allogeenisen hematopoieettisen kantasolujen siirron komplikaatiot klassisen Hodgkinin lymfooman yhteydessä

KEYNOTE-013-tutkimuksessa 14 potilasta sai allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen pembrolitsumabihoidon jälkeen. Heistä kuudella raportoitiin akuutti käänteisshyljintä ja yhdellä krooninen käänteisshyljintä. Yksikään tapauksista ei johtanut kuolemaan. Kahdella potilaalla ilmeni maksan veno-okklusiivinen tauti. Toinen näistä tapauksista johti kuolemaan. Yhdellä potilaalla ilmeni engraftment-oireyhtymä kantasolujen siirron jälkeen.

KEYNOTE-087-tutkimuksessa 32 potilasta sai allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen pembrolitsumabihoidon jälkeen. Heistä 16:lla raportoitiin akuutti käänteisshyljintä ja 7:llä krooninen käänteisshyljintä. Kaksi näistä tapauksista johti kuolemaan. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt maksan veno-okklusiivista tautia. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt engraftment-oireyhtymää kantasolujen siirron jälkeen.

KEYNOTE-204-tutkimuksessa 14 potilasta sai allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen pembrolitsumabihoidon jälkeen. Heistä kahdeksalla raportoitiin akuutti käänteisshyljintä ja kolmella krooninen käänteisshyljintä. Yksikään näistä tapauksista ei johtanut kuolemaan. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt maksan veno-okklusiivista tautia. Yhdellä potilaalla ilmeni engraftment-oireyhtymä kantasolujen siirron jälkeen.

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kun pembrolitsumabia käytetään yhdessä aksitinibin kanssa munuaissolukarsinooman hoidossa

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pembrolitsumabia annettiin yhdistelmänä aksitinibin kanssa munuaissolukarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, havaittiin odotettua suuremmalla ilmaantuvuudella ALAT-arvon kohoamista (20 %) ja ASAT-arvon kohoamista

(13 %), jotka olivat vaikeusastetta 3 tai 4. Mediaaniaika ALAT-arvon nousun ilmaantumiseen oli 2,3 kuukautta (vaihteluväli 7 vuorokautta – 19,8 kuukautta). 94 %:lla potilaista, joiden ALAT-arvo oli ≥ 3 kertaa ULN (vaikeusasteet 2–4, n = 116), ALAT-arvo laski vaikeusasteeseen 0 tai 1. 59 % potilaista, joiden ALAT-arvo kohosi, sai systeemisiä kortikosteroideja. Potilaista, joilla arvot palautuivat, 92:lla (84 %) hoito aloitettiin uudelleen joko pembrolitsumabimonoterapiana (3 %) tai aksitinibimonoterapiana (31 %) tai molemmilla valmisteilla (50 %). Näistä potilaista 55 %:lla ALAT-arvo ei kohonnut uudelleen suuremmaksi kuin 3 kertaa ULN, ja kaikilla potilailla, joiden ALAT-arvo kohosi uudelleen suuremmaksi kuin 3 kertaa ULN, arvot palautuivat. Maksaan liittyviä 5. asteen tapahtumia ei ilmennyt.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Pembrolitsumabimonoterapiaa saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: vähentynyt lymfosyyttien määrä 10,8 %, pienentynyt natriumarvo 8,3 %, pienentynyt hemoglobiiniarvo 6,4 %, pienentynyt fosfaattiarvo 5,4 %, kohonnut glukoosiarvo 5,0 %, kohonnut ASAT-arvo 3,1 %, kohonnut ALAT-arvo 3,0 %, kohonnut alkalisen fosfaatin arvo 2,7 %, pienentynyt kaliumarvo 2,4 %, vähentynyt neutrofiilien määrä 2,1 %, vähentynyt verihutaleiden määrä 2,0 %, kohonnut kalsiumarvo 1,9 %, kohonnut kaliumarvo 1,9 %, kohonnut bilirubiiniarvo 1,9 %, pienentynyt albumiiniarvo 1,6 %, pienentynyt kalsiumarvo 1,5 %, kohonnut kreatiniiniarvo 1,5 %, vähentynyt leukosyyttien määrä 0,9 %, kohonnut magnesiumarvo 0,7 %, pienentynyt glukoosiarvo 0,6 %, pienentynyt magnesiumarvo 0,2 % ja kohonnut natriumarvo 0,2 %.

Pembrolitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmää saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: vähentynyt neutrofiilien määrä 26,7 %, vähentynyt lymfosyyttien määrä 23,9 %, pienentynyt hemoglobiiniarvo 19,1 %, vähentynyt leukosyyttien määrä 17,9 %, vähentynyt verihutaleiden määrä 12,2 %, pienentynyt natriumarvo 10,2 %, pienentynyt fosfaattiarvo 8,9 %, kohonnut glukoosiarvo 7,4 %, pienentynyt kaliumarvo 6,5 %, kohonnut kreatiniiniarvo 3,3 %, kohonnut ALAT-arvo 3,1 %, kohonnut ASAT-arvo 3,1 %, pienentynyt kalsiumarvo 3,1 %, kohonnut kaliumarvo 3,0 %, pienentynyt albumiiniarvo 2,9 %, kohonnut kalsiumarvo 2,3 %, kohonnut alkalisen fosfaatin arvo 1,2 %, pienentynyt glukoosiarvo 0,8 %, kohonnut bilirubiiniarvo 0,7 % ja kohonnut natriumarvo 0,3 %.

Pembrolitsumabia yhdistelmänä aksitinibin kanssa saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonnut ALAT-arvo 20,1 %, kohonnut ASAT-arvo 13,2 %, vähentynyt lymfosyyttien määrä 10,8 %, kohonnut glukoosiarvo 8,9 %, pienentynyt natriumarvo 7,8 %, pienentynyt fosfaattiarvo 6,4 %, kohonnut kaliumarvo 6,2 %, kohonnut kreatiniiniarvo 4,3 %, pienentynyt kaliumarvo 3,6 %, kohonnut bilirubiiniarvo 2,1 %, pienentynyt hemoglobiiniarvo 2,1 %, kohonnut alkalisen fosfaatin arvo 1,7 %, kohonnut protrombiini-INR 1,5 %, vähentynyt leukosyyttien määrä 1,4 %, vähentynyt verihutaleiden määrä 1,4 %, pienentynyt aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika 1,2 %, vähentynyt neutrofiilien määrä 1,2 %, kohonnut natriumarvo 1,2 %, pienentynyt kalsiumarvo 0,7 %, kohonnut kalsiumarvo 0,7 %, pienentynyt albumiiniarvo 0,5 % ja pienentynyt glukoosiarvo 0,2 %.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat saivat pembrolitsumabia monoterapiana annoksella 2 mg/kg kolmen viikon välein, 200 mg kolmen viikon välein tai 10 mg/kg kahden tai kolmen viikon välein, arvioitavissa olleista 2 034 potilaasta 36 potilaalla (1,8 %) todettiin hoidon aikana ilmaantuneita pembrolitsumabin vasta-aineita, ja näistä 9 potilaalla (0,4 %) oli neutraloivia vasta-aineita pembrolitsumabia vastaan. Pembrolitsumabia sitovan tai neutraloivan vasta-aineen kehittymiseen liittyvästä muuttuneesta farmakokinetiikasta tai turvallisuusprofiilista ei ollut näyttöä.

Pediatriset potilaat

Pembrolitsumabin turvallisuutta monoterapiana on arvioitu vaiheen I/II KEYNOTE-051-tutkimuksessa 161 pediatrisella potilaalla, jotka olivat 9 kuukautta – 17 vuotta vanhoja ja joilla oli edennyt melanooma, lymfooma tai PD-L1-positiivisia, edenneitä, relapsoituneita tai refraktorisia kiinteitä kasvaimia, annoksella 2 mg/kg 3 viikon välein. Klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavaan potilasjoukkoon (n = 22) kuului 11–17-vuotiaita potilaita. Turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla oli yleisesti ottaen samanlainen kuin on todettu pembrolitsumabilla hoidetuilla aikuisilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia (ilmoitettiin vähintään

20 %:lla pediatriasista potilaista) olivat kuume (33 %), oksentelu (30 %), päänsärky (26 %), vatsakipu (22 %), anemia (21 %), yskä (21 %) ja ummetus (20 %). Suurin osa monoterapian yhteydessä ilmoitetuista haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1 tai 2. Seitsemälläkymmenelläkuudella (47,2 %) potilaalla oli vähintään 1 asteen 3–5 haittavaikutus, ja näistä potilaista viidellä (3,1 %) oli vähintään 1 kuolemaan johtanut haittavaikutus. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin ilmoitettuihin haittavaikutuksiin riippumatta tutkijalääkärin arvioimasta syy-yhteydestä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pembrolitsumabin yliannostuksesta ei ole tietoja.

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: L01XC18

Vaikutusmekanismi

KEYTRUDA on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1 (programmed cell death-1) -reseptoriin ja salpaa sen vuorovaikutuksen ligandien PD-L1 ja PD-L2 kanssa. PD-1-reseptori on T-solujen aktiivisuuden negatiivinen säätelijä, jonka on osoitettu osallistuvan T-soluihin liittyvien immuunivasteiden säätelyyn. KEYTRUDA tehostaa T-soluvasteita, kuten kasvainten kasvua ehkäiseviä vasteita, estämällä PD-1-reseptoria sitoutumasta PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, joita ilmenee antigeeneinä esittelevissä soluissa ja saattaa ilmentyä kasvaimissa tai muissa soluissa kasvaimen mikroympäristössä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pembrolitsumabia arvioitiin kolmen viikon välein annetulla annoksella 2 mg/kg, kolmen viikon välein annetulla annoksella 10 mg/kg ja kahden viikon välein annetulla annoksella 10 mg/kg melanoomaa tai aiemmin hoidettua ei-pienisoluisia keuhkosityöpää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Pembrolitsumabin tehoon ja turvallisuuteen liittyvien annos-altistussuhteiden mallintamisen ja simulaation perusteella tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja seuraavien annosten välillä: 200 mg kolmen viikon välein, 2 mg/kg kolmen viikon välein ja 400 mg kuuden viikon välein monoterapiana (ks. kohta 4.2).

Melanooma

KEYNOTE-006: Kontrolloitu tutkimus melanoomapotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabia
Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kontrolloidussa avoimessa, vaiheen III KEYNOTE-006-monikeskustutkimuksessa edenneen melanooman hoidossa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabia. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan pembrolitsumabia annoksella 10 mg/kg kahden (n = 279) tai kolmen viikon (n = 277) välein tai ipilimumabia annoksella 3 mg/kg kolmen viikon välein (n = 278). BRAF V600E -mutaatiopositivista melanoomaa sairastavilta potilailta ei vaadittu edeltävää hoitoa BRAF-estäjällä.

Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaat, joiden kliininen tila oli vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaittiin, saivat jatkaa hoitoa, kunnes taudin eteneminen varmistui. Kasvaimen tila arvioitiin viikolla 12, sen jälkeen 6 viikon välein viikolle 48 asti ja tämän jälkeen 12 viikon välein.

Tutkimuksen 834 potilaasta 60 % oli miehiä, 44 % oli ≥ 65 -vuotiaita (mediaani-ikä oli 62 vuotta [ikäjakauma 18–89 vuotta]) ja 98 % oli valkoihoisia. Potilaista 65 %:lla oli levinneisyysluokan M1c tauti, 9 %:lla oli aiemmin todettu etäpesäkkeitä aivoissa, 66 % ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja 34 % oli saanut yhden aiemman hoidon. Potilaista 31 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1, 69 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 32 %:lla LDH-arvo oli koholla ja 302 potilaalla (36 %) ilmoitettiin olevan BRAF-mutaatio. Potilaista, joiden kasvaimessa oli BRAF-mutaatio, 139 (46 %) oli saanut aiemmin hoitoa BRAF-estäjällä.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS [Progression Free Survival], joka perustui RECIST 1.1 -kriteeristöä [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours] käyttäen tehtyyn IRO-arvioon [Integrated Radiology and Oncology Assessment, yhdistetty radiologinen ja onkologinen arvio]), ja kokonaiselinaika (OS, Overall Survival). Toissijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR, Objective Response Rate) ja vasteen kesto. Taulukossa 3 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabia lopullisessa analyysissä, joka tehtiin vähintään 21 kuukautta kestäneen seurannan jälkeen. Lopulliseen analyysiin perustuvat Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta ja elinajasta ilman taudin etenemistä on esitetty kuvissa 1 ja 2.

Taulukko 3: KEYNOTE-006-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 3 viikon välein n = 277	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 viikon välein n = 279	Ipilimumabi 3 mg/kg 3 viikon välein n = 278
OS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
p-arvo [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	Ei saavutettu (24, NA)	Ei saavutettu (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
p-arvo [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
Paras objektiivinen vaste			
ORR % (95 % CI)	36 % (30, 42)	37 % (31, 43)	13 % (10, 18)
Täydellinen vaste, %	13 %	12 %	5 %
Osittainen vaste, %	23 %	25 %	8 %
Vasteen kesto[‡]			
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,0, 22,8+)	Ei saavutettu (1,8, 22,8+)	Ei saavutettu (1,1+, 23,8+)
Jatkaa edelleen 18 kk:n kuluttua, %	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Riskisuhde (pembrolitsumabi ipilimumabiin verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyysien mallin mukaan

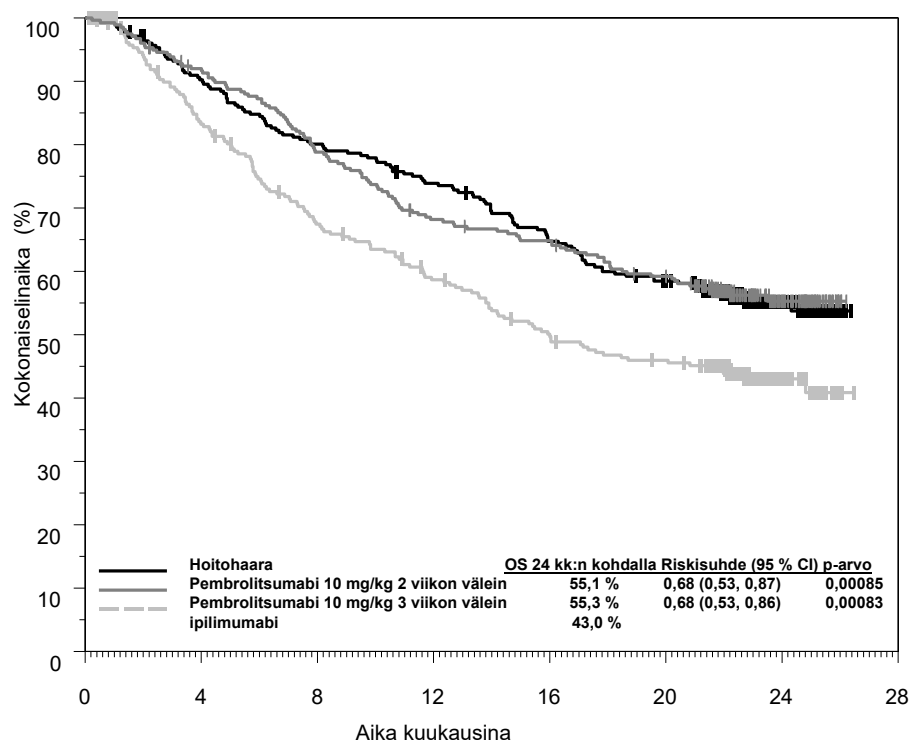
[†] Ositetun log rank -testin perusteella

[‡] Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[§] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

NA = ei käytettävissä

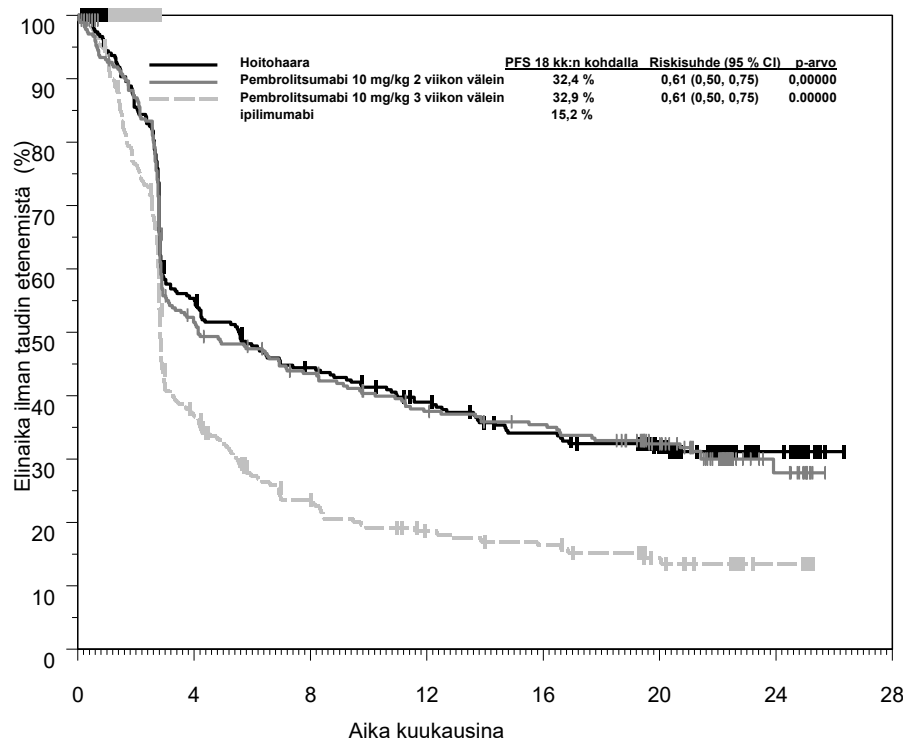
Kuva 1: Kaplan–Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-006-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

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

Kuva 2: Kaplan–Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä KEYNOTE-006-tutkimuksessa (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä								
Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 viikon välein:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolitsumabi 10 mg/kg 3 viikon välein:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumabi:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrolloitu tutkimus aiemmin ipilimumabia saaneilla melanoomapotilailla

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa KEYNOTE-002-monikeskustutkimuksessa edenneen melanooman hoidossa potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet ipilimumabia ja, jos melanooma oli BRAF V600 -mutaatioposiitiivinen, BRAF- tai MEK-estäjää. Potilaat jaettiin satunnaistetusti (1:1:1) ryhmiin, jotka saivat pembrolitsumabia 2 mg/kg (n = 180) tai 10 mg/kg (n = 181) kolmen viikon välein tai solunsalpaajahoidoa (n = 179; solunsalpaajat olivat dakarbatsiini, temotsolomidi, karboplatiini, paklitakseli tai karboplatiini + paklitakseli). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai jotka saivat immunosuppressiivista hoitoa. Muita poissulkukriteerejä olivat aiemmin ipilimumabihoidosta saadut vaikeat tai hengenvaaralliset immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset (mikä tahansa 4. asteen toksinen vaikutus tai 3. asteen toksinen vaikutus, joka vaati kortikosteroidihoitoa [prednisonia tai vastaavaa yli 10 mg/vrk] yli 12 viikon ajan); edelleen jatkuvat aiemman ipilimumabihoidon aiheuttamat vähintään 2. asteen haittavaikutukset; aikaisemmin todettu vaikea yliherkkyys muille monoklonaalisille vasta-aineille; aiemmin todettu pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus, tai HIV-, B-hepatiitti- tai C-hepatiitti-infektio ja ECOG-toimintakykyluokka ≥ 2 .

Pembrolitsumabihoidoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaat, joiden kliininen tila oli vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaittiin, saivat jatkaa hoitoa, kunnes taudin eteneminen varmistui. Kasvaimen tila arvioitiin viikolla 12, sen jälkeen 6 viikon välein viikolle 48 asti ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Solunsalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla taudin eteneminen oli vahvistettu riippumattomasti ensimmäisen aikataulunmukaisen taudin arvioinnin jälkeen, saivat siirtyä toiseen hoitoaaraan, jossa heille annettiin pembrolitsumabia kaksoissokkoutetusti joko 2 mg/kg tai 10 mg/kg kolmen viikon välein.

Tutkimuksen 540 potilaasta 61 % oli miehiä, 43 % oli ≥ 65 -vuotiaita (mediaani-ikä oli 62 vuotta [ikäjakauma 15–89 vuotta]) ja 98 % oli valkoihoisia. Potilaista 82 prosentilla oli levinneisyysluokan M1c tauti, 73 % oli saanut aikaisemmin vähintään kahta ja 32 % vähintään kolmea systeemistä hoitoa edenneeseen

melanoomaan. Potilaista 45 prosentilla ECOG-toimintakykyluokka oli 1, 40 prosentilla LDH-arvo oli koholla ja 23 prosentilla kasvaimessa oli BRAF-mutaatio.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS [Progression Free Survival], joka perustui RECIST 1.1 -kriteeristöä [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours] käyttäen tehtyyn IRO-arvioon [Integrated Radiology and Oncology Assessment, yhdistetty radiologinen ja onkologinen arvio]), ja kokonaiselinaika (OS, Overall Survival). Toissijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR, Objective Response Rate) ja vasteen kesto. Taulukossa 4 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista lopullisessa analyysissä aiemmin ipilimumabia saaneilla potilailla, ja kuvassa 3 on Kaplan-Meier-kuvaaja elinajasta ilman taudin etenemistä. Tulokset kummassakin pembrolitsumabin hoitohaarassa olivat paremmat kuin solunsalpaajahoidossa elinajassa ilman taudin etenemistä eikä pembrolitsumabin annosten välillä ollut eroa. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinaikan lopullisessa analyysissä, jossa ei otettu huomioon hoitohaarasta toiseen siirtymisen mahdollisia sekoittavia vaikutuksia. Solunsalpaajahoidoista potilaista 55 % siirtyi toiseen hoitohaaraan ja hoitoa jatkettiin pembrolitsumabilla.

Taulukko 4: KEYNOTE-002-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein n = 180	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 3 viikon välein n = 181	Solunsalpaajahoido n = 179
PFS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
p-arvo [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
OS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
p-arvo [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaani, kk (95 % CI)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Paras objektiivinen vaste			
ORR % (95 % CI)	22 % (16, 29)	28 % (21, 35)	5 % (2, 9)
Täydellinen vaste, %	3 %	7 %	0 %
Osittainen vaste, %	19 %	20 %	5 %
Vasteen kesto[§]			
Mediaani, kk (vaihteluväli)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Ei saavutettu (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
Jatkuu edelleen 12 kk:n kuluttua, %	73 % [¶]	79 % [¶]	0 % [¶]

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoidoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksiä mallin mukaan

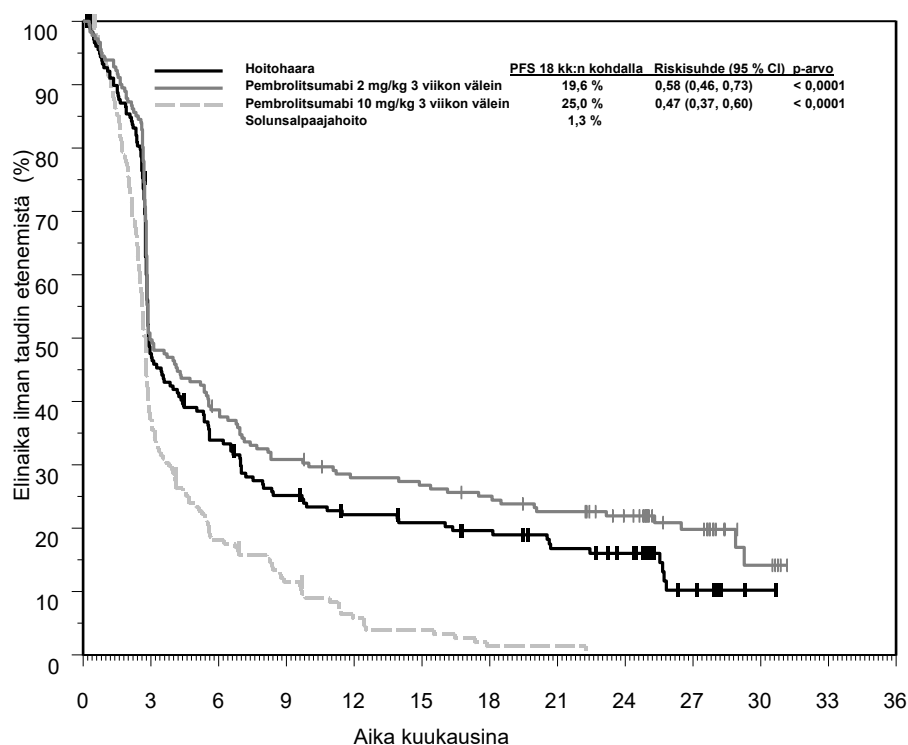
[†] Ositetun log rank -testin perusteella

[‡] Ei tilastollista merkitsevyyttä kerrannaisuuden suhteen tehdyn korjauksen jälkeen

[§] Perustuu lopullisen analyysin tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[¶] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Kuva 3: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajasta ilman taudin etenemistä hoitohaaroittain KEYNOTE-002-tutkimuksessa (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolitsumabi 10 mg/kg 3 viikon välein:	181	69	48	42	30	5	0
Solunsalpaajahoito:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Avoim tutkimus aikaisemmin ipilimumabihoitoa saaneilla melanoomapotilailla ja melanoomapotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabihoitoa

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin ei-kontrolloidussa avoimessa KEYNOTE-001-tutkimuksessa potilailla, joilla oli edennyt melanooma. Tehon arviointi tehtiin kahden määritellyn tutkimushaaran 276 potilaasta. Toisen tutkimushaaran potilaat olivat saaneet aikaisemmin ipilimumabihoitoa (ja BRAF- tai MEK-estäjää, jos kasvain oli BRAF V600 -mutaatiopositivinen), ja toisen haaran potilaat eivät olleet saaneet ipilimumabia. Potilaille annettiin satunnaistetusti pembrolitsumabia 2 mg/kg kolmen viikon välein tai 10 mg/kg kolmen viikon välein. Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaat, joiden kliininen tila oli vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaittiin, saivat jatkaa hoitoa, kunnes taudin eteneminen varmistui. Poissulkukriteerit olivat samat kuin KEYNOTE-002-tutkimuksessa.

Pembrolitsumabiannosta 2 mg/kg saaneista 89 potilaasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet ipilimumabihoitoa, 53 % oli miehiä, 33 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja mediaani-ikä oli 59 vuotta (ikäjakauma 18–88 vuotta). Kahta potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat olivat valkoihoisia. Potilaista 84 prosentilla oli levinneisyysluokan M1c tauti ja 8 prosentilla oli aikaisemmin todettu aivometastaasi. Potilaista 70 % oli saanut aikaisemmin vähintään kahta ja 35 % vähintään kolmea systeemistä hoitoa edenneeseen melanoomaan. BRAF-mutaatioita raportoitiin 13 prosentilla tutkimuspopulaatiosta. Kaikki potilaat, joiden kasvaimessa oli BRAF-mutaatio, olivat saaneet aiemmin BRAF-estäjää.

Pembrolitsumabiannosta 2 mg/kg saaneista 51 potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet ipilimumabihoitoa, 63 % oli miehiä, 35 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja mediaani-ikä oli 60 vuotta (ikäjakauma 35–80 vuotta). Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat olivat valkoihoisia. Potilaista 63 prosentilla oli levinneisyysluokan M1c tauti ja 2 prosentilla oli aikaisemmin todettu aivometastaasi. Potilaista 45 % ei ollut saanut aikaisemmin hoitoa edenneeseen melanoomaan. BRAF-mutaatioita raportoitiin 20 potilaalla (39 %). Potilaista, joiden kasvaimessa oli BRAF-mutaatio, 10 (50 %) oli saanut aiemmin hoitoa BRAF-estäjällä.

Tehoa mittaava ensisijainen lopputulosmuuttuja oli riippumattomaan arviointiin perustuva objektiivisten vasteiden osuus (ORR). Riippumattomassa arvioinnissa käytettiin RECIST 1.1 -kriteeristöä. Toissijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttajat olivat niiden potilaiden osuus, joilla oli hallinnassa oleva tauti (DCR, sisältää täydellisen vasteen, osittaisen vasteen ja vakaan taudin), vasteen kesto, elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Kasvaimen vaste arvioitiin 12 viikon välein. Taulukossa 5 on tiivistelmä tärkeimmistä tehon mittareista aikaisemmin ipilimumabihoitoa saaneilla potilailla ja potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabihoitoa. Potilaat saivat pembrolitsumabia annoksena 2 mg/kg. Taulukon tiedot perustuvat vähintään 30 kuukauden seuranta-aikaan, joka koski kaikkia potilaita.

Taulukko 5: KEYNOTE-001-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 2 mg/kg kolmen viikon välein – aikaisemmin ipilimumabia saaneet potilaat n = 89	Pembrolitsumabi 2 mg/kg kolmen viikon välein – potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet ipilimumabia n = 51
IRO-arvioon[†] perustuva paras objektiivinen vaste*		
ORR % (95 % CI)	26 % (17, 36)	35 % (22, 50)
Täydellinen vaste	7 %	12 %
Osittainen vaste	19 %	24 %
Hallinnassa oleva tauti, % [‡]	48 %	49 %
Vasteen kesto[§]		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
Jatkuu edelleen 24 kk:n kuluttua [¶] , %	75 %	71 %
PFS		
Mediaani, kk (95 % CI)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
PFS-osuus 12 kk:n kuluttua	34 %	38 %
Kokonaiselinaika (OS)		
Mediaani, kk (95 % CI)	18,9 (11, ei käytettävissä)	28,0 (14, ei käytettävissä)
Kokonaiselossaolo-osuus 24 kk:n kuluttua	44 %	56 %

* Sisältää potilaita, joilla ei lähtötilanteessa ollut mitattavissa olevaa tautia riippumattoman radiologisen arvion mukaan

[†] IRO = Yhdistetty radiologinen ja onkologinen arvio (Integrated radiology and oncologist assessment) RECIST 1.1 -kriteeristöä käyttäen

[‡] Perustuu parhaaseen vasteeseen, joka on stabiili tauti tai parempi

[§] Perustuu potilaisiin, joiden hoitovaste on vahvistettu riippumattomassa arvioinnissa, alkaen päivästä, jona vaste ensimmäisen kerran rekisteröitiin; aiemmin ipilimumabihoitoa saaneet potilaat, n = 23; potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabia, n = 18

[¶] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Sekä aikaisemmin ipilimumabihoitoa saaneiden (n = 84) että niiden potilaiden, jotka eivät olleet saaneet ipilimumabia (n = 52), hoitotulokset olivat samanlaiset ryhmässä, joka sai pembrolitsumabia 10 mg/kg kolmen viikon välein, ja ryhmässä, joka sai pembrolitsumabia 2 mg/kg kolmen viikon välein.

Alaryhmäanalyysit

BRAF-mutaatiostatus melanoomassa

KEYNOTE-002-tutkimuksen lopullisen analyysin osana tehtiin alaryhmäanalyysi potilailla, joilla oli villityypin BRAF (n = 414; 77 %) tai potilailla, joilla oli BRAF-mutaatio ja jotka olivat aiemmin saaneet BRAF-hoitoa (n = 126; 23 %). Tiivistelmä alaryhmäanalyysistä on taulukossa 6.

Taulukko 6: KEYNOTE-002-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset BRAF-mutaatiostatuksen mukaan

Päätetapahtuma	BRAF-villityyppi		BRAF-mutaatiopositiivinen potilas, joka oli aiemmin saanut BRAF-hoitoa	
	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein (n = 136)	Solunsalpaajahoito (n = 137)	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein (n = 44)	Solunsalpaajahoito (n = 42)
PFS riskisuhde* (95 % CI)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
OS riskisuhde* (95 % CI)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksiens mallin mukaan

KEYNOTE-006-tutkimuksen lopullisen analyysin osana tehtiin alaryhmäanalyysi potilailla, joilla oli villityypin BRAF (n = 525; 63 %) tai joilla oli BRAF-mutaatio eivätkä he olleet aiemmin saaneet BRAF-hoitoa (n = 163; 20 %) tai joilla oli BRAF-mutaatio ja he olivat aiemmin saaneet BRAF-hoitoa (n = 139; 17 %). Tiivistelmä alaryhmäanalyysistä on taulukossa 7.

Taulukko 7: KEYNOTE-006-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset BRAF-mutaatiostatuksen mukaan

Päätetapahtuma	BRAF-villityyppi		BRAF-mutaatiopositiivinen potilas, joka ei ollut aiemmin saanut BRAF-hoitoa		BRAF-mutaatiopositiivinen potilas, joka oli aiemmin saanut BRAF-hoitoa	
	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (yhdistetty)	Ipilimumabi (n = 170)	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (yhdistetty)	Ipilimumabi (n = 55)	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (yhdistetty)	Ipilimumabi (n = 52)
PFS riskisuhde* (95 % CI)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
OS riskisuhde* (95 % CI)	0,68 (0,52, 0,88)	---	0,70 (0,40, 1,22)	---	0,66 (0,41, 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Riskisuhde (pembrolitsumabi ipilimumabiin verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksiens mallin mukaan

PD-L1-status melanoomassa

KEYNOTE-002-tutkimuksen lopullisen analyysin osana tehdyssä alaryhmäanalyysissä verrattiin PD-L1-positiivisia potilaita (PD-L1 ilmentyy vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja kasvaimeen liittyvistä immuunisoluista suhteessa kaikkiin elinkykyisiin kasvainsoluihin – MEL-pistemäärä (MEL Score)) PD-L1-negatiivisiin potilaisiin. PD-L1:n ilmentymistä tutkittiin retrospektiivisesti immunohistokemiallisella analyysillä (IHC-analyysillä) käyttäen 22C3 PD-L1 -vasta-ainetta. Niistä potilaista, joista voitiin arvioida PD-L1:n ilmentyminen (79 %), 69 % (n = 294) oli PD-L1-positiivisia ja 31 % (n = 134) oli PD-L1-negatiivisia. Taulukossa 8 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista PD-L1:n ilmentymisen mukaan.

Taulukko 8: KEYNOTE-002-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset PD-L1:n ilmentymisen mukaan

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein	Solunsalpaajahoito	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein	Solunsalpaajahoito
	PD-L1-positiiviset		PD-L1-negatiiviset	
PFS riskisuhde* (95 % CI)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
OS riskisuhde* (95 % CI)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksiens mallin mukaan

KEYNOTE-006-tutkimuksen lopullisen analyysin osana tehdyssä alaryhmäanalyysissä verrattiin PD-L1-positiivisia potilaita (n = 671; 80 %) PD-L1-negatiivisiin potilaisiin (n = 150; 18 %). Potilaista, joista voitiin arvioida PD-L1:n ilmentyminen (98 %), 82 % oli PD-L1-positiivisia ja 18 % oli PD-L1-negatiivisia. Taulukossa 9 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista PD-L1:n ilmentymisen mukaan.

Taulukko 9: KEYNOTE-006-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset PD-L1:n ilmentymisen mukaan

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (yhdistetty)	Ipilimumabi	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (yhdistetty)	Ipilimumabi
	PD-L1-positiiviset		PD-L1-negatiiviset	
PFS riskisuhde* (95 % CI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
OS riskisuhde* (95 % CI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Riskisuhde (pembrolitsumabi ipilimumabiin verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksen mallin mukaan

Silmän melanooma

KEYNOTE-001-tutkimukseen osallistuneilla 20 tutkittavalla, joilla oli silmän melanooma, ei raportoitu objektiivisia vasteita. Kuudella potilaalla taudin ilmoitettiin olevan vakaa.

KEYNOTE-054: Lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin liittämissähoitoa potilailla, joille on tehty melanooman täydellinen poistoleikkaus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-054 arvioitiin pembrolitsumabin tehoa potilailla, joille oli tehty levinneisyysasteen IIIA (imusolmuke-etäpesäke > 1 mm), IIIB tai IIIC melanooman täydellinen poistoleikkaus. Yhteensä 1 019 aikuista potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan pembrolitsumabia 200 mg 3 viikon välein (n = 514) tai lumelääkettä (n = 505) enintään vuoden ajan, kunnes tauti uusiutui tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Satunnaistaminen stratifioitiin AJCC:n (American Joint Committee on Cancer) julkaiseman luokituskäsiokirjan 7. painoksen mukaisen levinneisyysasteen (IIIA tai IIIB tai IIIC, 1–3 positiivista imusolmuketta, tai IIIC, ≥ 4 positiivista imusolmuketta) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka, Euroopan maat, Australia ja muut mainitut maat) mukaan. Edellytyksenä oli, että potilaille oli tehty imusolmukedissektio, ja he olivat tarvittaessa saaneet sädehoitoa hoidon aloitusta edeltävien 13 viikon aikana. Potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai limakalvon tai silmän melanooma, eivät soveltuneet tutkimukseen. Potilaat eivät soveltuneet tutkimukseen, jos melanoomaa oli aiemmin hoidettu muilla tavoilla kuin kirurgisesti tai interferoneilla, kun kyseessä olivat paksut primaarimelanoomat eikä imusolmukkeiden osallisuudesta ollut näyttöä. Potilaille tehtiin kuvantamistutkimus 12 viikon välein ensimmäisen pembrolitsumabiannoksen antamisen jälkeen kahden ensimmäisen vuoden ajan, sitten 6 kuukauden välein vuosina 3–5 ja sen jälkeen kerran vuodessa.

1 019 potilaan tiedot lähtötalanteessa olivat: mediaani-ikä 54 vuotta (25 % oli vähintään 65-vuotiaita), miehiä 62 %, ja 94 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 6 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. 16 %:lla potilaista taudin levinneisyysaste oli IIIA; 46 %:lla IIIB; 18 %:lla IIIC (1–3 positiivista imusolmuketta) ja 20 %:lla IIIC (≥ 4 positiivista imusolmuketta); 50 % potilaista oli BRAF V600 -mutaatiopositiivisia ja 44 %:lla oli villityypin BRAF. PD-L1:n ilmentymistä tutkittiin retrospektiivisesti immunohistokemiallisella analyysillä käyttäen 22C3 PD-L1 -vasta-ainetta; 84 %:lla potilaista oli PD-L1-positiivinen melanooma (PD-L1 ilmentyy vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja kasvaimen liittyvistä immuunisoluista suhteessa kaikkiin elinkykyisiin kasvainsoluihin). Samaa pisteytysjärjestelmää (MEL-pistemäärä) käytettiin metastasoituneen melanooman yhteydessä.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat tutkijalääkärin arvioima elinaika ilman taudin uusiutumista (recurrence-free survival, RFS) koko tutkimuspopulaatiossa ja populaatiossa, jossa potilailla oli PD-L1-positiivisia kasvaimia. Elinaika ilman taudin uusiutumista määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivästä päivään, jolloin tauti uusiutuu ensimmäisen kerran (paikallinen, alueellinen tai systeeminen etäpesäke), tai kuolemaan, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin. Tutkimus osoitti, että pembrolitsumabihaaraan satunnaistetuilla potilailla elinajat ilman taudin uusiutumista olivat lumehaaraan verrattuna tilastollisesti merkittävästi parantuneet etukäteen määritellyn välianalyysin kohdalla. Seitsemän kuukauden pituiseen lisäseurantaan perustuvista tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 10 ja kuvassa 4.

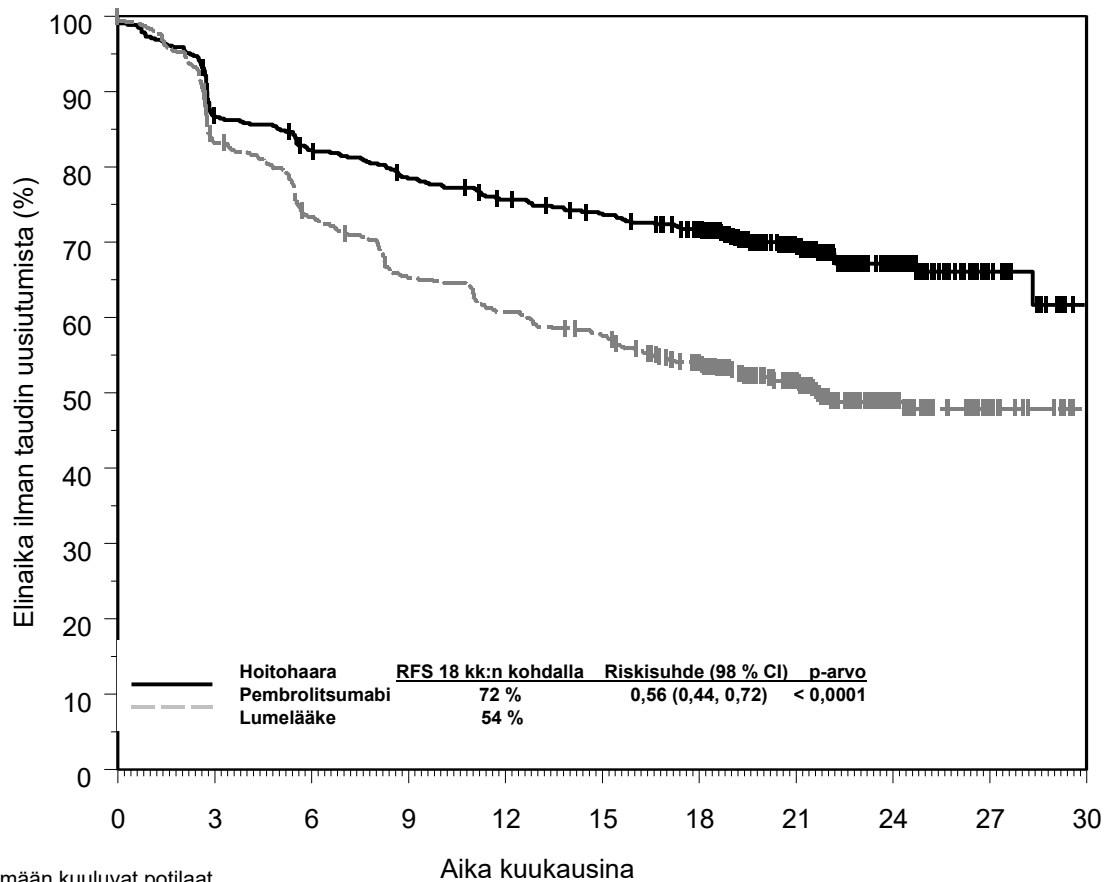
Taulukko 10: KEYNOTE-054-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	KEYTRUDA 200 mg 3 viikon välein n = 514	Lumelääke n = 505
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	158 (31 %)	246 (49 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	Ei saavutettu	21,7 (17,1, ei saavutettu)
Riskisuhde* (98 % CI)	0,56 (0,44, 0,72)	
p-arvo (ositettu log rank)	< 0,0001	
RFS 6 kk:n kohdalla		
RFS-osuus	82 %	73 %
RFS 12 kk:n kohdalla		
RFS-osuus	76 %	61 %
RFS 18 kk:n kohdalla		
RFS-osuus	72 %	54 %

* Ositetun Coxin verrannollisten riskitehyksien mallin mukaan

KEYNOTE-054-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita AJCC-käsikirjan 7. painoksen luokituksen mukaisesti, ja elinaikaa ilman taudin uusiutumista koskeva alaryhmäanalyysi toteutettiin AJCC-käsikirjan 8. painoksen luokituksen mukaisesti sen jälkeen, kun tutkimustulokset elinajasta ilman taudin uusiutumista oli raportoitu. Koko tutkimuspopulaatiossa osoitettiin, että potilailla, joilta oli kirurgisesti poistettu AJCC-käsikirjan 7. painoksen luokituksen mukainen levinneisyysasteen III melanooma, pembrolitsumabihaaraan satunnaistettujen potilaiden elinajat ilman taudin uusiutumista olivat tilastollisesti merkitsevästi parantuneet lumehaaraan verrattuna. AJCC-käsikirjan 8. painoksen luokituksen mukainen levinneisyysasteen IIIA melanooma rajaa potilasjoukon, jossa ennuste on parempi kuin AJCC-käsikirjan 7. painoksen luokituksen mukaista levinneisyysasteen IIIA melanoomaa sairastavilla potilailla. AJCC-käsikirjan 8. painoksen luokituksen mukaisesti yhteensä 82 tutkittavalla taudin katsottiin olevan vaikeusastetta IIIA; 42 tutkittavalla pembrolitsumabihaarassa ja 40 tutkittavalla lumehaarassa. Tapahtumia, jotka liittyivät elinaikaan ilman taudin uusiutumista, todettiin yhteensä kolmetoista; kuusi pembrolitsumabihaarassa ja seitsemän lumehaarassa. AJCC-käsikirjan 8. painoksen luokituksen mukaista levinneisyysasteen IIIA tautia sairastavista tutkittavista oli vain vähän tietoa tämän elinaikaa ilman taudin uusiutumista koskevan analyysin ajankohtana.

Kuva 4: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin uusiutumista hoitoaaroittain KEYNOTE-054-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)



Riskiryhmään kuuluvat potilaat	Aika kuukausina										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolitsumabi:	514	439	413	393	375	362	340	207	92	25	3
Lumelääke:	505	415	363	323	300	283	251	164	63	18	2

Vaikka toisena ensisijaisena päätetapahtumana analysoitiin potilaat, joilla oli PD-L1-positiivisia kasvaimia, toteutettiin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit potilaista, joiden kasvaimet olivat PD-L1-negatiivisia, BRAF-mutaatioposiitivisia tai -negatiivisia. Taulukossa 11 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista PD-L1:n ilmentymisen ja BRAF-mutaatiostatuksen mukaan.

Taulukko 11: KEYNOTE-054-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset PD-L1:n ilmentymisen ja BRAF-mutaatiostatuksen mukaan

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein	Lumelääke	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein	Lumelääke
	PD-L1-positiiviset		PD-L1-negatiiviset	
	n = 428	n = 425	n = 59	n = 57
RFS riskisuhde* (95 % CI)	0,54 (0,42, 0,69)	---	0,47 (0,26, 0,85)	---
RFS-osuus 6 kk:n kohdalla	84 %	75 %	81 %	64 %
	BRAF-mutaatioposiitiviset		BRAF-mutaationegatiiviset	
	n = 245	n = 262	n = 233	n = 214
RFS riskisuhde* (95 % CI)	0,49 (0,36, 0,67)	---	0,64 (0,47, 0,87)	---
RFS-osuus 6 kk:n kohdalla	83 %	73 %	80 %	72 %

*Ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

KEYNOTE-024: Kontrolloitu tutkimus ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Kontrolloidussa avoimessa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-024 arvioitiin pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Potilailla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen; PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ -testin mukaan tumour proportion score (TPS) oli ≥ 50 %. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan pembrolitsumabia 200 mg:n annoksella kolmen viikon välein (n = 154) tai tutkijalääkärin valitsemaa platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (n = 151; hoitoja olivat pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmä, pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmä, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmä, gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmä sekä paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmä. Ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavat potilaat saattoivat saada pemetreksediylläpitohoitoa.). Potilaat saivat pembrolitsumabia, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai tauti eteni. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Hoitoa voitiin jatkaa enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei edennyt. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden kasvaimessa oli EGFR- tai ALK-genomipoikkeavuuksia tai joilla oli autoimmuunisairaus, joka oli edellyttänyt systeemistä hoitoa kahden vuoden sisällä hoidosta, tai joilla oli immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet rintakehän alueelle yli 30 Gy:n säteilyannoksen viimeksi kuluneiden 26 viikon aikana. Kasvaimen status arvioitiin 9 viikon välein. Solunsalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla taudin eteneminen oli vahvistettu riippumattomasti, saivat siirtyä toiseen hoitohaaraan, jossa heille annettiin pembrolitsumabia.

KEYNOTE-024-tutkimuksen 305 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 65 vuotta (54 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 61 %; valkoihoisia 82 % ja aasialaisia 15 %, 35 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 65 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. Sairauden ominaisuudet olivat: levyepiteelikarsinooma (18 %), muu kuin levyepiteelikarsinooma (82 %); M1-luokka (99 %) ja aivojen etäpesäkkeet (9 %).

Ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS) ja objektiivisten vasteiden osuus (ORR) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Taulukossa 12 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista hoitoaikkeen mukaiselle (ITT) potilasjoukolle. Välianalyysin tulokset, jotka koskivat elinaikaa ilman taudin etenemistä ja objektiivisten vasteiden osuutta, on raportoitu, kun seuranta-ajan mediaani oli 11 kuukautta. Lopullisen analyysin tulokset, jotka koskivat kokonaiselinaikaa, on raportoitu, kun seuranta-ajan mediaani oli 25 kuukautta.

Taulukko 12: KEYNOTE-024-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 154	Solunsalpaajahoito n = 151
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	73 (47 %)	116 (77 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-arvo [†]	< 0,001	
Mediaani, kk (95 % CI)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	73 (47 %)	96 (64 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,63 (0,47, 0,86)	
p-arvo [†]	0,002	
Mediaani, kk (95 % CI)	30,0 (18,3, NA)	14,2 (9,8, 19,0)
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR % (95 % CI)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
Täydellinen vaste %	4 %	1 %
Osittainen vaste %	41 %	27 %
Vasteen kesto[‡]		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
%-osuus potilaita, joilla kesto on ≥ 6 kk	88 % [§]	59 % [¶]

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan

† Ositetun log rank -testin perusteella

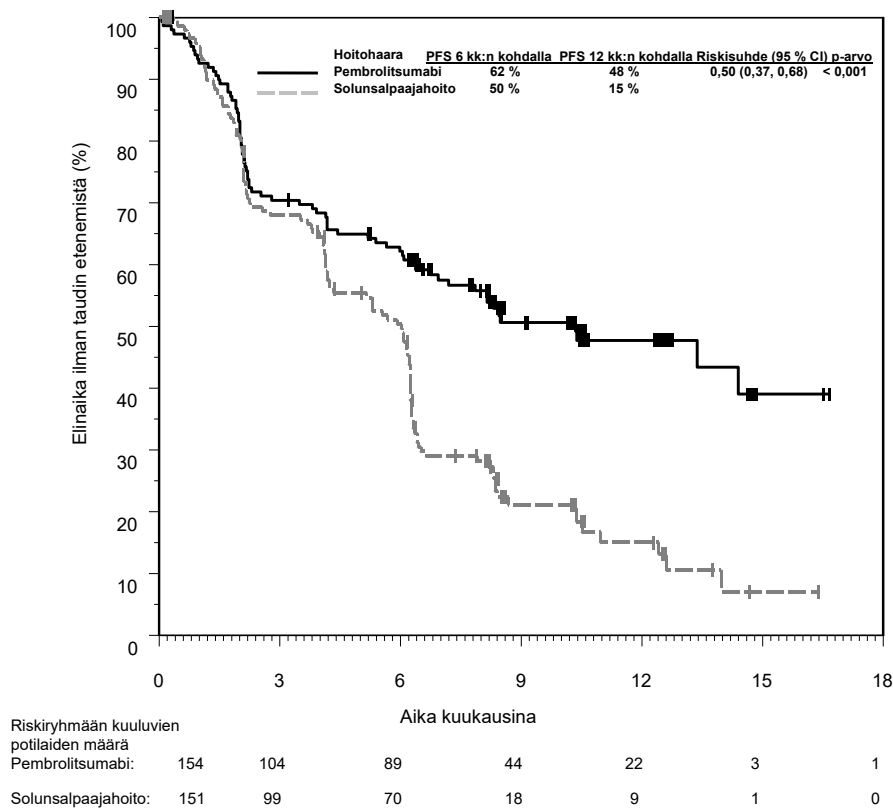
‡ Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

§ Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin; sisältää 43 potilasta, joiden vasteiden kesto oli vähintään 6 kuukautta

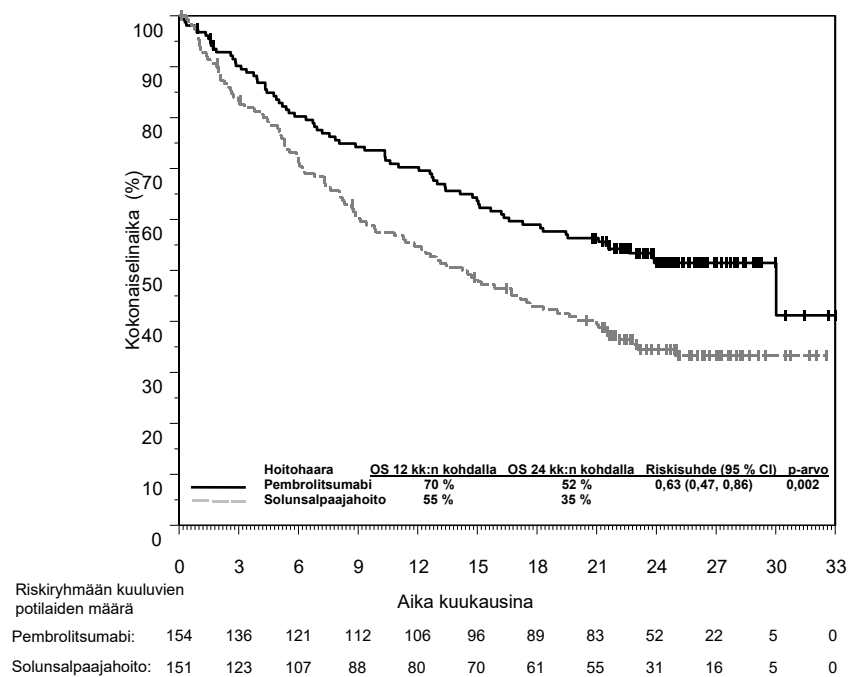
¶ Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin; sisältää 16 potilasta, joiden vasteiden kesto oli vähintään 6 kuukautta

NA = ei käytettävissä

Kuva 5: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä KEYNOTE-024-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain



Kuva 6: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-024-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain



Alaryhmäanalyysissä pembrolitsumabista havaittiin olevan vähemmän hyötyä elossaoloaikaan kemoterapiaan verrattuna sillä pienellä määrällä potilaita, jotka eivät koskaan olleet tupakoineet. Potilaiden pienen määrän vuoksi näistä tuloksista ei kuitenkaan voi tehdä varmoja johtopäätöksiä.

KEYNOTE-042: Kontrolloitu tutkimus ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin myös kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-042 paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Tutkimusasetelma oli samankaltainen kuin KEYNOTE-024-tutkimuksessa, paitsi että potilailla todettu PD-L1:n ilmentymisen TPS oli ≥ 1 % PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM-testin mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan pembrolitsumabia 200 mg:n annoksella kolmen viikon välein (n = 637) tai tutkijalääkärin valitsemaa platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (n = 637; hoitoja olivat pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmä sekä paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmä. Ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavat potilaat saattoivat saada pemetreksedylläpitohoitoa.). Kasvaimen status arvioitiin ensimmäisten 45 viikon aikana 9 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein.

KEYNOTE-042-tutkimukseen osallistuneista 1 274 potilaasta 599:llä (47 %:lla) oli kasvaimia, joissa PD-L1-ligandin ilmentymisen TPS oli ≥ 50 % PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM-testin mukaan. Näiden 599 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (45 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 69 %; valkoihoisia 63 %, aasialaisia 32 % ja taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia 17 %, 31 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 69 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. Sairausten ominaisuudet olivat: levyepiteelikarsinoma (37 %), muu kuin levyepiteelikarsinoma (63 %); levinneisyysaste IIIA (0,8 %); levinneisyysaste IIIB (9 %); levinneisyysaste IV (90 %); ja hoidetut aivojen etäpesäkkeet (6 %).

Ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli kokonaiselinaika (OS). Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja objektiivisten vasteiden osuus (ORR) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Tutkimus osoitti, että solunsalpaajahoitoon verrattuna kokonaiselinajat olivat tilastollisesti merkitsevästi parantuneet pembrolitsumabimonoterapiahaaraan satunnaistetuilla potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen TPS oli ≥ 1 % (riskisuhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,71–0,93 lopullisessa analyysissä), ja pembrolitsumabimonoterapiahaaraan satunnaistetuilla potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen TPS oli ≥ 50 %. Taulukossa 13 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista populaatiolle, jossa TPS oli ≥ 50 %, lopullisessa analyysissä, joka tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 15,4 kuukautta. Lopulliseen analyysiin perustuvat Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajalle populaatiossa, jossa TPS oli ≥ 50 %, on esitetty kuvassa 7.

Taulukko 13: KEYNOTE-042-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (PD-L1:n TPS \geq 50 %)

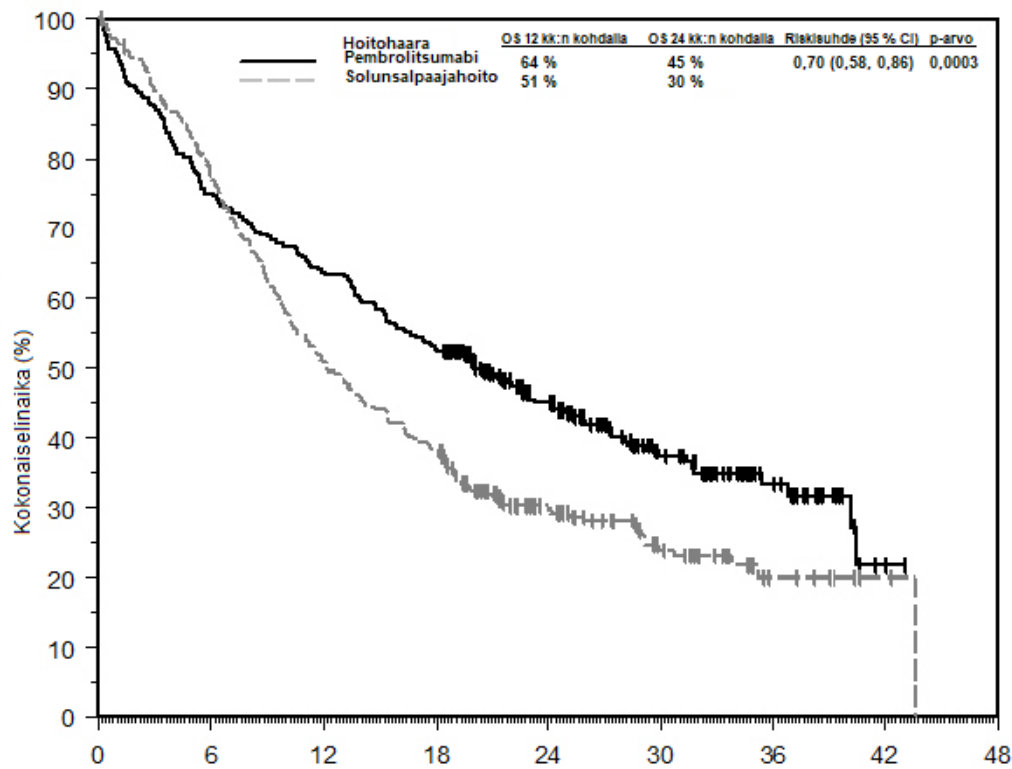
Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 299	Solunsalpaajahoito n = 300
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	180 (60 %)	220 (73 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,70 (0,58, 0,86)	
p-arvo [†]	0,0003	
Mediaani, kk (95 % CI)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	238 (80 %)	250 (83 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,84 (0,70, 1,01)	
Mediaani, kk (95 % CI)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR % (95 % CI)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
Täydellinen vaste %	1 %	0,3 %
Osittainen vaste %	38 %	32 %
Vasteen kesto[‡]		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
%-osuus potilaista, joilla kesto on \geq 18 kk	57 %	34 %

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksen mallin mukaan

[†] Ositetun log rank -testin perusteella

[‡] Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

Kuva 7: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle hoitohaaroittain KEYNOTE-042-tutkimuksessa (potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymistä kuvaava TPS oli ≥ 50 %, hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina								
Pembrolitsumabi:	299	224	190	157	94	50	21	1	0
Solunsalpaajahoito:	300	231	151	113	59	31	8	2	0

Eksploratiivisen post hoc -alaryhmäanalyysin tulokset viittasivat siihen, että pembrolitsumabihoidon yhteydessä elossaoloajalla oli taipumus pidentyä vähemmän solunsalpaajahoitoon verrattuna sekä ensimmäisten neljän kuukauden aikana että koko hoidon keston ajan potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet. Koska tämä alaryhmäanalyysi oli luonteeltaan eksploratiivinen, lopullisia johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä.

KEYNOTE-189: Yhdistelmähoitoa koskeva kontrolloitu tutkimus ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-189 arvioitiin pembrolitsumabin tehoa yhdistelmänä pemetreksedin ja platinasolunsalpaajahoidon kanssa. Keskeiset sisäänottokriteerit olivat metastasoitunut ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ei aiempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen ei-pienisoluiseen keuhkosityöpään eikä EGFR- tai ALK- genomipoikkeavuuksia kasvaimessa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus, joka oli edellyttänyt systeemistä hoitoa kahden vuoden sisällä hoidosta, tai joilla oli immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet rintakehän alueelle yli 30 Gy:n säteilyannoksen viimeksi kuluneiden 26 viikon aikana. Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan jotakin seuraavista hoidoista:

- pembrolitsumabia 200 mg pemetreksedin (500 mg/m²) ja tutkijalääkärin valinnan mukaan sisplatiinin (75 mg/m²) tai karboplatiinin (AUC 5 mg/ml/min) kanssa laskimoon kolmen viikon välein neljän hoitosyklin ajan ja sen jälkeen pembrolitsumabia 200 mg ja pemetreksedia 500 mg/m² laskimoon kolmen viikon välein (n = 410)
- lumelääkettä pemetreksedin (500 mg/m²) ja tutkijalääkärin valinnan mukaan sisplatiinin (75 mg/m²) tai karboplatiinin (AUC 5 mg/ml/min) kanssa laskimoon kolmen viikon välein neljän hoitosyklin ajan ja sen jälkeen lumelääkettä ja pemetreksedia 500 mg/m² laskimoon kolmen viikon välein (n = 206)

Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tutkijalääkäri määrittäi RECIST 1.1 -kriteerien mukaan taudin edenneen, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan. Pembrolitsumabihoitoa voitiin jatkaa sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) RECIST-kriteerejä käyttämällä arvioiman taudin etenemisenkin jälkeen tai pemetreksedihoiton lopettamisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Potilailla, jotka saivat koko 24 kuukauden hoidon tai joilla todettiin täydellinen vaste, pembrolitsumabihoito voitiin aloittaa uudelleen taudin edettyä ja sitä voitiin antaa vielä enintään vuoden ajan. Kasvaimen tila arvioitiin viikolla 6 ja viikolla 12 ja sen jälkeen 9 viikon välein. Potilaille, jotka saivat lumelääkettä ja solunsalpaajahoitoa ja joilla riippumaton taho vahvisti taudin edenneen, tarjottiin mahdollisuutta saada pembrolitsumabia monoterapiana.

KEYNOTE-189-tutkimuksen 616 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 64 vuotta (49 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 59 %; valkoihoisia 94 % ja aasialaisia 3 %; 43 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 56 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1; 31 % potilaista oli PD-L1-negatiivisia (TPS < 1 %); ja 18 %:lla oli hoidettuja tai hoitamattomia aivojen etäpesäkkeitä lähtötilanteessa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto, jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Taulukossa 14 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista, ja kuvissa 8 ja 9 on esitetty Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta ja elinajasta ilman taudin etenemistä. Kuvaajat perustuvat lopulliseen analyysiin, jossa seuranta-ajan mediaani oli 18,8 kuukautta.

Taulukko 14: KEYNOTE-189-tutkimuksessa todetut tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi, pemtreksedi ja platina-solunsalpaaja-hoito n = 410	Lumelääke, pemtreksedi ja platina-solunsalpaajahoido n = 206
OS*		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	258 (63 %)	163 (79 %)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,56 (0,46, 0,69)	
p-arvo [‡]	< 0,00001	
Mediaani, kk (95 % CI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	337 (82 %)	197 (96 %)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,49 (0,41, 0,59)	
p-arvo [‡]	< 0,00001	
Mediaani, kk (95 % CI)	9,0 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR [§] % (95 % CI)	48 % (43, 53)	20 % (15, 26)
Täydellinen vaste, %	1,2 %	0,5 %
Osittainen vaste, %	47 %	19 %
p-arvo [¶]	< 0,0001	
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4, 27,8+)
%-osuus potilaita, joilla kesto on ≥ 12 kk [#]	53 %	27 %

* Yhteensä 113 potilasta (57 %), jotka keskeyttivät tutkimushoidon lumelääkettä ja solunsalpaajahoidoa saaneiden hoitohaarassa ja siirtyivät saamaan pembrolitsumabimonoterapiaa tai saivat seuraavana hoitona tarkistuspisteen estäjää.

[†] Perustuu ositettuun Coxin verrannollisten riskitehtyysmalliin

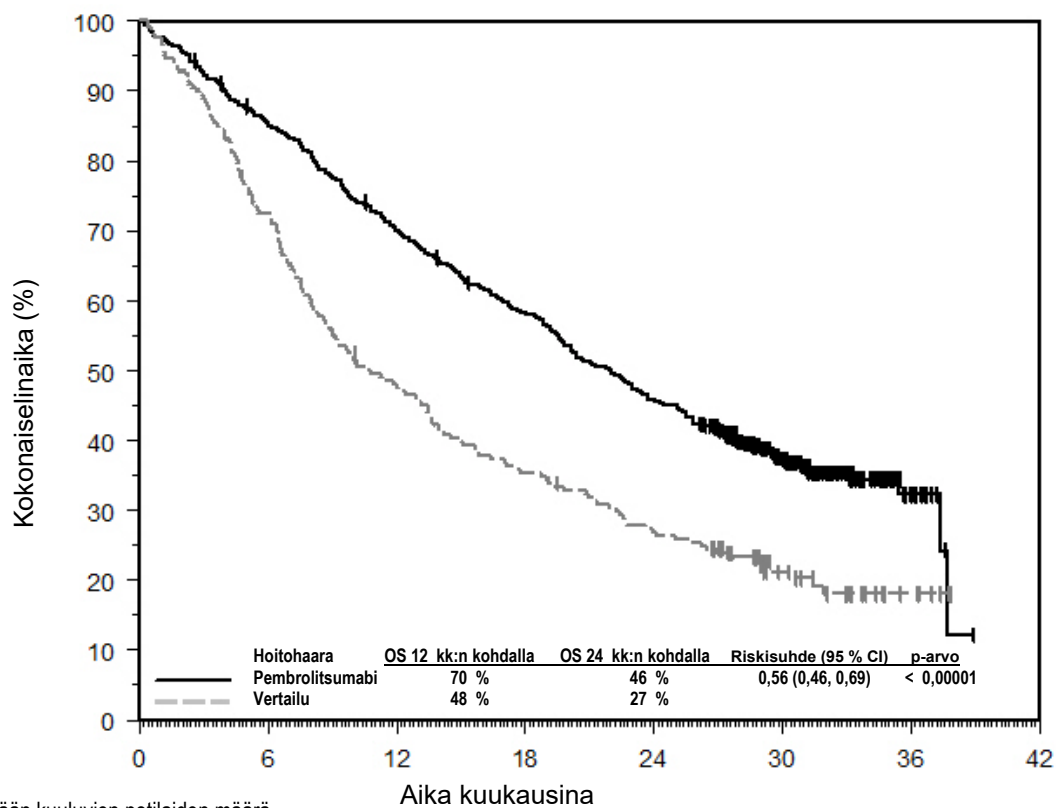
[‡] Ositetun log rank -testin perusteella

[§] Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[¶] Perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmään, ositus PD-L1-statuksen, platinasolunsalpaajahoidon ja tupakointistatuksen mukaan

[#] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

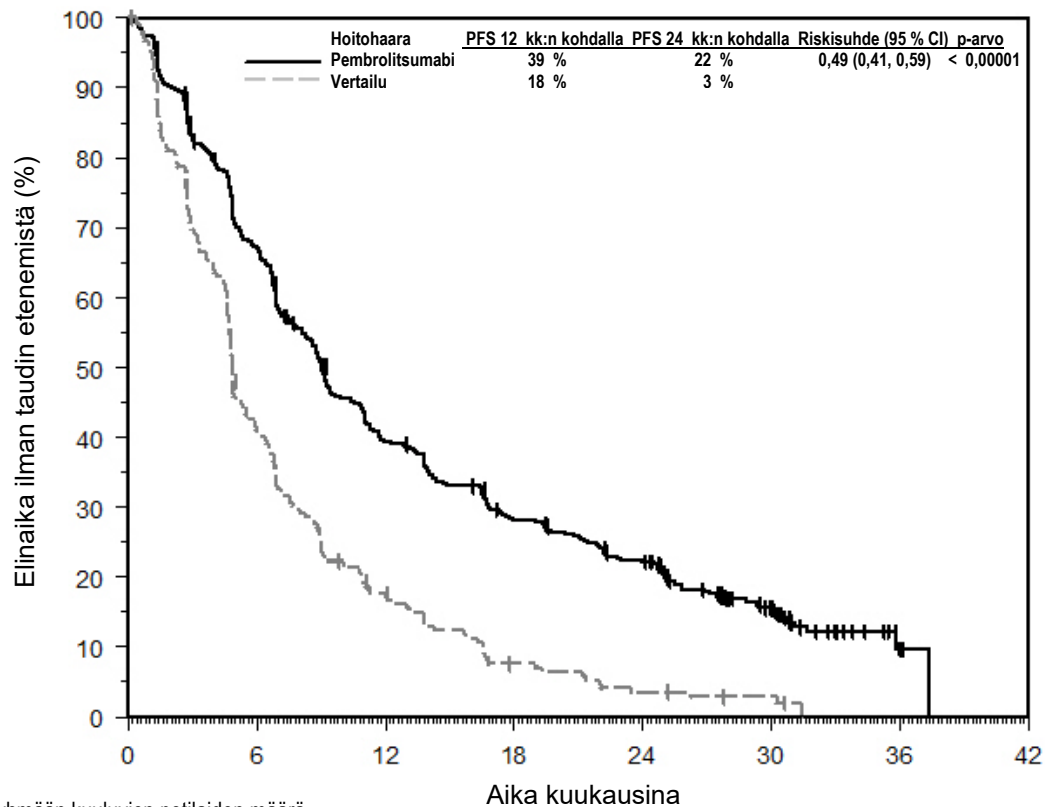
Kuva 8: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-189-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitoaaroittain



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolitsumabi:	410	347	283	234	184	86	12	0
Vertailu:	206	149	98	72	55	25	5	0

Kuva 9: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä KEYNOTE-189-tutkimuksessa (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko) hoitohaarottain



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42
Pembrolitsumabi:	410	270	154	107	80	32	2
Vertailu:	206	83	33	13	6	3	0

KEYNOTE-189-tutkimuksessa tehtiin analyysi potilaista, joiden PD-L1:n TPS oli < 1 % [pembrolitsumabiyhdistelmä: n = 127 (31 %) vs. solunsalpaajahoito: n = 63 (31 %)], TPS 1–49 % [pembrolitsumabiyhdistelmä: n = 128 (31 %) vs. solunsalpaajahoito: n = 58 (28 %)] tai TPS ≥ 50 % [pembrolitsumabiyhdistelmä: n = 132 (32 %) vs. solunsalpaajahoito: n = 70 (34 %)] (ks. taulukko 15).

Taulukko 15: KEYNOTE-189-tutkimuksessa todetut tehoa koskevat tulokset PD-L1:n ilmentymisen mukaan*

Pääte-tapahtuma	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito
	TPS < 1 %		TPS 1–49 %		TPS ≥ 50 %	
OS riskisuhde [†] (95 % CI)	0,51 (0,36, 0,71)		0,66 (0,46, 0,96)		0,59 (0,40, 0,86)	
PFS riskisuhde [†] (95 % CI)	0,67 (0,49, 0,93)		0,53 (0,38, 0,74)		0,35 (0,25, 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Perustuu lopulliseen analyysiin

[†] Riskisuhde (pembrolitsumabiyhdistelmähoito solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan

Lopullisen analyysin kohdalla KEYNOTE-189-tutkimuksessa oli mukana yhteensä 57 potilasta, joilla oli ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja jotka olivat ≥ 75-vuotiaita (pembrolitsumabiyhdistelmän ryhmässä 35 potilasta ja vertailuryhmässä 22 potilasta). Tässä tutkimuksen alaryhmässä ilmoitettu kokonaiselinaikaa koskeva riskisuhde oli 1,54 [95 %:n luottamusväli 0,76, 3,14] ja elinaikaa ilman taudin etenemistä koskeva riskisuhde oli 1,12 [95 %:n luottamusväli 0,56, 2,22] pembrolitsumabiyhdistelmähoitoa saaneilla potilailla verrattuna

solunsalpaajahoitoa saaneisiin. Pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta yhdistelmänä platinasolunsalpaajahoidon kanssa tässä potilasryhmässä on vain vähän tietoja.

KEYNOTE-407: Yhdistelmähoitoa koskeva kontrolloitu tutkimus levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Pembrolitsumabin tehoa yhdistelmänä karboplatiinin ja joko paklitakselin tai nab-paklitakselin kanssa arvioitiin KEYNOTE-407-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tämän tutkimuksen keskeiset sisäänottokriteerit olivat metastasoitunut levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä riippumatta kasvaimen PD-L1:n ilmentymisstatuksesta ja ei aiempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus, joka oli edellyttänyt systeemistä hoitoa kahden vuoden sisällä hoidosta, tai joilla oli immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet rintakehän alueelle yli 30 Gy:n säteilyannoksen viimeksi kuluneiden 26 viikon aikana. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen (TPS < 1 % [negatiivinen] vs. TPS ≥ 1 %), tutkijan valitseman paklitakseli- tai nab-paklitakselihoitoon ja maantieteellisen alueen mukaan (Itä-Aasia vs. ei Itä-Aasia). Potilaat satunnaistettiin (1:1) jompaankumpaan hoitohaaraan, joissa hoito annettiin infuusiona laskimoon:

- pembrolitsumabia 200 mg ja karboplatiinia (AUC 6 mg/ml/min) kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1 neljän hoitosyklin ajan, paklitakselia 200 mg/m² kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1, 8 ja 15 neljän hoitosyklin ajan tai nab-paklitakselia 100 mg/m² kunkin 21 päivän hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 neljän hoitosyklin ajan ja sen jälkeen pembrolitsumabia 200 mg kolmen viikon välein. Pembrolitsumabi annettiin ennen solunsalpaajahoitoa päivänä 1.
- lumelääkettä ja karboplatiinia (AUC 6 mg/ml/min) kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1 neljän hoitosyklin ajan, paklitakselia 200 mg/m² kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1 neljän hoitosyklin ajan tai nab-paklitakselia 100 mg/m² kunkin 21 päivän hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 neljän hoitosyklin ajan ja sen jälkeen lumelääkettä kolmen viikon välein.

Pembrolitsumabi- tai lumelääkehoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) RECIST 1.1-kriteerejä käyttäen tekemän arvion mukaan, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan. Pembrolitsumabihoitoa voitiin jatkaa RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä.

Lumehaaran potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada pembrolitsumabia monoterapiana, kun tauti eteni.

Kasvaimen tila arvioitiin 6 viikon välein viikkoon 18 asti, 9 viikon välein viikkoon 45 asti ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Yhteensä 559 potilasta satunnaistettiin. Tutkimuspopulaation tiedot olivat: mediaani-ikä 65 vuotta (vaihteluväli: 29–88), potilaista 55 % oli vähintään 65-vuotiaita, 81 % miehiä; 77 % valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (29 %) ja 1 (71 %), ja 8 %:lla tutkittavista oli hoidettuja aivojen etäpesäkkeitä lähtötilanteessa. 35 %:lla tutkittavista kasvaimen PD-L1:n ilmentymistatus oli TPS < 1 % [negatiivinen], 19 % oli itäaasialaisia ja 60 % sai paklitakselia.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto, jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1-kriteerejä. Taulukossa 16 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista, ja kuvissa 10 ja 11 on esitetty Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta ja elinajasta ilman taudin etenemistä. Kuvaajat perustuvat lopulliseen analyysiin, jossa seuranta-ajan mediaani oli 14,3 kuukautta.

Taulukko 16: KEYNOTE-407-tutkimuksessa todetut tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi Karboplatiini Paklitakseli/Nab- paklitakseli n = 278	Lumelääke Karboplatiini Paklitakseli/Nab-paklitakseli n = 281
OS*		
Tapahtumien lukumäärä (%)	168 (60 %)	197 (70 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1, 13,7)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,71 (0,58, 0,88)	
p-arvo [‡]	0,0006	
PFS		
Tapahtumien lukumäärä (%)	217 (78 %)	252 (90 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	8,0 (6,3, 8,4)	5,1 (4,3, 6,0)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,57 (0,47, 0,69)	
p-arvo [‡]	< 0,0001	
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR % (95 % CI)	63 % (57, 68)	38 % (33, 44)
Täydellinen vaste, %	2,2 %	3,2 %
Osittainen vaste, %	60 %	35 %
p-arvo [§]	< 0,0001	
Vasteen kesto		
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4,9 (1,3+, 28,3+)
Kesto on ≥ 12 kk, % [¶]	38 %	25 %

* Yhteensä 138 potilasta (51 %), jotka keskeyttivät tutkimushoidon lumelääkettä ja solunsalpaajahoitoa saaneiden hoitohaarassa ja siirtyivät saamaan pembrolitsumabimonoterapiaa tai saivat seuraavana hoitona tarkistuspisteen estäjää.

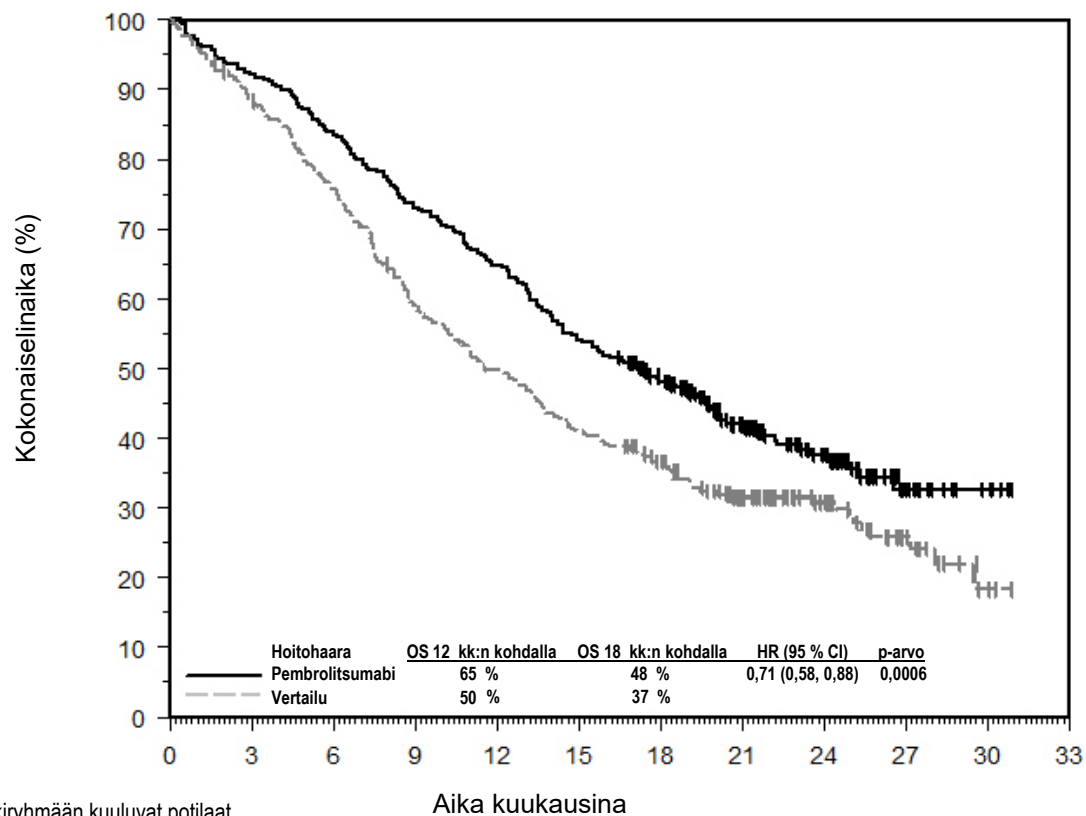
[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

[‡] Ositetun log rank -testin perusteella

[§] Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään

[¶] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

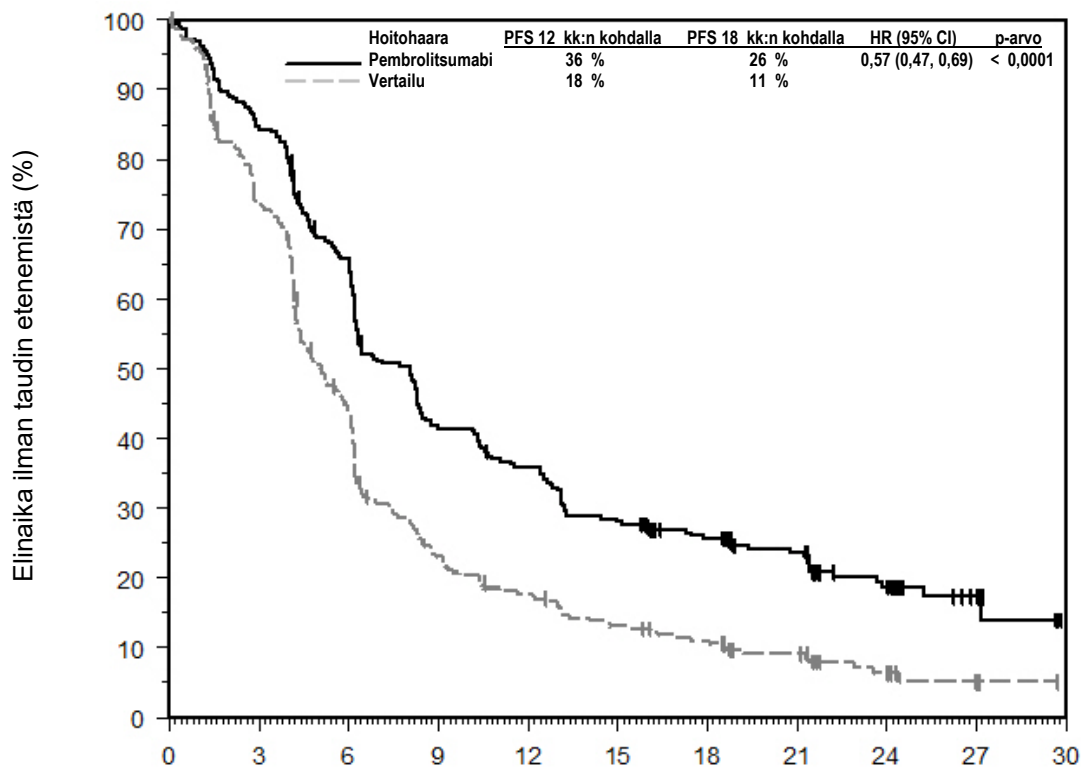
Kuva 10: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-407-tutkimuksessa



Riskiryhmään kuuluvat potilaat

Pembrolitsumabi:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Vertailu:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Kuva 11: Kaplan-Meier-kuvaaja elinaikalle ilman taudin etenemistä KEYNOTE-407-tutkimuksessa



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina										
Pembrolitsumabi:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Vertailu:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

KEYNOTE-407-tutkimuksessa tehtiin analyysi potilaista, joiden PD-L1:n TPS oli < 1 % [pembrolitsumabia ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 95 (34 %) vs. lumelääkettä ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 99 (35 %)], TPS 1–49 % [pembrolitsumabia ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 103 (37 %) vs. lumelääkettä ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 104 (37 %)] tai TPS ≥ 50 % [pembrolitsumabia ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 73 (26 %) vs. lumelääkettä ja solunsalpaajaa saaneiden haara: n = 73 (26 %)] (ks. taulukko 17).

Taulukko 17: KEYNOTE-407-tutkimuksessa todetut tehoa koskevat tulokset PD-L1:n ilmentymisen mukaan*

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito	Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito	Solunsalpaaja-hoito
	TPS < 1 %		TPS 1–49 %		TPS ≥ 50 %	
OS riskisuhde [†] (95 % CI)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
PFS riskisuhde [†] (95 % CI)	0,67 (0,49, 0,91)		0,52 (0,38, 0,71)		0,43 (0,29, 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Perustuu lopulliseen analyysiin

[†] Riskisuhde (pembrolitsumabiyhdistelmähoito solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyksiennin mallin mukaan

Lopullisen analyysin kohdalla KEYNOTE-407-tutkimuksessa oli mukana yhteensä 65 potilasta, joilla oli eipienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka olivat ≥ 75-vuotiaita (pembrolitsumabiyhdistelmän ryhmässä 34 potilasta ja vertailuryhmässä 31 potilasta). Tässä tutkimuksen alaryhmässä ilmoitettu kokonaiselinaikaa koskeva riskisuhde oli 0,81 [95 %:n luottamusväli 0,43, 1,55] ja elinaikaa ilman taudin etenemistä koskeva riskisuhde

oli 0,61 [95 %:n luottamusväli 0,34, 1,09] pembrolitsumabiyhdistelmähoitoa saaneilla potilailla verrattua solunsalpaajahoitoa saaneisiin. Objekttiivisten vasteiden osuus oli 62 % pembrolitsumabiyhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ja 45 % solunsalpaajahoitoa saaneilla. Pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta yhdistelmänä platinasolunsalpaajahoidon kanssa tässä potilasryhmässä on vain vähän tietoja.

KEYNOTE-010: Kontrolloitu tutkimus aiemmin solunsalpaajahoitoa saaneilla ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin avoimessa, kontrolloidussa KEYNOTE-010-monikeskustutkimuksessa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa. Potilailla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen; tumour proportion score (TPS) oli ≥ 1 % PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ -testin mukaan eli PD-L1-ilmentyminen havaittiin vähintään yhdessä prosentissa kasvainsoluja. Potilailla, joilla oli EGFR:ää aktivoivia mutaatioita tai ALK:n translokaatio, tauti oli myös edennyt tällaisten mutaatioiden yhteydessä annetun hyväksytyyn hoidon aikana ennen pembrolitsumabihoidon saamista. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan pembrolitsumabia annoksella 2 mg/kg (n = 344) tai 10 mg/kg (n = 346) 3 viikon välein tai dosetakselia annoksella 75 mg/m² 3 viikon välein (n = 343), kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai joilla oli immunosuppressiivista hoitoa edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet rintakehän alueelle yli 30 Gy:n säteilyannoksen viimeksi kuluneiden 26 viikon aikana. Kasvaimen status arvioitiin 9 viikon välein.

Tutkimuspopulaation tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (42 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 61 %; valkoihoisia 72 % ja aasialaisia 21 %, 34 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 66 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. Sairauden ominaisuudet olivat: levyepiteelikarsinoma (21 %), muu kuin levyepiteelikarsinoma (70 %); levinneisyysaste IIIA (2 %); levinneisyysaste IIIB (7 %); levinneisyysaste IV (91 %); aivojen vakaat etäpesäkkeet (15 %) ja EGFR-mutaatioiden esiintyvyys (8 %) ja ALK-mutaatioiden esiintyvyys (1 %). Kaikki potilaat (100 %) olivat aiemmin saaneet platinapohjaista yhdistelmähoitoa; 69 % potilaista oli aiemmin saanut yhtä ja 29 % kahta tai useampaa hoitolinjaa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS, Overall Survival) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, Progression Free Survival), jotka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Toissijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat objekttiivisten vasteiden osuus (ORR, Objective Response Rate) ja vasteen kesto. Taulukossa 18 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista koko tutkimuspopulaatiolle (TPS ≥ 1 %) ja sellaisten potilaiden alaryhmälle, joiden TPS oli ≥ 50 %, ja kuvassa 12 on esitetty kokonaiselinajan (TPS ≥ 1 %) Kaplan-Meier-kuvaaja, joka perustuu lopulliseen analyysiin, jossa seuranta-ajan mediaani oli 42,6 kuukautta.

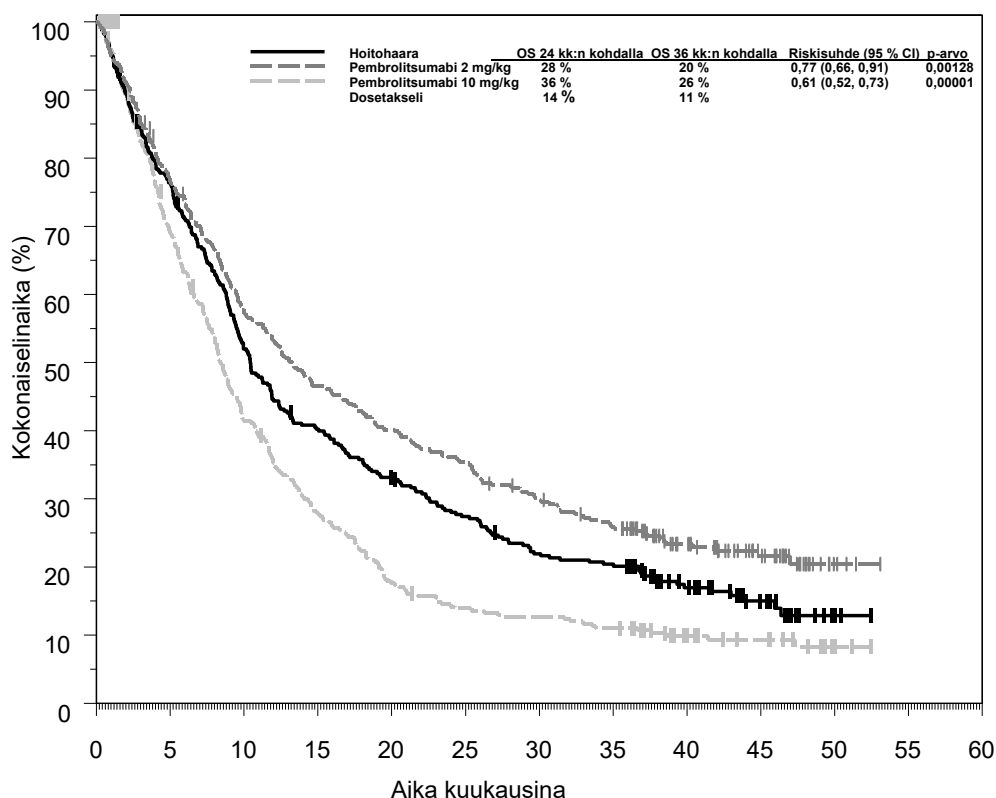
Taulukko 18: KEYNOTE-010-tutkimuksessa todettu hoitovaste pembrolitsumabin annokselle 2 tai 10 mg/kg 3 viikon välein potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 2 mg/kg 3 viikon välein	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 3 viikon välein	Dosetakseli 75 mg/m² 3 viikon välein
TPS ≥ 1 %			
Potilaiden määrä	344	346	343
OS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
p-arvo [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
PFS[‡]			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
p-arvo [†]	0,065	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Objektiivisten vasteiden osuus[‡]			
ORR % (95 % CI)	20 % (16, 25)	21 % (17, 26)	9 % (6, 13)
Täydellinen vaste, %	2 %	3 %	0 %
Osittainen vaste, %	18 %	18 %	9 %
Vasteen kesto^{‡,§}			
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,8, 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
Jatkuu edelleen, % [¶]	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Potilaiden määrä	139	151	152
OS			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
p-arvo [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
PFS[‡]			
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
p-arvo [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaani, kk (95 % CI)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Objektiivisten vasteiden osuus[‡]			
ORR % (95 % CI)	32 % (24, 40)	32 % (25, 41)	9 % (5, 14)
Täydellinen vaste, %	4 %	4 %	0 %
Osittainen vaste, %	27 %	28 %	9 %

Vasteen kesto ^{*,§}			
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
Jatkuu edelleen, % [¶]	55 %	47 %	8 %

- * Riskisuhde (pembrolitsumabi dosetakseliin verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan
- † Ositetun log rank -testin perusteella
- ‡ Arvioinut sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä
- § Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena
- ¶ Edelleen jatkuva vaste sisältää kaikki vastaajat, jotka analyysihetkellä olivat elossa, sairaus ei ollut edennyt, jotka eivät aloittaneet uutta syöpälääkistystä ja joiden ei oltu katsottu kadonneen seurannasta

Kuva 12: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle hoitohaaroittain KEYNOTE-010-tutkimuksessa (potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymistä kuvaava TPS oli $\geq 1\%$, hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)



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

Tehoa koskevat tulokset olivat samanlaiset sekä 2 mg/kg että 10 mg/kg pembrolitsumabia saaneiden hoitohaaroissa. Tehoa koskevat tulokset olivat ryhmien välisen vertailun perusteella kokonaiselinajan osalta yhdenmukaiset kasvainnäytteen iästä riippumatta (uusi tai arkistoitu kasvainnäyte).

Alaryhmäanalyysissä pembrolitsumabista havaittiin olevan vähemmän hyötyä elossaoloaikaan dosetakseliin verrattuna potilailla, jotka eivät koskaan olleet tupakoineet tai joilla oli kasvaimessa EGFR:ää aktivoivia mutaatioita ja jotka saivat vähintään platinapohjaista solunsalpaajahoitoa ja tyrosiinikinaasin estäjäjä. Potilaiden vähäisestä määrästä johtuen näistä tuloksista ei kuitenkaan voida vetää lopullisia johtopäätöksiä.

Pembrolitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu potilaille, joiden kasvaimet eivät ilmennä PD-L1-ligandia.

Klassinen Hodgkinin lymfooma

KEYNOTE-204: Kontrolloitu tutkimus relapsoitunutta tai refraktorista klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla

Satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa KEYNOTE-204-tutkimuksessa arvioitiin pembrolitsumabin tehoa 304 potilaalla, joilla oli relapsoitunut tai refraktorinen klassinen Hodgkinin lymfooma. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen, ei-tulehduksellinen pneumoniitti, potilaat, joille oli tehty allogeeninen hematopoeettinen kantasolujen siirto viimeksi kuluneiden 5 vuoden aikana (tai yli 5 vuotta aiemmin, mutta siirteeseen oli liittynyt käänteishyljinnän oireita), sekä potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai systeemistä hoitoa vaativa aktiivinen infektio. Satunnaistaminen stratifioitiin aiemman autologisen kantasolujen siirron (tehty vai ei) ja ensilinjan hoidon jälkeisen taudin tilan (primaarinen refraktorinen vs. relapsi alle 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä vs. relapsi vähintään 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä) mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) jompaankumpaan seuraavista hoitohaaroista:

- 200 mg pembrolitsumabia laskimoon kolmen viikon välein
- 1,8 mg/kg brentuksimabivedotiinia (BV) laskimoon kolmen viikon välein.

Potilaat saivat 200 mg pembrolitsumabia laskimoon kolmen viikon välein, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, kunnes taudin dokumentoitiin edenneen, tai enintään 35 hoitosyklin ajan. On vain vähän tietoa vasteen kestosta sen jälkeen, kun pembrolitsumabihoito lopetettiin hoitosyklin 35 kohdalla. Vaste arvioitiin 12 viikon välein siten, että ensimmäinen suunniteltu lähtötilanteen jälkeinen arviointi tehtiin viikolla 12.

KEYNOTE-204-tutkimuksen 304 potilaan joukossa oli alapopulaatio, joka koostui 112 potilaasta, joille tehty kantasolujen siirto oli epäonnistunut ennen tutkimukseen osallistumista, ja 137 potilaasta, joilla vähintään 2 aiempaa hoitoa oli epäonnistunut ja jotka eivät tutkimukseen ottamishetkellä soveltuneet saamaan autologista kantasolujen siirtoa. Näiden 249 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 34 vuotta (11 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 56 %; valkoihoisia 80 %; aasialaisia 7 %; 58 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 41 %:lla 1. Noin 30 % oli refraktorisia ensilinjan solunsalpaajahoidolle ja noin 45 %:lle oli aiemmin tehty autologinen kantasolujen siirto. Klassisen Hodgkinin lymfooman yleisin histologinen alatyyppejä oli sidekudoskyhmyinen (noin 81 %), noin 21 %:lla potilaista kasvainmassa oli suuri, noin 28 %:lla oli B-oireita ja noin 4 %:lla tauti oli levinnyt luuytimeen.

Ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja toissijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli objektiivisten vasteiden osuus (ORR). Ne arvioi BICR vuonna 2007 tarkistettujen IWG-kriteerien (International Working Group) mukaan. Kokonaiselinaikaa (OS), joka oli toinen ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja, ei arvioitu muodollisesti analyysin tekovaiheessa. Hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) potilasjoukossa 151 pembrolitsumabihoitoa saaneen potilaan seuranta-ajan mediaani oli 24,9 kuukautta (vaihteluväli 1,8–42,0 kuukautta). Ensimmäisen analyysin mukaan elinaikaa ilman taudin etenemistä koskeva riskisuhde oli 0,65 (95 %:n luottamusväli: 0,48, 0,88) yksitahoisella p-arvolla 0,0027. Objektiivisten vasteiden osuus oli pembrolitsumabia saaneilla 66 % ja tavanomaista hoitoa saaneilla 54 % p-arvolla 0,0225. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista alapopulaatiolle on esitetty taulukossa 19. Tehoa koskevat tulokset tässä alapopulaatiossa olivat yhdenmukaiset hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon tulosten kanssa. Kuvassa 13 on esitetty Kaplan-Meier-kuvaaja elinajasta ilman taudin etenemistä tälle alapopulaatiolle.

Taulukko 19: KEYNOTE-204-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, joille tehty kantasolujen siirto oli epäonnistunut ennen tutkimukseen osallistumista, ja potilailla, joilla vähintään 2 aiempaa hoitoa oli epäonnistunut ja jotka eivät soveltuneet saamaan autologista kantasolujen siirtoa

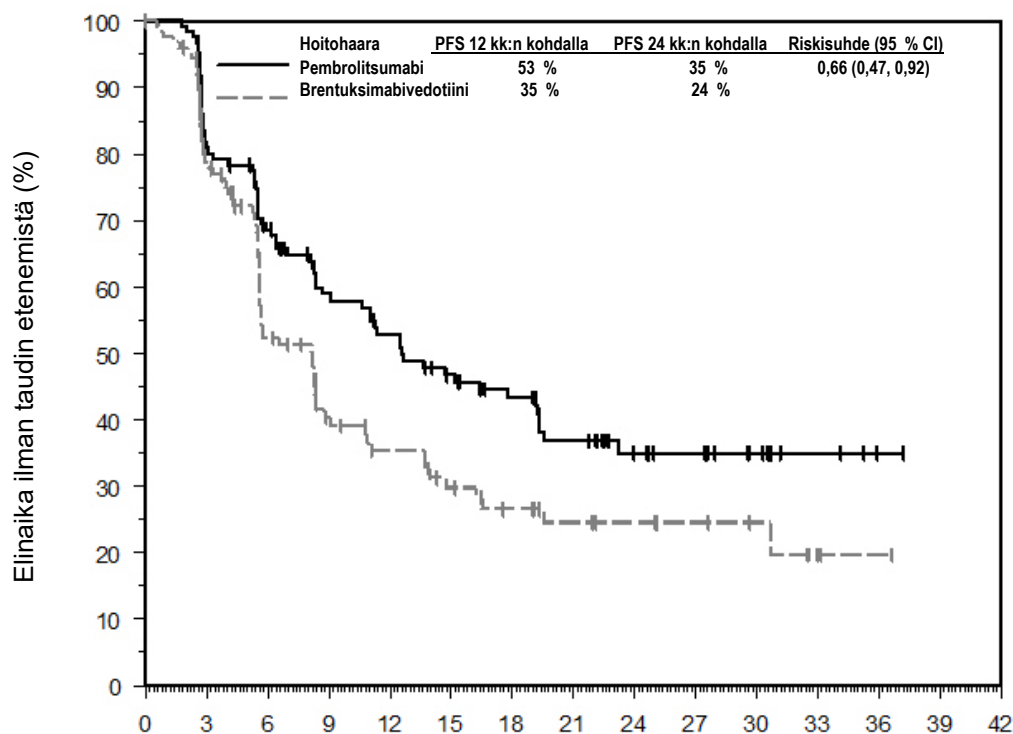
Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 124	Brentuksimabivedotiini 1,8 mg/kg 3 viikon välein n = 125
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	68 (55 %)	75 (60 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,66 (0,47, 0,92)	
Mediaani, kk (95 % CI)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR‡ % (95 % CI)	65 % (56,3, 73,6)	54 % (45,3, 63,3)
Täydellinen vaste	27 %	22 %
Osittainen vaste	39 %	33 %
Vakaa tauti	12 %	23 %
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	20,5 (0,0+, 33,2+)	11,2 (0,0+, 33,9+)
Potilaat (% [¶]), joilla kesto on ≥ 6 kk	53 (80,8)	28 (61,2)
Potilaat (% [¶]), joilla kesto on ≥ 12 kk	37 (61,7)	17 (49,0)

* Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

‡ Perustuu tietoihin parhaasta kokonaisvasteesta, täydellisenä tai osittaisena vasteena

¶ Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Kuva 13: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä hoitohaaroittain KEYNOTE-204-tutkimuksessa klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, joille tehty kantasolujen siirto oli epäonnistunut ennen tutkimukseen osallistumista, ja potilailla, joilla vähintään 2 aiempaa hoitoa oli epäonnistunut ja jotka eivät soveltuneet saamaan autologista kantasolujen siirtoa



	Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä														
	Aika kuukausina														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolitsumabi:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuksimabivedotiini:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013: Avoimet tutkimukset relapsoitunutta tai refraktorista klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla

Kahdessa avoimessa monikeskustutkimuksessa, KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013, arvioitiin pembrolitsumabin tehoa 241:n klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavan potilaan hoidossa. Näihin tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla autologinen kantasolujen siirto ja hoito brentuksimabivedotiinilla olivat epäonnistuneet tai jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolujen siirtoon, koska heillä ei saavutettu täydellistä tai osittaista remissiota salvage-solunsalpaajahoidolla ja brentuksimabivedotiinihoito oli epäonnistunut, tai joilla autologinen kantasolujen siirto oli epäonnistunut ja jotka eivät saaneet brentuksimabivedotiinia. Viisi tutkittavaa ei soveltunut autologiseen kantasolujen siirtoon muista syistä kuin salvage-solunsalpaajahoidon epäonnistumisen vuoksi. Molempiin tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita riippumatta PD-L1-ligandin ilmentymisestä. Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen, ei-tulehduksellinen pneumoniitti, potilaat, joille oli tehty allogeeninen kantasolujen siirto viimeksi kuluneiden 5 vuoden aikana (tai yli 5 vuotta aiemmin, mutta siirteeseen oli liittynyt käänteishyljintä), sekä potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus. Potilaat saivat 200 mg pembrolitsumabia kolmen viikon välein (n = 210; KEYNOTE-087-tutkimus) tai 10 mg/kg kahden viikon välein (n = 31; KEYNOTE-013-tutkimus), kunnes lääkkeen toksisuus ei enää ollut hyväksyttävällä tasolla tai taudin dokumentoitiin edenneen.

KEYNOTE-087-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 35 vuotta (9 % vähintään 65-vuotiaita), 54 % miehiä, 88 % valkoihoisia; ECOG-toimintakykyluokka oli 49 %:lla 0 ja 51 %:lla 1. Klassisen Hodgkinin lymfooman aiempien hoitolinjojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli 1–12). Vähintään yhdelle aiemmalle hoidolle refraktorisia potilaita oli 81 %, ja heistä 34 % oli refraktorisia ensilinjan hoidolle. Potilaista 61 % oli saanut autologisen kantasolusiirteen, 38 % oli kantasolujen siirtoon soveltumattomia, 17 % ei ollut saanut aiemmin brentuksimabivedotiinia ja 37 % oli

aiemmin saanut sädehoitoa. Sairauden alatyypit olivat: sidekudoskyhmyinen (81 %), sekasoluinen (11 %), runsaslymfosyyttinen (4 %) ja vähälymfosyyttinen (2 %).

KEYNOTE-013-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 32 vuotta (7 % vähintään 65-vuotiaita), 58 % miehiä, 94 % valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka oli 45 %:lla 0 ja 55 %:lla 1. Klassisen Hodgkinin lymfooman aiempien hoitolinjojen lukumäärän mediaani oli 5 (vaihteluväli 2–15). Vähintään yhdelle aiemmalle hoidolle refraktorisia potilaita oli 84 %, ja heistä 35 % oli refraktorisia ensilinjan hoidolle. Potilaista 74 % oli saanut autologisen kantasolusiirteen, 26 % oli kantasolusiirtoon soveltumattomia ja 45 % oli aiemmin saanut sädehoitoa. Sairauden alatyypit olivat: sidekudoskyhmyinen (97 %) ja sekasoluinen (3 %).

Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho antoi arviot ensisijaisista tehoa mittaavista lopputulosmuuttujista (objektiivisten vasteiden osuus, ORR, ja täydellisten remissioiden määrä, CRR) IWG 2007 -kriteerien mukaan. Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto, elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Vaste arvioitiin KEYNOTE-087-tutkimuksessa 12 viikon ja KEYNOTE-013-tutkimuksessa 8 viikon välein. Ensimmäinen suunniteltu lähtötilanteen jälkeinen arviointi tehtiin viikolla 12. Tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 20.

Taulukko 20: Tutkimusten KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013 tehoa koskevat tulokset

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 210	Pembrolitsumabi 10 mg/kg 2 viikon välein n = 31
Objektiivisten vasteiden osuus^c		
ORR % (95 % CI)	71 % (64,3, 77,0)	58 % (39,1, 75,5)
Täydellinen remissio	28 %	19 %
Osittainen remissio	43 %	39 %
Vasteen kesto^c		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	16,6 (0,0+, 39,1+) ^d	Ei saavutettu (0,0+, 45,6+) ^e
Kesto ≥ 6 kuukautta, %	74 % ^f	80 % ^g
Kesto ≥ 12 kuukautta, %	59 % ^h	70 % ⁱ
Aika vasteen saavuttamiseen		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	2,8 (2,1, 16,5) ^d	2,8 (2,4, 8,6) ^e
PFS^c		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	133 (63 %)	19 (61 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	13,6 (11,1,16,7)	11,4 (4,9, 27,8)
9 kuukauden PFS-osuus	61 %	---
12 kuukauden PFS-osuus	52 %	48 %
24 kuukauden PFS-osuus	32 %	30 %
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	33 (16 %)	6 (19 %)
12 kuukauden OS-osuus	96 %	87 %
24 kuukauden OS-osuus	91 %	87 %
36 kuukauden OS-osuus	86 %	81 %

^a Seuranta-ajan mediaani 39,5 kuukautta

^b Seuranta-ajan mediaani 52,8 kuukautta

^c Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho teki arvion IWG 2007 -kriteerien mukaan käyttäen PET-TT-kuvantamista

^d Perustuu potilaisiin (n = 149), jotka riippumattoman arvioijatahon mukaan saivat vasteen

^e Perustuu potilaisiin (n = 18), jotka riippumattoman arvioijatahon mukaan saivat vasteen

^f Perustuu Kaplan-Meier-arvioon; sisältää 84 potilasta, joiden vaste kesti vähintään 6 kuukautta

^g Perustuu Kaplan-Meier-arvioon; sisältää 9 potilasta, joiden vaste kesti vähintään 6 kuukautta

^h Perustuu Kaplan-Meier-arvioon; sisältää 60 potilasta, joiden vaste kesti vähintään 12 kuukautta

ⁱ Perustuu Kaplan-Meier-arvioon; mukana 7 potilasta, joilla vasteen kesto oli vähintään 12 kuukautta

Turvallisuus ja teho iäkkäillä potilailla

KEYNOTE-087-, KEYNOTE-013- ja KEYNOTE-204-tutkimuksissa pembrolitsumabia sai kaiken kaikkiaan 46 klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavaa, iältään vähintään 65-vuotiaasta potilasta. Tiedot käytöstä näille potilaille ovat liian vähäiset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä turvallisuudesta tai tehosta tässä potilasryhmässä.

Uroteelikarsinooma

KEYNOTE-045: Kontrolloitu tutkimus platinapohjaista solunsalpaajahoidoa aiemmin saaneilla uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa (1:1), avoimessa, kontrolloidussa KEYNOTE-045-monikeskustutkimuksessa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoidossa potilailla, joilla tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Edellytyksenä oli, että potilaat olivat saaneet ensilinjan hoitona platinapohjaista hoitoa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin vuoksi tai esiliitännäis- tai liitännäishoitona ja potilaiden sairaus oli uusiutunut tai edennyt korkeintaan 12 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko pembrolitsumabia 200 mg:n annoksella kolmen viikon välein (n = 270) tai jotakin seuraavista tutkijalääkärin valitsemista solunsalpaajahoidoista laskimoon kolmen viikon välein (n = 272): paklitakseli 175 mg/m² (n = 84), dosetakseli 75 mg/m² (n = 84) tai vinfluniini 320 mg/m² (n = 87). Potilaat saivat pembrolitsumabia, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai tauti eteni. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Hoitoa voitiin jatkaa enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei edennyt. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet systeemistä solunsalpaajahoidoa useampana kuin kahtena aiemman linjan hoitona metastasoituneeseen uroteelikarsinoomaan. Jos potilaan ECOG-toimintakykyluokka oli 2, hemoglobiinin taso täytyi olla ≥ 10 g/dl, potilaalla ei saanut olla maksametastaaseja ja viimeksi annetun solunsalpaajahoidon viimeisestä annoksesta täytyi olla kulunut ≥ 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Kasvaimen tila arvioitiin 9 viikon kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, sen jälkeen 6 viikon välein ensimmäisen vuoden ajan ja sitten 12 viikon välein.

KEYNOTE-045-tutkimuksessa satunnaistettujen 542 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 66 vuotta (vaihteluväli: 26–88), 58 % oli vähintään 65-vuotiaita, miehiä 74 %, valkoihoisia 72 % ja aasialaisia 23 %, 56 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1 ja 1 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 2, 96 %:lla oli levinneisyysluokan M1 ja 4 %:lla levinneisyysluokan M0 tauti. 87 %:lla potilaista oli sisäelimiä etäpesäkkeitä, joista 34 % oli maksametastaaseja. 86 %:lla potilaista oli alavirtsatien primaarikasvain ja 14 %:lla oli ylävirtsatien primaarikasvain. 15 %:lla potilaista tauti oli edennyt aiemman esiliitännäis- tai liitännäishoitona annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. 21 % potilaista oli saanut kahta aiempaa systeemistä hoitoa metastasoituneen taudin yhteydessä. 76 % potilaista oli saanut aiemmin sisplatiinia, 23 % karboplatiinia ja 1 % potilaista oli saanut muita platinapohjaisia hoitoja.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Ne arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) (jonka arvioi BICR käyttämällä RECIST v1.1 -kriteerejä) ja vasteen kesto. Taulukossa 21 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista lopullisessa analyysissä hoitoaikeen mukaiselle (ITT) potilasjoukolle. Lopulliseen analyysiin perustuva Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle on esitetty kuvassa 14. Tutkimus osoitti, että pembrolitsumabiryhmään satunnaistettujen potilaiden kokonaiselinajat ja objektiivisten vasteiden osuudet olivat tilastollisesti merkitsevästi parantuneet solunsalpaajahoidon verrattuna. Elinajassa ilman taudin etenemistä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon välillä.

Taulukko 21: KEYNOTE-045-tutkimuksessa todettu hoitovaste pembrolitsumabin annokselle 200 mg 3 viikon välein uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 270	Solunsalpaajahoito n = 272
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	200 (74 %)	219 (81 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,70 (0,57, 0,85)	
p-arvo [†]	< 0,001	
Mediaani, kk (95 % CI)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
PFS[‡]		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	233 (86 %)	237 (87 %)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,96 (0,79, 1,16)	
p-arvo [†]	0,313	
Mediaani, kk (95 % CI)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Objektiivisten vasteiden osuus[‡]		
ORR % (95 % CI)	21 % (16, 27)	11 % (8, 15)
p-arvo [§]	< 0,001	
Täydellinen vaste	9 %	3 %
Osittainen vaste	12 %	8 %
Vakaa tauti	17 %	34 %
Vasteen kesto^{‡,¶}		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Potilaat (% [#]), joilla kesto on ≥ 6 kk	46 (84 %)	8 (47 %)
Potilaat (% [#]), joilla kesto on ≥ 12 kk	35 (68 %)	5 (35 %)

* Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyysien mallin mukaan

[†] Ositetun log rank -testin perusteella

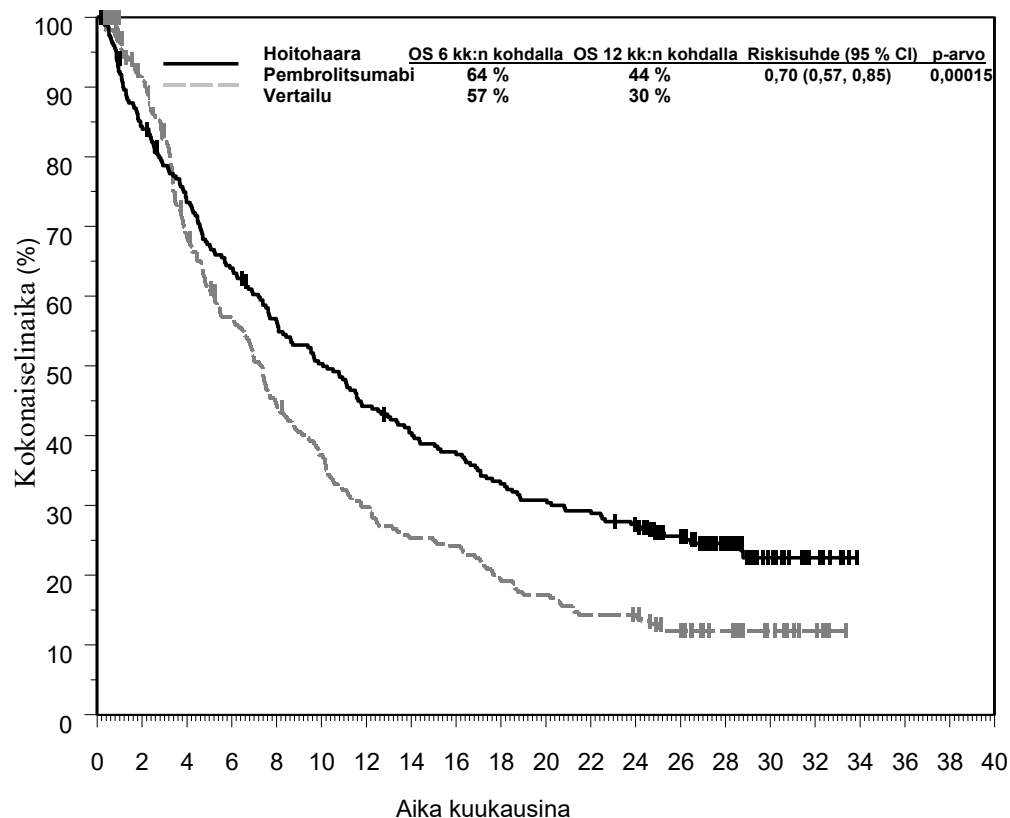
[‡] Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä

[§] Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään

[¶] Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[#] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Kuva 14: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-045-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaarottain



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina																				
Pembrolitsumabi:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Vertailu:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

KEYNOTE-045-tutkimuksessa tehtiin analyysi potilailla, joilla PD-L1-ligandin CPS-pistemäärä oli < 10 [pembrolitsumabi: n = 186 (69 %), solunsalpaajahoito: n = 176 (65 %)] tai ≥ 10 [pembrolitsumabi: n = 74 (27 %), solunsalpaajahoito: n = 90 (33 %)], sekä pembrolitsumabi- että solunsalpaajahoitoaaroissa (ks. taulukko 22).

Taulukko 22: Kokonaiselinaika (OS) PD-L1:n ilmentymisen mukaan

PD-L1:n ilmentyminen	Pembrolitsumabi	Solunsalpaajahoito	
	OS PD-L1:n ilmentymisen mukaan Niiden potilaiden määrä (%), joilla ilmeni tapahtuma*		Riskisuhde† (95 % CI)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37, 0,81)

* Perustuu lopulliseen analyysiin

† Riskisuhde (pembrolitsumabi solunsalpaajahoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan

Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset arvioitiin käyttämällä EORTC QLQ-C30 -kyselyä. EORTC QLC-C30-mittarilla todettiin pidentynyt aika yleisen terveydentilan / elämänlaadun heikkenemiseen potilailla, jotka olivat saaneet pembrolitsumabia, verrattuna tutkijalääkärin valitsemaan solunsalpaajahoitoon (riskisuhde 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,55–0,90). 15 viikon mittaisen seurannan aikana pembrolitsumabia saaneiden potilaiden yleinen terveydentila / elämänlaatu pysyi vakaana, kun taas tutkijalääkärin valitsemaa solunsalpaajahoitoa saaneilla yleinen terveydentila / elämänlaatu heikkeni. Näitä tuloksia on tulkittava ottaen huomioon, että kyseessä oli avoin tutkimusasetelma, ja siksi tuloksiin on suhtauduttava varauksella.

KEYNOTE-052: Avoin tutkimus uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa

Pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa KEYNOTE-52-monikeskustutkimuksessa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoidossa potilailla, jotka eivät soveltuneet saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. Potilaat saivat pembrolitsumabia 200 mg:n annoksella kolmen viikon välein, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai tauti eteni. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Hoitoa voitiin jatkaa enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei edennyt. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus. Kasvaimen tila arvioitiin 9 viikon kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, sen jälkeen 6 viikon välein ensimmäisen vuoden ajan ja sitten 12 viikon välein.

Uroteelikarsinoomaa sairastavilla 370 potilaalla, jotka eivät soveltuneet saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa, tiedot lähtötilanteesta olivat: mediaani-ikä 74 vuotta (82 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 77 %, valkoihoisia 89 % ja aasialaisia 7 %. 88 %:lla potilaista oli levinneisyysluokan M1 tauti ja 12 %:lla levinneisyysluokan M0 tauti. 85 %:lla potilaista oli sisäelimissä etäpesäkkeitä, joista 21 % oli maksametastaaseja. Sisplatiinihoitoon soveltumattomuuden syitä olivat: lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min (50 %), ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (32 %), ECOG-toimintakykyluokka oli 2 ja lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min (9 %) tai jokin muu syy (luokan III sydämen vajaatoiminta, vähintään vaikeusasteen 2 perifeerinen neuropatia ja vähintään vaikeusasteen 2 huonokuuloisuus; 9 %). 90 % potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa ja 10 % potilaista oli aiemmin saanut platinapohjaista solunsalpaajahoitoa liitännäis- tai esiliitännäishoitona. 81 %:lla potilaista oli alavirtsatien primaarikasvain ja 19 %:lla potilaista oli ylävirtsatien primaarikasvain.

Ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli objektiivisten vasteiden osuus (ORR), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto, elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 23 on esitetty tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista tutkimuspopulaatioille lopullisessa analyysissä. Tulokset perustuvat seuranta-ajan 11,4 kuukauden mediaaniin (vaihteluväli 0,1–41,2 kuukautta) kaikilla potilailla.

Taulukko 23: KEYNOTE-052-tutkimuksessa todettu hoitovaste pembrolitsumabin annokselle 200 mg 3 viikon välein uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa

Päätetapahtuma	n = 370
Objektiivisten vasteiden osuus*	
ORR %, (95 % CI)	29 % (24, 34)
Hallinnassa oleva tauti [†]	47 %
Täydellinen vaste	9 %
Osittainen vaste	20 %
Vakaa tauti	18 %
Vasteen kesto	
Mediaani, kk (vaihteluväli)	30,1 (1,4+, 35,9+)
%-osuus potilaita, joilla kesto on \geq 6 kk	81 % [‡]
Aika vasteen saavuttamiseen	
Mediaani, kk (vaihteluväli)	2,1 (1,3, 9,0)
PFS*	
Mediaani, kk (95 % CI)	2,2 (2,1, 3,4)
6 kuukauden PFS-osuus	33 %
12 kuukauden PFS-osuus	22 %
OS	
Mediaani, kk (95 % CI)	11,3 (9,7, 13,1)
6 kuukauden OS-osuus	67 %
12 kuukauden OS-osuus	47 %

* Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä

[†] Perustuu parhaaseen vasteeseen, joka on stabiili tauti tai parempi

[‡] Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin; sisältää 84 potilasta, joiden vasteiden kesto oli vähintään 6 kuukautta

KEYNOTE-052-tutkimuksessa tehtiin analyysi potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli < 10 (n = 251; 68 %) tai ≥ 10 (n = 110; 30 %) mitattuna PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit -testillä (ks. taulukko 24).

Taulukko 24: Objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja kokonaiselinaika (OS) PD-L1:n ilmentymisen mukaan

Päätetapahtuma	CPS < 10 N = 251	CPS \geq 10 N = 110
Objektiivisten vasteiden osuus*		
ORR %, (95 % CI)	20 % (16, 26)	47 % (38, 57)
OS		
Mediaani, kk (95 % CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
12 kuukauden OS-osuus	41 %	61 %

* Sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointi (Blinded Independent Central Review, BICR) RECIST 1.1 -kriteereillä

KEYNOTE-361 on meneillään oleva vaiheen III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin kliininen tutkimus, jossa arvioidaan pembrolitsumabia yhdessä platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa tai ilman sitä verrattuna solunsalpaajahoitoon ensilinjan hoitona edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavilla tutkittavilla. Varhaisesta arvioinnista saadut alustavat tiedot osoittivat, että elossaoloaika lyheni pembrolitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli < 10 , verrattuna tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon.

Ulkopuolisen tietojenseurantakomitean suosituksen perusteella pembrolitsumabimonoterapiahaaraan ei enää otettu potilaita, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli < 10. Pembrolitsumabimonoterapiahaaraan voidaan ottaa enää vain potilaita, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on ≥ 10 . Tutkittavat, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on < 10 ja jotka jo ovat pembrolitsumabimonoterapiahaarassa, voivat jatkaa hoitoa. Satunnaistaminen solunsalpaajahoitohaaraan sekä solunsalpaajahoidon ja pembrolitsumabin yhdistelmähaaraan jatkuu.

Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma

KEYNOTE-048: Monoterapiaa ja yhdistelmähoitoa koskeva kontrolloitu tutkimus pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa uusiutuneen tai metastasoituneen taudin yhteydessä

Satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-048 arvioitiin pembrolitsumabin tehoa potilailla, joilla oli histologisesti vahvistettu metastasoitunut tai uusiutunut pään ja kaulan alueen (suuontelon, nielun tai kurkunpään) levyepiteelikarsinooma, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa uusiutuneeseen tai metastasoituneeseen tautiin ja joiden taudin parantamista paikallisilla hoidoilla ei pidetty mahdollisena. Potilaat, joilla oli nenänielukarsinooma, aktiivinen autoimmuunisairaus, joka oli edellyttänyt systeemistä hoitoa kahden vuoden sisällä hoidosta, tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus, eivät soveltuneet tutkimukseen. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen (TPS ≥ 50 % tai < 50 %), HPV-statuksen (positiivinen tai negatiivinen) ja ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1) mukaan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 johonkin seuraavista hoitoharoista:

- Pembrolitsumabia 200 mg 3 viikon välein
- Pembrolitsumabia 200 mg 3 viikon välein, karboplatiinia (AUC 5 mg/ml/min) 3 viikon välein tai sispplatiinia 100 mg/m² 3 viikon välein ja 5-fluorourasiilia 1 000 mg/m²/vrk jatkuvasti 4 vuorokauden ajan 3 viikon välein (enintään 6 hoitosykliä platinaa ja 5-fluorourasiilia)
- Setuksimabia latausannos 400 mg/m² ja sen jälkeen 250 mg/m² kerran viikossa, karboplatiinia (AUC 5 mg/ml/min) 3 viikon välein tai sispplatiinia 100 mg/m² 3 viikon välein ja 5-fluorourasiilia 1 000 mg/m²/vrk jatkuvasti 4 vuorokauden ajan 3 viikon välein (enintään 6 hoitosykliä platinaa ja 5-fluorourasiilia).

Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tutkijalääkäri määrittäi RECIST 1.1 -kriteerien mukaan taudin edenneen, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan. Pembrolitsumabihoitoa voitiin jatkaa RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Kasvaimen tila arvioitiin viikolla 9, sen jälkeen 6 viikon välein ensimmäisen vuoden ajan ja tämän jälkeen 9 viikon välein 24 kuukauden ajan.

KEYNOTE-048-tutkimukseen osallistuneista 882 potilaasta 754:llä (85 %:lla) oli kasvaimia, joissa PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 1 PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM-testin mukaan. Näiden 754 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 61 vuotta (vaihteluväli: 20–94), 36 % oli vähintään 65-vuotiaita, 82 % miehiä, 74 % valkoihoisia ja 19 % aasialaisia, 61 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1, ja 77 % oli aiemmin tupakoinut tai tupakoi edelleen. Sairausten ominaisuudet olivat: 21 % kasvaimista oli HPV-positiivisia, ja 95 %:lla potilaista taudin levinneisyysaste oli IV (21 % astetta IVa, 6 % astetta IVb ja 69 % astetta IVc).

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Tutkimus osoitti, että kokonaiselinaika oli tilastollisesti merkitsevästi parantunut kaikilla pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähaaraan satunnaistetuilla potilailla verrattuna tavanomaiseen hoitoon (riskisuhde 0,72; 95 %:n luottamusväli 0,60–0,87) ja pembrolitsumabimonoterapiahaaraan satunnaistetuilla potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 1 , verrattuna tavanomaiseen hoitoon. Taulukoissa 25 ja 26 on tiivistelmä KEYNOTE-048-tutkimuksen keskeisistä tehoa koskevista tuloksista pembrolitsumabille potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 1 , lopullisessa analyysissä, joka tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 13 kuukautta pembrolitsumabia yhdistelmänä

solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla ja 11,5 kuukautta pembrolitsumabimonoterapiaa saaneilla. Lopulliseen analyysiin perustuvat Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajalle on esitetty kuvissa 15 ja 16.

Taulukko 25: Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän tehoa koskevat tulokset KEYNOTE-048-tutkimuksessa potilailla, joilla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen (CPS-pistemäärä ≥ 1)

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi + platinasolunsalpaajahoido + 5-fluorourasiili n = 242	Tavanomainen hoito* n = 235
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	177 (73 %)	213 (91 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,65 (0,53, 0,80)	
p-arvo [‡]	0,00002	
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	212 (88 %)	221 (94 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,0 (4,8, 6,0)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,84 (0,69, 1,02)	
p-arvo [‡]	0,03697	
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR [§] % (95 % CI)	36 % (30,3, 42,8)	36 % (29,6, 42,2)
Täydellinen vaste	7 %	3 %
Osittainen vaste	30 %	33 %
p-arvo [¶]	0,4586	
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	6,7 (1,6+, 39,0+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
Kesto ≥ 6 kuukautta, %	54 %	34 %

* Setuksimabi, platina ja 5-fluorourasiili

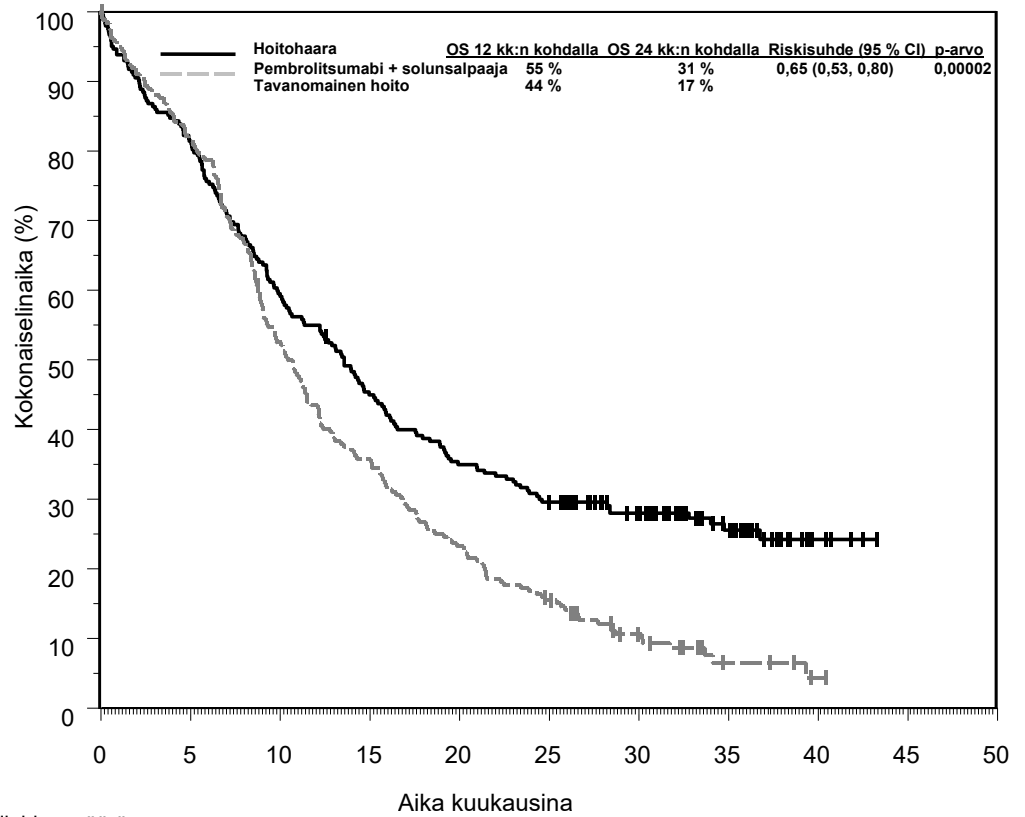
[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskitehyyksien mallin mukaan

[‡] Ositetun log rank -testin perusteella

[§] Vaste: paras objektiivinen hoitovaste vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[¶] Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositus ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1), HPV-statuksen (positiivinen vs. negatiivinen) ja PD-L1-statuksen (vahvasti positiivinen vs. ei vahvasti positiivinen) mukaan

Kuva 15: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-048-tutkimuksessa pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla, joilla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen (CPS-pistemäärä ≥ 1)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolitsumabi + solunsalpaaja:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Tavanomainen hoito:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Taulukko 26: Pembrolitsumabimonoterapian tehoa koskevat tulokset KEYNOTE-048-tutkimuksessa potilailla, joilla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen (CPS-pistemäärä ≥ 1)

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi n = 257	Tavanomainen hoito* n = 255
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	197 (77 %)	229 (90 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	12,3 (10,8, 14,3)	10,3 (9,0, 11,5)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,74 (0,61, 0,90)	
p-arvo [‡]	0,00133	
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	228 (89 %)	237 (93 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	3,2 (2,2, 3,4)	5,0 (4,8, 6,0)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	1,13 (0,94, 1,36)	
p-arvo [‡]	0,89580	
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR [§] % (95 % CI)	19,1 % (14,5, 24,4)	35 % (29,1, 41,1)
Täydellinen vaste	5 %	3 %
Osittainen vaste	14 %	32 %
p-arvo [¶]	1,0000	
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	23,4 (1,5+, 43,0+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
Kesto ≥ 6 kuukautta, %	81 %	36 %

* Setuksimabi, platina ja 5-fluorourasiili

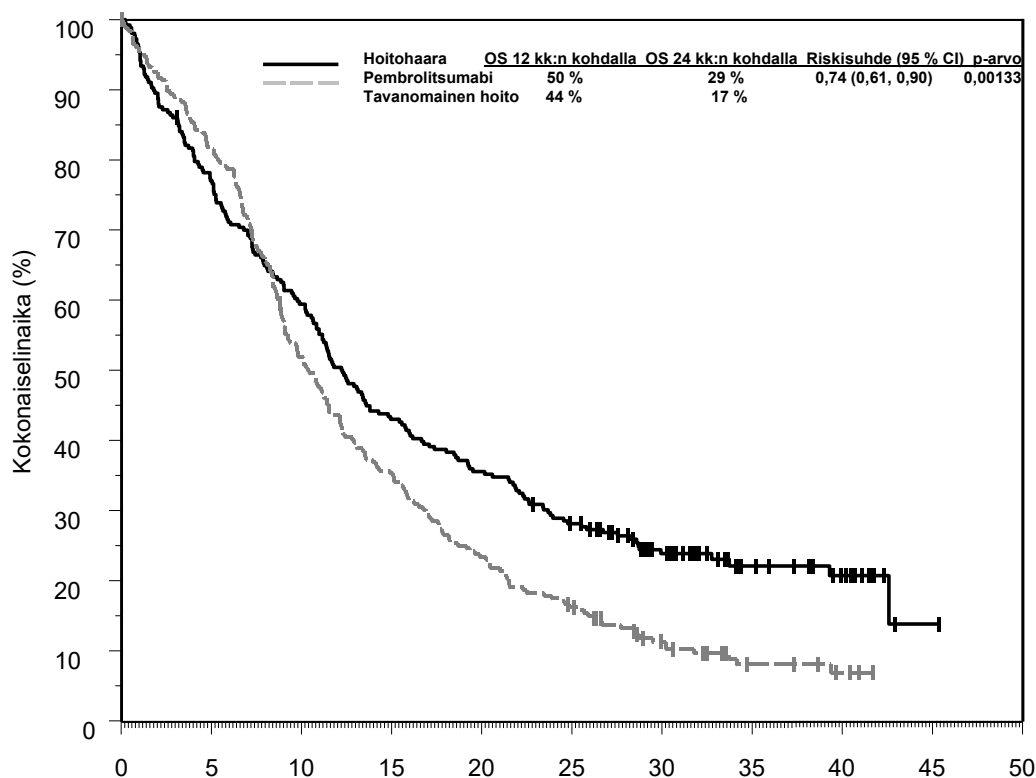
[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallin mukaan

[‡] Ositetun log rank -testin perusteella

[§] Vaste: Paras objektiivinen hoitovaste vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[¶] Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositus ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1), HPV-statuksen (positiivinen vs. negatiivinen) ja PD-L1-statuksen (vahvasti positiivinen vs. ei vahvasti positiivinen) mukaan

Kuva 16: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-048-tutkimuksessa pembrolitsumabimonoterapiaa saaneilla potilailla, joilla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen (CPS-pistemäärä ≥ 1)



	Aika kuukausina										
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolitsumabi:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Tavanomainen hoito:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

KEYNOTE-048-tutkimuksessa tehtiin analyysi potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 20 [pembrolitsumabi ja solunsalpaaja: n = 126 (49 %) vs. tavanomainen hoito: n = 110 (43 %) ja pembrolitsumabimonoterapia: n = 133 (52 %) vs. tavanomainen hoito: n = 122 (48 %)] (ks. taulukko 27).

Taulukko 27: Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän sekä pembrolitsumabimonoterapian tehoa koskevat tulokset KEYNOTE-048-tutkimuksessa PD-L1:n ilmentymisen mukaan (CPS-pistemäärä ≥ 20)

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi + platinasolunsalpaajahoido + 5-fluorourasiili n = 126	Tavanomainen hoito* n = 110	Pembrolitsumabimonoterapia n = 133	Tavanomainen hoito* n = 122
OS				

Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Mediaani, kk (95 % CI)	14,7 (10,3, 19,3)	11,0 (9,2, 13,0)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,60 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
p-arvo [‡]	0,00044		0,00010	
OS-osuus 6 kuukauden kuluttua (95 % CI)	74,6 (66,0, 81,3)	80,0 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81,0)	79,5 (71,2, 85,7)
OS-osuus 12 kuukauden kuluttua (95 % CI)	57,1 (48,0, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,5, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
OS-osuus 24 kuukauden kuluttua (95 % CI)	35,4 (27,2, 43,8)	19,4 (12,6, 27,3)	35,3 (27,3, 43,4)	19,1 (12,7, 26,6)
PFS				
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)
Mediaani, kk (95 % CI)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
p-arvo [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-osuus 6 kuukauden kuluttua (95 % CI)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41,0)	46,6 (37,5, 55,2)
PFS-osuus 12 kuukauden kuluttua (95 % CI)	23,9 (16,7, 31,7)	14,0 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
PFS-osuus 24 kuukauden kuluttua (95 % CI)	14,6 (8,9, 21,5)	5,0 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
Objektiivisten vasteiden osuus				
ORR [§] % (95 % CI)	42,9 (34,1, 52,0)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
Vasteen kesto				
Vasteen saaneiden lukumäärä	54	42	31	44
Mediaani, kk (vaihteluväli)	7,1 (2,1+, 39,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

* Setuksimabi, platina ja 5-fluorourasiili

[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskitehtävien mallin mukaan

[‡] Ositetun log rank -testin perusteella

§ Vaste: Paras objektiivinen hoitovaste vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

KEYNOTE-048-tutkimuksessa tehtiin eksploratiivinen alaryhmäanalyysi potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 1 ja < 20 [pembrolitsumabi ja solunsalpaaja: n = 116 (45 %) vs. tavanomainen hoito: n = 125 (49 %) ja pembrolitsumabimonoterapia: n = 124 (48 %) vs. tavanomainen hoito: n = 133 (52 %)] (ks. taulukko 28).

Taulukko 28: Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän sekä pembrolitsumabimonoterapian tehoa koskevat tulokset KEYNOTE-048-tutkimuksessa PD-L1:n ilmentymisen mukaan (CPS-pistemäärä ≥ 1 ja < 20)

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi + platinasolunsalpaajahoido + 5-fluorourasiili n = 116	Tavanomainen hoito* n = 125	Pembrolitsumabimonoterapia n = 124	Tavanomainen hoito* n = 133
OS				
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Mediaani, kk (95 % CI)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9,0, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
OS-osuus 6 kuukauden kuluttua (95 % CI)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69,0, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78,0 (70,0, 84,2)
OS-osuus 12 kuukauden kuluttua (95 % CI)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44,0 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
OS-osuus 24 kuukauden kuluttua (95 % CI)	25,9 (18,3, 34,1)	14,5 (9,0, 21,3)	22,0 (15,1, 29,6)	15,9 (10,3, 22,6)
PFS				
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Mediaani, kk (95 % CI)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6,0)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6,0)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
PFS-osuus 6 kuukauden kuluttua (95 % CI)	40,1 (31,0, 49,0)	40,0 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32,0)	41,4 (32,8, 49,7)
PFS-osuus 12 kuukauden kuluttua (95 % CI)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
PFS-osuus 24 kuukauden kuluttua (95 % CI)	8,5 (4,2, 14,7)	5,0 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
Objektiivisten				

vasteiden osuus				
ORR [‡] % (95 % CI)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22,0)	33,8 (25,9, 42,5)
Vasteen kesto				
Vasteen saaneiden lukumäärä	34	42	18	45
Mediaani, kk (vaihteluväli)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	Ei saavutettu (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

* Setuksimabi, platina ja 5-fluorourasiili

† Ositetun Coxin verrannollisten riskitehyyksien mallin mukaan

‡ Vaste: Paras objektiivinen hoitovaste vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

KEYNOTE-040: Kontrolloitu tutkimus pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa

Kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-040 arvioitiin pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa histologisesti vahvistetun pään ja kaulan alueen (suuontelon, nielun tai kurkunpään) uusiutuneen tai metastasoituneen levyepiteelikarsinooman hoidossa potilailla, joilla tauti oli edennyt pään ja kaulan alueen uusiutuneen tai metastasoituneen levyepiteelikarsinooman hoitoon annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen tai induktio-, samanaikaisen tai liitännäishoidon osana annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, eivätkä potilaat soveltuneet saamaan paikallista parantavassa tarkoituksessa annettavaa hoitoa. Potilaat stratifioitiin PD-L1:n ilmentymisen (TPS \geq 50 %), HPV-statuksen (papilloomavirusstatuksen) ja ECOG-toimintakykyluokan mukaan ja sen jälkeen satunnaistettiin (1:1) saamaan joko pembrolitsumabia 200 mg 3 viikon välein (n = 247) tai jotakin kolmesta tavanomaisesta hoidosta (n = 248): metotreksaattia 40 mg/m² kerran viikossa (n = 64), dosetakselia 75 mg/m² 3 viikon välein (n = 99) tai setuksimabia latausannoksen 400 mg/m² ja sen jälkeen 250 mg/m² kerran viikossa (n = 71). Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli nenänielukarsinooma, autoimmuunisairaus, joka oli edellyttänyt systeemistä hoitoa kahden vuoden sisällä hoidosta, tai joilla oli immunosuppressiota edellyttävä sairaus tai jotka olivat saaneet aikaisemmin vähintään kolmea systeemistä hoitoa pään ja kaulan alueen uusiutuneeseen ja/tai metastasoituneeseen levyepiteelikarsinoomaan. Kasvaimen tila arvioitiin viikolla 9, sen jälkeen 6 viikon välein viikolle 52 asti ja tämän jälkeen 9 viikon välein 24 kuukauden ajan.

KEYNOTE-040-tutkimukseen osallistuneista 495 potilaasta 129 potilaalla (26 %) oli kasvain, joka ilmensi PD-L1-ligandia, ja PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM-testillä mitattu TPS oli \geq 50 %. Näiden 129 potilaan tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 62 vuotta (40 % oli vähintään 65-vuotiaita); miehiä 81 %; valkoihoisia 78 %, aasialaisia 11 % ja mustaihoisia 2 %; 23 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 77 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 1. 19 %:lla potilaista kasvain oli HPV-positiivinen. 67 %:lla potilaista oli levinneisyysluokan M1 tauti, ja suurimmalla osalla taudin levinneisyysaste oli IV (32 % astetta IV, 14 % astetta IVa, 4 % astetta IVb ja 44 % astetta IVc). 16 %:lla potilaista tauti oli edennyt esiliitännäis- tai liitännäishoitona annetun platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, ja 84 % potilaista oli saanut yhtä tai kahta aiempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin.

Ensisijainen tehoa mittaava lopputulosmuuttuja oli kokonaiselinaika (OS) hoitoaikeiden mukaisessa (ITT) potilasjoukossa. Ensimmäisen analyysin mukaan kokonaiselinaikaa koskeva riskisuhde oli 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,67, 1,01) yksitahoisella p-arvolla 0,0316. Kokonaiselinaikan mediaani oli pembrolitsumabia saaneilla 8,4 kuukautta ja tavanomaista hoitoa saaneilla 7,1 kuukautta. Taulukossa 29 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista populaatiolle, jossa TPS on \geq 50 %. Kuvassa 17 on esitetty Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinaikajalle populaatiolla, jossa TPS on \geq 50 %.

Taulukko 29: KEYNOTE-040-tutkimuksessa todettu pembrolitsumabin teho annoksella 200 mg 3 viikon välein pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joiden TPS oli ≥ 50 % ja jotka olivat aiemmin saaneet platinasolunsalpaajahoitoa

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 64	Tavanomainen hoito* n = 65
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	41 (64)	56 (86)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,53 (0,35, 0,81)	
p-arvo [‡]	0,001	
Mediaani, kk (95 % CI)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
PFS[§]		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	52 (81)	58 (89)
Riskisuhde [†] (95 % CI)	0,58 (0,39, 0,86)	
p-arvo [‡]	0,003	
Mediaani, kk (95 % CI)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Osuus (%) 6 kk:n kohdalla (95 % CI)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Objektiivisten vasteiden osuus[§]		
ORR % (95 % CI)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
p-arvo [¶]	0,0009	
Täydellinen vaste	5 %	2 %
Osittainen vaste	22 %	8 %
Vakaa tauti	23 %	23 %
Vasteen kesto^{§,#}		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Potilaat (% [Ⓟ]), joilla kesto on ≥ 6 kk	9 (66)	2 (50)

* Metotreksaatti, dosetakseli tai setuksimabi

[†] Riskisuhde (pembrolitsumabi tavanomaiseen hoitoon verrattuna) ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyysien mallin mukaan

[‡] Yksitahoinen p-arvo log rank -testin perusteella

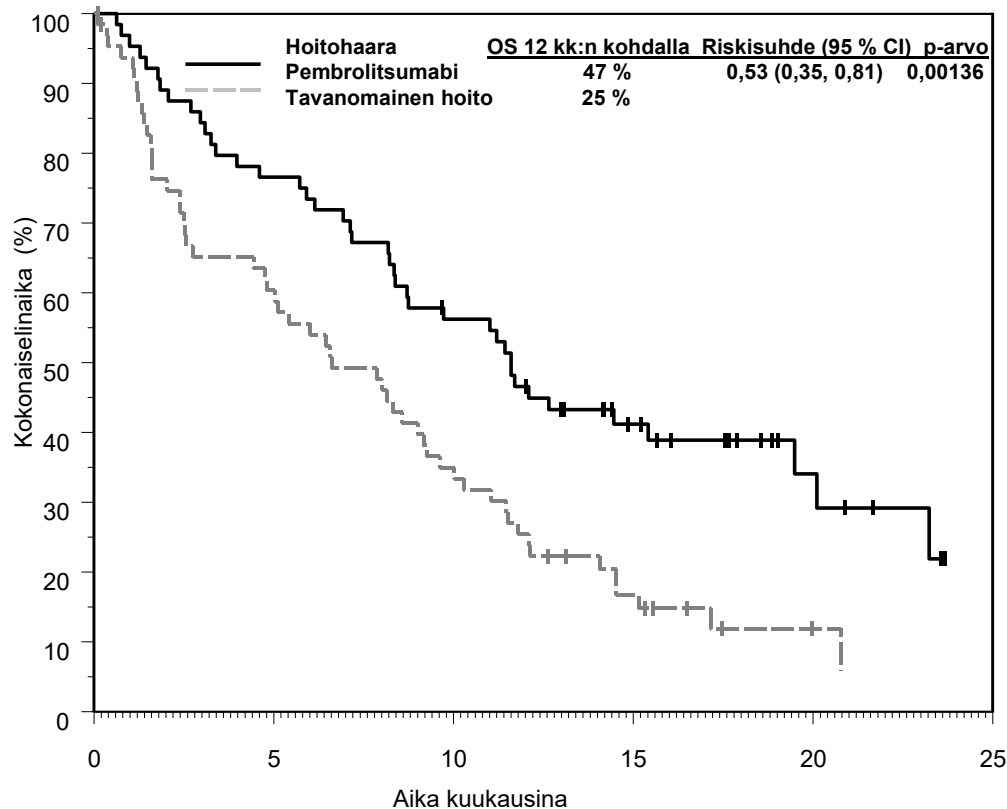
[§] Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä

[¶] Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään

[#] Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

[Ⓟ] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Kuva 17: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle hoitohaaroittain KEYNOTE-040-tutkimuksessa potilailla, joilla oli todettu PD-L1:n ilmentyminen (TPS \geq 50 %)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina					
Pembrolitsumabi:	64	49	35	19	7	1
Tavanomainen hoito:	65	38	22	9	2	0

Munuaissolukarsinoma

KEYNOTE-426: Yhdistelmähoitoa koskeva kontrolloitu tutkimus munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa KEYNOTE-426 arvioitiin pembrolitsumabin tehoa yhdistelmänä aksitinibin kanssa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt munuaissolukarsinoma, jossa oli kirkassolukomponentti, riippumatta kasvaimen PD-L1:n ilmentymisstatuksesta ja IMDC:n (International Metastatic RCC Database Consortium) riskiryhmäluokituksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus. Satunnaistaminen stratifioitiin riskiluokkien (suotuisa, kohtalainen tai huono ennuste) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka, Länsi-Eurooppa ja "muu maailma") mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) jompaankumpaan seuraavista hoitohaaroista:

- pembrolitsumabia 200 mg laskimoon kolmen viikon välein yhdistelmänä aksitinibin kanssa, joka annettiin 5 mg:n annoksella suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Potilaille, jotka sietivät aksitinibia 5 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa kahden peräkkäisen hoitosyklin ajan (6 viikkoa), joilla ei ilmennyt vaikeusasteen 2 ylittäviä aksitinibihoitoon liittyviä haittavaikutuksia ja joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa (\leq 150/90 mmHg), aksitinibiannos voitiin suurentaa 7 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa. Annoksen suurentaminen 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa oli sallittua samoin ehdoin. Aksitinibihoito voitiin keskeyttää tai annos pienentää 3 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja seuraavaksi 2 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa toksisten vaikutusten pitämiseksi hallinnassa.
- sunitinibia 50 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon hoitotauko.

Pembrolitsumabi- ja aksitinibihoitoa jatkettiin BICR:n tai tutkijalääkärin vahvistamaan RECIST v1.1 -kriteerien mukaiseen taudin etenemiseen asti, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai pembrolitsumabin osalta enintään 24 kuukauden ajan. Pembrolitsumabi- ja aksitinibihoitoa voitiin jatkaa RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Kasvaimen tila arvioitiin lähtötilanteessa, satunnaistamisen jälkeen viikolla 12, sen jälkeen 6 viikon välein viikolle 54 asti ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Jokaisen hoitosyklin aikana tehtiin kemiallisia ja hematologisia laboratoriotutkimuksia.

Yhteensä 861 potilasta satunnaistettiin. Tutkimuspopulaation tiedot olivat: mediaani-ikä 62 vuotta (vaihteluväli: 26–90), potilaista 38 % oli vähintään 65-vuotiaita, 73 % miehiä, 79 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia, 80 %:lla potilaista Karnofskyn asteikolla mitattu toimintakyky (KPS) oli 90–100 ja 20 %:lla KPS oli 70–80, potilaat jakautuivat IMDC:n riskiluokkiin siten, että 31 %:lla oli suotuisa, 56 %:lla kohtalainen ja 13 %:lla huono ennuste.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Toissijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto, jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Seuranta-ajan mediaani oli 12,8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–21,5 kuukautta). Taulukossa 30 on tiivistelmä etukäteen määritellyn välianalyysin keskeisistä tehon mittareista. Kaplan-Meier-kuvaajat neljän kuukauden pituiseen lisäseurantaan perustuvista kokonaiselinajasta ja elinajasta ilman taudin etenemistä on esitetty kuvissa 18 ja 19.

Taulukko 30: KEYNOTE-426-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi Aksitinibi n = 432	Sunitinibi n = 429
OS		
Tapahtumien lukumäärä (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	Ei saavutettu (NA, NA)	Ei saavutettu (NA, NA)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,53 (0,38, 0,74)	
p-arvo†	0,00005	
PFS‡		
Tapahtumien lukumäärä (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	15,1 (12,6, 17,7)	11,0 (8,7, 12,5)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,69 (0,56, 0,84)	
p-arvo†	0,00012	
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR§ % (95 % CI)	59 (54, 64)	36 (31, 40)
Täydellinen vaste	6 %	2 %
Osittainen vaste	53 %	34 %
p-arvo¶	< 0,0001	
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,4+, 18,2+)	15,2 (1,1+, 15,4+)
Potilaat (%#), joilla kesto on ≥ 6 kk	161 (88 %)	84 (81 %)
Potilaat (%#), joilla kesto on ≥ 12 kk	58 (71 %)	26 (62 %)

* Ositetun Coxin verrannollisten riskitehtyysien mallin mukaan

† Ositetun log rank -testin perusteella

‡ Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä

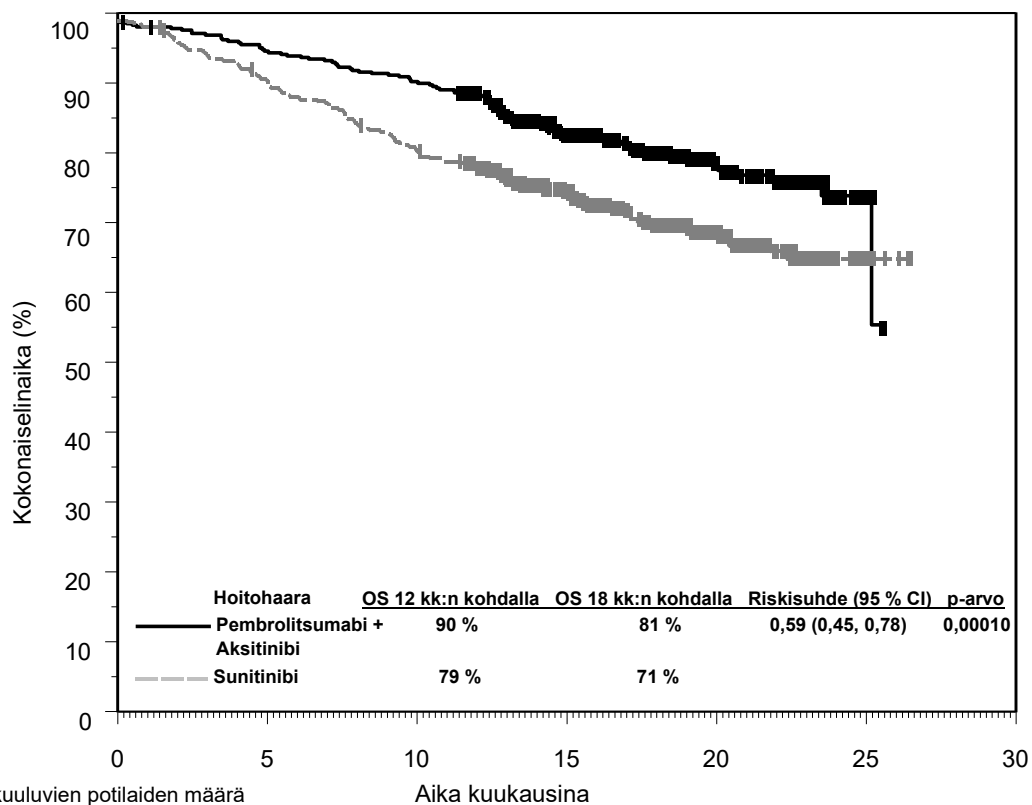
§ Perustuu tietoihin parhaasta objektiivisesta vasteesta, vahvistettuna täydellisenä tai osittaisena vasteena

¶ Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositus IMDC:n riskiryhmän ja maantieteellisen alueen mukaan

Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

NA = ei käytettävissä

Kuva 18: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajalle KEYNOTE-426-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain*



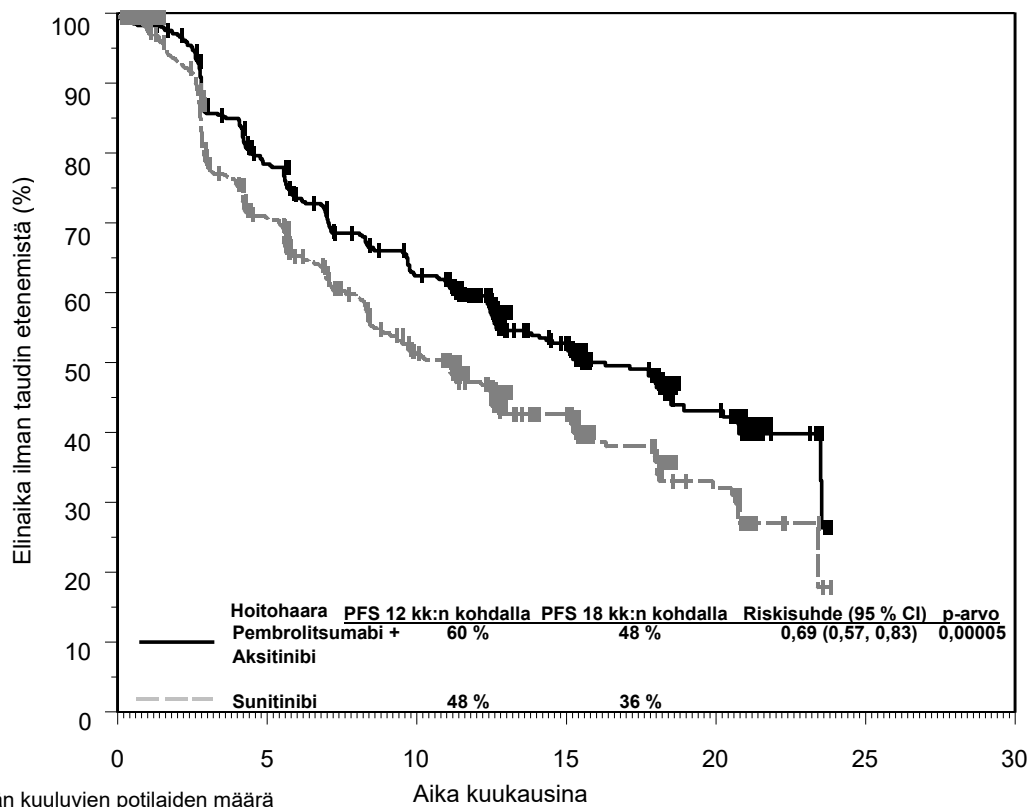
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Aika kuukausina

Pembrolitsumabi+ Aksitinibi:	432	411	392	275	133	9	0
Sunitinibi:	429	389	346	230	111	6	0

*p-arvo on nimellinen. Taulukossa 30 on esitetty p-arvo, joka on saatu etukäteen määriteltyyn välianalyysiin perustuvasta tilastollisesta testistä, jossa tutkittiin kokonaiselinaikaa ja jossa tilastollinen merkitsevyys saavutettiin.

Kuva 19: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä KEYNOTE-426-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) hoitohaaroittain*



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina						
	0	5	10	15	20	25	30
Pembrolitsumabi + Aksitinibi:	432	324	247	145	51	0	0
Sunitinibi:	429	277	175	90	32	0	0

*p-arvo on nimellinen. Taulukossa 30 on esitetty p-arvo, joka on saatu etukäteen määriteltyyn välianalyysiin perustuvasta tilastollisesta testistä, jossa tutkittiin elinaikaa ilman taudin etenemistä ja jossa tilastollinen merkitsevyys saavutettiin.

KEYNOTE-426-tutkimuksesta tehtiin alaryhmäanalyyskejä, joissa olivat mukana tutkimuksessa aloittaneet potilaat, joilla PD-L1-ligandin CPS-pistemäärä oli ≥ 1 [pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmä: $n = 243$ (56 %) vs. sunitinibi: $n = 254$ (59 %)], joilla CPS-pistemäärä oli < 1 [pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmä: $n = 167$ (39 %) vs. sunitinibi: $n = 158$ (37 %)], ja potilaat, joilla IMDC:n riskiluokan mukainen ennuste oli suotuisa [pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmä: $n = 138$ (32 %) vs. sunitinibi: $n = 131$ (31 %)], kohtalainen [pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmä: $n = 238$ (55 %) vs. sunitinibi: $n = 246$ (57 %)] ja huono [pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmä: $n = 56$ (13 %) vs. sunitinibi: $n = 52$ (12 %)]. Kokonaiselinajan ja elinajan ilman taudin etenemistä havaittiin pidentyneen riippumatta PD-L1:n ilmentymisen tasosta.

KEYNOTE-426-tutkimusta ei ollut suunniteltu tehon arviointiin yksittäisissä alaryhmissä. Taulukossa 31 on tiivistelmä etukäteen määritellyn välianalyysin tehon mittareista IMDC:n riskiluokan mukaan.

Taulukko 31: KEYNOTE-426-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset IMDC:n riskiluokan mukaan

Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi + aksitinibi N = 432	Sunitinibi N = 429	Pembrolitsumabi + aksitinibi vs. sunitinibi
OS	12 kuukauden OS-osuus, % (95 % CI)		OS:n riskisuhde (95 % CI)
Suotuisa	95,2 (89,6, 97,9)	93,8 (87,4, 97,0)	0,64 (0,24, 1,68)

Kohtalainen	92,1 (84,7, 96,0)	76,7 (70,6, 81,8)	0,53 (0,35, 0,82)
Huono	70,3 (56,1, 80,7)	45,2 (30,0, 59,3)	0,43 (0,23, 0,81)
PFS	Mediaani (95 % CI), kk		PFS:n riskisuhde (95 % CI)
Suotuisa	17,7 (15,2, NA)	12,7 (11,5, NA)	0,81 (0,53, 1,24)
Kohtalainen	14,5 (12,4, 18,0)	9,5 (8,0, 12,5)	0,69 (0,53, 0,90)
Huono	4,9 (2,9, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,58 (0,35, 0,94)
Vahvistettu ORR	% (95 %:n CI)		ORR:n erotus, % (95 %:n CI)
Suotuisa	66,7 (58,1, 74,5)	49,6 (40,8, 58,5)	17,0 (5,3, 28,4)
Kohtalainen	59,2 (52,7, 65,5)	33,7 (27,9, 40,0)	25,5 (16,7, 33,9)
Huono	41,1 (28,1, 55,0)	9,6 (3,2, 21,0)	31,5 (15,7, 46,2)

NA = ei käytettävissä

Päivitetty kokonaiselinaikaa koskeva analyysi tehtiin, kun potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 16,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–26,3 kuukautta). Analyysin tekohetkellä riskisuhde (95 %:n CI) oli koko tutkimuspopulaatiossa 0,59 (0,45, 0,78). Yhdistelmähoitohaarassa tapahtumia oli 84/432 (19,4 %) ja sunitinibihaarassa 122/429 (28,4 %). 12 kuukauden kohdalla OS oli 89,5 % (95 %:n CI 86,2, 92,1) pembrolitsumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla ja 78,8 % (95 %:n CI 74,7, 82,4) sunitinibia saaneilla. 18 kuukauden kohdalla OS oli 81,0 % (95 %:n CI 76,7, 84,6) pembrolitsumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla ja 70,7 % (95 %:n CI 65,8, 75,1) sunitinibia saaneilla. IMDC:n riskiluokan osalta kokonaiselinajan riskisuhde oli suotuisan ennusteen ryhmässä 0,94 (95 %:n CI 0,43, 2,07), kohtalaisen ennusteen ryhmässä 0,52 (95 %:n CI 0,36, 0,75) ja huonon ennusteen ryhmässä 0,50 (95 %:n CI 0,29, 0,87).

Kolorektaalisyöpä

KEYNOTE-177: Kontrolloitu tutkimus kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden syöpään liittyi mikrosatelliitti-instabiliteetti tai puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa metastasoituneen taudin yhteydessä

Satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa KEYNOTE-177-monikeskustutkimuksessa arvioitiin pembrolitsumabin tehoa aiemmin hoitamattomaa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden syöpään liittyi mikrosatelliitti-instabiliteetti tai puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi. Kasvaimen mikrosatelliitti-instabiliteetti määritettiin paikallisesti polymeraasiketjureaktiolla (PCR), ja puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi määritettiin paikallisesti immunohistokemiallisella analyysillä (IHC-analyysillä). Potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus, eivät soveltuneet tutkimukseen.

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan pembrolitsumabia 200 mg laskimoon 3 viikon välein tai tutkijalääkärin valinnan mukaan jotakin seuraavista solunsalpaajahoitoista laskimoon kahden viikon välein:

- mFOLFOX6 (oksaliplatiini, leukovoriini ja fluorourasiili) tai mFOLFOX6 yhdessä joko bevasitsumabin tai setuksimabin kanssa: oksaliplatiinia 85 mg/m², leukovoriinia 400 mg/m² (tai levoleukovoriinia 200 mg/m²) ja fluorourasiilia 400 mg/m² boluksena päivänä 1 ja tämän jälkeen fluorourasiilia 2 400 mg/m² 46–48 tunnin aikana. Bevasitsumabia 5 mg/kg päivänä 1 tai setuksimabia 400 mg/m² ensimmäisellä infuusiokerralla ja tämän jälkeen 250 mg/m² kerran viikossa.
- FOLFIRI (irinotekaani, leukovoriini ja fluorourasiili) tai FOLFIRI yhdessä joko bevasitsumabin tai setuksimabin kanssa: irinotekaania 180 mg/m², leukovoriinia 400 mg/m² (tai levoleukovoriinia 200 mg/m²) ja fluorourasiilia 400 mg/m² boluksena päivänä 1 ja tämän jälkeen fluorourasiilia 2 400 mg/m² 46–48 tunnin aikana. Bevasitsumabia 5 mg/kg päivänä 1 tai setuksimabia 400 mg/m² ensimmäisellä infuusiokerralla ja tämän jälkeen 250 mg/m² kerran viikossa.

Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tutkijalääkäri määrittäi RECIST v1.1 -kriteerien mukaan taudin edenneen tai kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Pembrolitsumabihoitoa voitiin jatkaa enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei edennyt. Kasvaimen tila arvioitiin 9 viikon välein. Potilaille, jotka oli satunnaistettu saamaan solunsalpaajahoitoa, tarjottiin mahdollisuus saada pembrolitsumabihoitoa taudin edettyä.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 307 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan joko pembrolitsumabia (n = 153) tai solunsalpaajahoitoa (n = 154). Näiden potilaiden tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (vaihteluväli: 24–93), potilaista 47 % oli vähintään 65-vuotiaita, 50 % miehiä, 75 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia, 52 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 48 %:lla 1. Mutaatiostatus: 25 %:lla BRAF V600E, 24 %:lla KRAS/NRAS. Solunsalpaajahoitoa saaneista 143 potilaasta 56 % sai mFOLFOX6-hoitoa joko yksinään tai yhdessä bevasitsumabin tai setuksimabin kanssa ja 44 % sai FOLFIRI-hoitoa joko yksinään tai yhdessä bevasitsumabin tai setuksimabin kanssa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS), jonka arvioi BICR käyttämällä RECIST v1.1 -kriteerejä, ja kokonaiselinaika (OS). Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto. Taulukossa 32 on tiivistelmä keskeisistä tehon mittareista lopullisen analyysin perusteella elinajalle ilman taudin etenemistä ja välianalyysin perusteella kokonaiselinajalle, kun seuranta-ajan mediaani oli 27,6 kuukautta (vaihteluväli 0,2–48,3 kuukautta). Kaplan-Meier-kuvaajat elinajasta ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinajasta on esitetty kuvissa 20 ja 21.

Taulukko 32: KEYNOTE-177-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

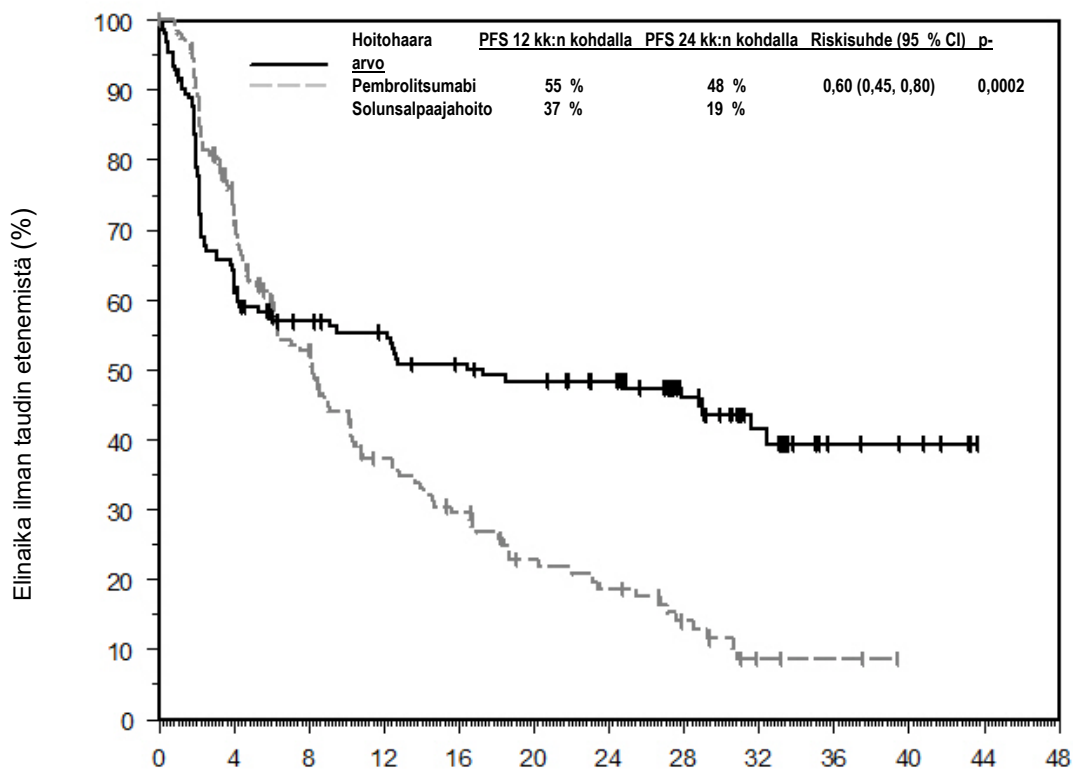
Päätetapahtuma	Pembrolitsumabi 200 mg 3 viikon välein n = 153	Solunsalpaajahoito n = 154
PFS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	82 (54 %)	113 (73 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	16,5 (5,4, 32,4)	8,2 (6,1, 10,2)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,60 (0,45, 0,80)	
p-arvo [†]	0,0002	
OS		
Potilaat (%), joilla todettiin tapahtuma	56 (37 %)	69 (45 %)
Mediaani, kk (95 % CI)	Ei saavutettu (ei saavutettu, ei saavutettu)	34,8 (26,3, ei saavutettu)
Riskisuhde* (95 % CI)	0,77 (0,54, 1,09)	
Objektiivisten vasteiden osuus		
ORR (95 % CI)	44 % (35,8, 52,0)	33 % (25,8, 41,1)
Täydellisen vasteen saaneiden osuus	11 %	4 %
Osittaisen vasteen saaneiden osuus	33 %	29 %
Vasteen kesto		
Mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,3+, 41,4+)	10,6 (2,8, 37,5+)
Potilaat (%), joilla kesto on \geq 12 kk [‡]	85 %	44 %

* Perustuu Coxin regressiomalliin

[†] Perustuu log-rank-testiin, jossa vertailun merkitsevyystaso oli 0,0117

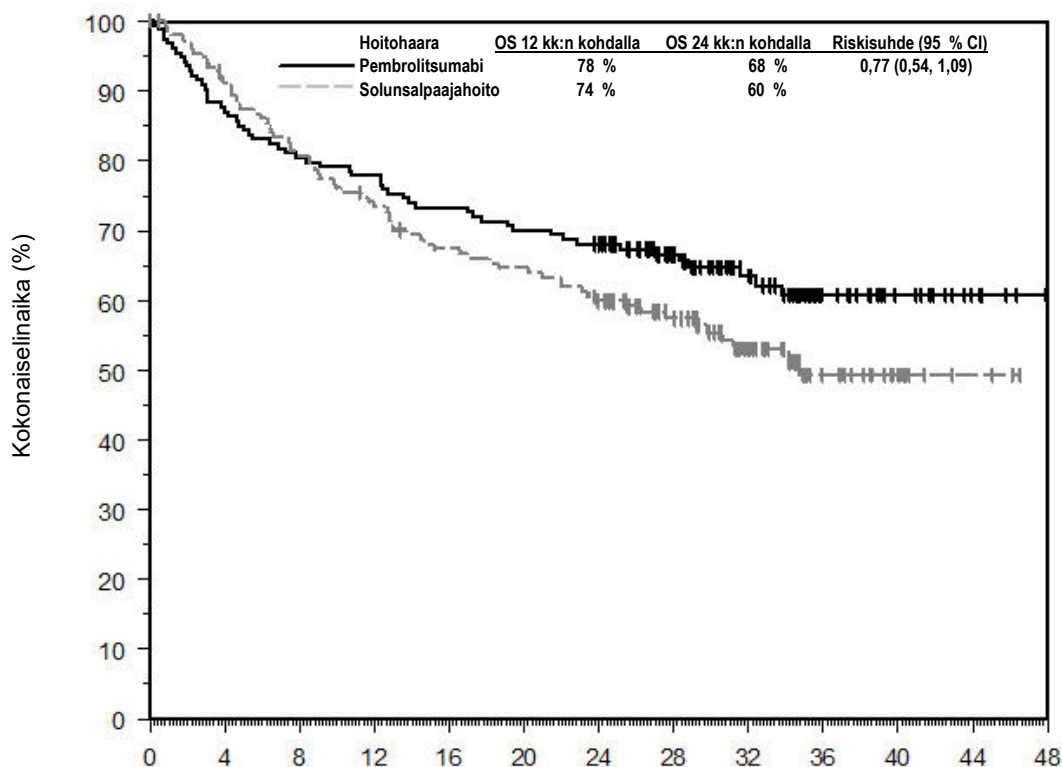
[‡] Perustuu Kaplan-Meier-arvioon

Kuva 20: Kaplan-Meier-kuvaaja elinajasta ilman taudin etenemistä hoitohaaroittain KEYNOTE-177-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina												
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolitsumabi:	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Solunsalpaajahoito:	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Kuva 21: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselinajasta hoitohaaroittain KEYNOTE-177-tutkimuksessa (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	Aika kuukausina												
Pembrolitsumabi:	153	134	123	119	112	107	103	75	50	27	16	5	0
Solunsalpaajahoito:	154	137	121	110	99	95	86	64	39	18	10	3	0

Pediatriset potilaat

KEYNOTE-051-tutkimuksessa 161 pediatria potilasta (62 vähintään 9 kuukauden mutta alle 12-vuoden ikäistä lasta ja 99 iältään 12–17-vuotiasta nuorta), joilla oli edennyt melanooma tai PD-L1-positiivisia edenneitä, relapsoituneita tai refraktorisia kiinteitä kasvaimia tai lymfooma, sai pembrolitsumabia annoksella 2 mg/kg 3 viikon välein. Kaikkien potilaiden saamien pembrolitsumabiannosten mediaani oli 4 annosta (vaihteluväli 1–35 annosta), ja 138 potilasta (85,7 %) sai pembrolitsumabia vähintään 2 annosta. Osallistujat otettiin mukaan tutkimukseen 28 kasvaintyyppiin perusteella ensisijaisen diagnoosin mukaan. Yleisimmät histologian mukaan luokitellut kasvaintyyppit olivat Hodgkinin lymfooma (13,7 %), glioblastooma multiforme (9,3 %), neuroblastooma (6,2 %), osteosarkooma (6,2 %) ja melanooma (5,6 %).

161 tutkimukseen osallistuneesta potilaasta 137:llä oli kiinteitä kasvaimia, 22 potilaalla oli Hodgkinin lymfooma ja 2 potilaalla jokin muu lymfooma. Potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia tai muu lymfooma, ORR oli 5,8 %, yhdelläkään potilaalla ei ollut täydellistä vastetta ja 8 potilaalla (5,8 %) oli osittainen vaste. Hodgkinin lymfoomaa sairastavassa (n = 22) potilasjoukossa 11–17-vuotiaiden potilaiden tiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 15 vuotta; poikia 64 %; valkoihaisia 68 %; 77 %:lla Lansky tai Karnofskyn asteikolla mitattu pistemäärä oli 90–100 ja 23 %:lla 70–80. 86 % oli saanut vähintään kahden aiemman linjan hoitoa, ja 91 %:lla taudin levinneisyysaste oli vähintään 3. Näillä klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla pediatria potilailla BICR:n IGW 2007 -kriteerien mukaan arvioima ORR oli 54,5 %, 1 potilaalla (4,5 %) oli täydellinen vaste ja 11 potilaalla (50,0 %) oli osittainen vaste. Lugano 2014 -kriteerien mukaan arvioitu ORR oli 63,6 %, 4 potilaalla (18,2 %) oli täydellinen vaste ja 10 potilaalla (45,5 %) oli osittainen vaste.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset KEYTRUDA-valmisteen käytöstä Hodgkinin lymfooman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatria potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatria potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pembrolitsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 2 993 potilaalla, joilla oli metastasoitunut tai leikkaukseen soveltumaton melanooma, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä tai karsinooma. Potilaiden saamat annokset olivat 1–10 mg/kg 2 viikon välein, 2–10 mg/kg 3 viikon välein tai 200 mg 3 viikon välein.

Imeytyminen

Pembrolitsumabi annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on täydellinen ja saavutetaan heti.

Jakautuminen

Koska pembrolitsumabin ekstravaskulaarinen jakautuminen on vähäistä, sen jakautumistilavuus vakaan tilan aikana on pieni (~6,0 litraa; variaatiokerroin (CV): 20 %). Koska pembrolitsumabi on vasta-aine, se ei sitoudu spesifisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Pembrolitsumabi kataboloituu epäspesifisten reittien kautta, eikä metaboloituminen vaikuta sen poistumiseen elimistöstä.

Eliminaatio

Pembrolitsumabin puhdistuma on vakaassa tilassa saavutetun suurimman muutoksen saavuttamisen jälkeen noin 23 % pienempi (geometrinen keskiarvo, 195 ml vuorokaudessa [CV: 40 %]) verrattuna ensimmäiseen annokseen (252 ml vuorokaudessa [CV: 37 %]). Tätä puhdistuman pienenemistä ajan mittaan ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (CV, %) on vakaassa tilassa 22 vuorokautta (32 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Huippupitoisuuteen (C_{max}) tai pitoisuus-aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC) perustuva pembrolitsumabialtistus suureni suoraan suhteessa annokseen tehokkaalla annosalueella. Pembrolitsumabin vakaan tilan pitoisuus saavutettiin kolmen viikon välein annetuilla toistuvilla annoksilla 16 viikossa, ja systeeminen kumuloituminen oli noin 2,1-kertainen. Vakaassa tilassa pienimpien pitoisuuksien (C_{min}) mediaani oli suunnilleen 22 mikrog/ml, kun annostus oli 2 mg/kg kolmen viikon välein, ja 29 mikrog/ml, kun annostus oli 200 mg kolmen viikon välein. AUC_{0-3} viikkoa (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan mediaani, vakaa tila, 3 viikkoa) oli 794 mikrog-vrk/ml, kun annostus oli 2 mg/kg kolmen viikon välein, ja 1 053 mikrog-vrk/ml, kun annostus oli 200 mg kolmen viikon välein.

Kun pembrolitsumabia annettiin 200 mg kolmen viikon välein klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaville potilaille, havaittu vakaan tilan minimipitoisuuksien (C_{min}) mediaani oli enintään 40 % suurempi kuin muilla kasvaintyypeillä käytettäessä samaa hoitoannosta, mutta pienimpien pitoisuuksien (trough) vaihteluala on samankaltainen. Klassisen Hodgkinin lymfooman ja muiden kasvaintyyppien välillä ei ole huomattavia eroja huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaanissa. Klassisesta Hodgkinin lymfoomasta ja muista kasvaintyypeistä saatujen turvallisuustietojen perusteella näillä eroilla ei ole kliinistä merkitystä.

Erytisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin eri kovariaattien vaikutuksia pembrolitsumabin farmakokinetiikkaan. Seuraavat tekijät eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi pembrolitsumabin puhdistumaan: ikä (ikäjakauma 15–94 vuotta), sukupuoli, rotu, lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ja kasvaintaakka. Potilaan painon ja puhdistuman välinen yhteys puoltaa joko kiinteän annostuksen tai painoon perustuvan annostuksen käyttöä riittävän ja yhtä hyvän altistustasapainon saavuttamiseksi. Painoon perustuvalla annostuksella 2 mg/kg 3 viikon välein pembrolitsumabialtistus pediatriisilla potilailla (> 3–17-vuotiailla) oli verrannollinen pitoisuuksiin aikuisilla samalla annostuksella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta pembrolitsumabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Pembrolitsumabin puhdistumassa ei havaittu

kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Pembrolitsumabia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta pembrolitsumabin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (määritetty Yhdysvaltain syöpäinstituutin maksan toimintahäiriön kriteerien perusteella) ja potilailla, joiden maksan toiminta oli normaalia. Pembrolitsumabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Pembrolitsumabia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pembrolitsumabin turvallisuutta arvioitiin kuukauden ja kuusi kuukautta kestäneissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa jaavanmakakeilla. Jaavanmakakeille annettiin pembrolitsumabia laskimoon 6, 40 tai 200 mg/kg viikon välein kuukauden kestäneessä tutkimuksessa ja kahden viikon välein kuuden kuukauden tutkimuksessa. Tämän jälkeen oli neljän kuukauden hoitotauko. Toksikologisesti merkittäviä löydöksiä ei tullut esiin, ja annos, jolla ei ollut haitallista vaikutusta (NOAEL), oli molemmissa tutkimuksissa ≥ 200 mg/kg. Sen aikaansaama altistus oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annosta 10 mg/kg käytettäessä ja 94-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annosta 2 mg/kg käytettäessä. Altistus NOAEL-annoksella oli 74-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 200 mg.

Pembrolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimissä. Anti-PD-1/PD-L1-reitin ajatellaan olevan osallisena toleranssin ylläpitämisessä sikiötä kohtaan koko raskauden ajan. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1-signaalinvälityksen salpauksen on osoitettu heikentävän toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän sikiönmenetyksiä.

Pembrolitsumabilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Yhden kuukauden ja kuusi kuukautta kestäneissä apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksikologisissa tutkimuksissa ei ollut havaittavissa vaikutuksia urosten ja naaraiden sukupuolielimiin. Monet näihin tutkimukseen osallistuneet eläimet eivät tosin olleet sukupuolirikypsiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarosi
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Infuusion valmistamisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi laimentamisen jälkeen käyttää heti. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Ellei sitä käytetä heti, KEYTRUDA-valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 96 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Tästä 96 tunnin säilytysajasta enintään 6 tuntia saa olla huoneenlämpösäilytystä (enintään 25 °C). Jääkaapissa säilytettyjen injektioipullojen ja/tai infuusiopussien on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

4 ml konsentraattia 10 ml:n injektioipullossa, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on päällystetty harmaa klooributyyli- tai bromobutyyliulppa ja alumiinisuljin sekä tummansininen repäisykansi ja joka sisältää 100 mg pembrolitsumabia.

Pakkauksessa on yksi injektioipullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusion valmistelu ja antaminen

- Älä ravista injektioipulloa.
- Anna injektioipullon lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C).
- Ennen laimentamista nestettä sisältävä injektioipullo voi olla poissa jääkaapista (enintään 25 °C:n lämpötilassa) enintään 24 tuntia.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai kellertävää liuosta. Hävitä injektioipullo, jos siinä on näkyviä hiukkasia.
- Vedä ruiskuun tarvittava määrä, enintään 4 ml (100 mg), konsentraattia ja ruiskuta se infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosiliuosta. Näin saadun laimennetun liuoksen lopullinen vahvuus on 1–10 mg/ml. Jokaisessa injektioipullossa on 0,25 ml:n ylimäärä (injektioipullon kokonaissisältö 4,25 ml), jotta injektioipullostsa saadaan otettua 4 ml konsentraattia. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä pussi varovasti ylösalaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi laimentamisen jälkeen käyttää heti. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Ellei sitä käytetä heti, KEYTRUDA-valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 96 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Tästä 96 tunnin säilytysajasta enintään 6 tuntia saa olla huoneenlämpösäilytystä (enintään 25 °C). Jääkaapissa säilytettyjen injektioipullojen ja/tai infuusiopussien on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Laimennetussa liuoksessa voi olla nähtävissä läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia. Infuusioliuos annetaan laskimoon 30 minuutin aikana käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2–5 µm:n kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiopussin kautta.
- KEYTRUDA on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä injektioipulloon käyttämättä jäänyt lääke.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1024/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. maaliskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.3.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.