

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYTRUDA 100 mg/4 mL İnfüzyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): Pembrolizumab

Konsantrenin her mililitresi 25 mg pembrolizumab içerir.

Her bir 4 mL'lik flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Pembrolizumab Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insanlaştırılmış, monoklonal bir anti-programlı hücre ölümü-1 (PD-1) antikoru (Fc bölgesinde stabilize edici bir dizi içeren IgG4/kappa izotipi).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren konsantre.

Renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Melanom

KEYTRUDA'nın, rezeke edilemeyen veya metastatik malign melanoma tedavisinde daha önce en az bir seri sistemik tedaviden sonra hastalık progresyonu gösteren ECOG performans skoru (PS) 0-1 olan, daha önce PD-1 ve PD-L1 inhibitör tedavisi almayan hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

KEYTRUDA'nın, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, skuamöz olmayan KHDAK'de EGFR ve ALK mutasyonları bulunmayan, eş zamanlı immüsupresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik KHDAK'de, PD-L1 ekspresyonu %50 ve üzerinde olan hastaların birinci basamak tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1, PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz. Pembrolizumab tedavisi tıbbi onkologlarca planlanıp uygulanmalıdır.

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, EGFR ya da ALK mutasyonları bulunmayan ve eş zamanlı immüsupresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik skuamöz olmayan KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde, platin ve pemetrekset kemoterapi rejimi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz.

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, eş zamanlı immünsupresif ve kortikosteroid tedavisi almayan, metastatik skuamöz KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde karboplatin ve paklitaksel veya nab-paklitaksel'den herhangi biri ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz.

Ürotelyal Karsinom

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, platin içeren kemoterapi esnasında veya sonrasında, ya da platin içeren neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi tedavisini takiben 12 ay içerisinde progresse olan lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların tedavisinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımda endikedir.

Skuamöz Hücreli Baş Boyun Karsinomu (SHBBK)

KEYTRUDA, monoterapi olarak veya platin ve 5-florourasil (5-FU) kemoterapisi ile kombinasyon halinde, ECOG PS 0-1 olan, tümörleri kombine pozitif skor (CPS) ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden erişkinlerde metastatik veya rezeke edilemeyen tekrarlayan nazofarinks dışı SHBBK'nin birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalar eğer küratif kemoradyoterapi almışlarsa küratif tedaviden sonra en az 6 aylık hastalıksız süre geçmiş olmalıdır.

Renal Hücreli Karsinom (RCC)

KEYTRUDA, aksitinib ile kombinasyon halinde, Karnofski performans skoru ≥ 70 olan, semptomatik beyin metastazı olmayan, kontrolsüz hipertansiyonu olmayan, IMDC risk kategorisi orta/kötü riskli yetişkin metastatik berrak hücreli renal karsinomlu hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL)

KEYTRUDA, otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında relaps olan veya OKHN için uygun olmayan en az iki basamak tedaviyi takiben nükseden veya refrakter, cHL'li 3 yaş ve üzeri pediyatrik ve yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

Özofagus Karsinomu

KEYTRUDA, sisplatin ve floropirimidin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde (progresyona dek veya maksimum 35 siklus), tümörleri CPS ≥ 10 ile PD-L1 eksprese eden erişkinlerde, küratif tedaviye uygun olmayan lokal ilerlemiş veya metastatik özofagus karsinomunun veya HER-2 negatif gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Kolorektal Kanseri (mCRC)

KEYTRUDA, monoterapi olarak tümörde mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) veya uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) bulunan RAS yabanıl (wild) tip, ECOG PS 0-1 olan, erişkin metastatik kolorektal kanserde progresyona dek veya en fazla 35 siklus olarak birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalar eğer adjuvan tedavi almışlarsa 6 aydan uzun hastalıksız süre geçmiş olmalıdır.

Üçlü Negatif Meme Kanseri (TNBC)

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1, yüksek nüks riski olan (tümör boyutu ≥ 2 cm veya aksiller lenf bezi pozitif) lokal ileri/erken evre üçlü negatif meme kanserli yetişkinlerin tedavisinde neoadjuvan tedavi olarak antrasiklin ve karboplatinli kemoterapi ile kombinasyon halinde ve ardından cerrahi sonrası adjuvan tedavi devamı olarak monoterapi şeklinde nükse kadar veya maksimum 17 siklusa kadar endikedir.

KEYTRUDA, valide edilmiş bir test ile PD-L1 (+) (CPS \geq 10) olan, rezeke edilemeyen lokal olarak tekrarlamış veya metastatik TNBC'nin birinci basamak tedavisinde kemoterapi ile kombine olarak endikedir. Hastalar eğer erken evrede adjuvan kemoterapi almışlarsa en az 6 aylık hastalısız süre geçmiş olmalıdır.

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) Veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) İzlenen Solid Tümörlü Kanser

KEYTRUDA, önceki tedaviyi takiben progresyon gösteren ve alternatif tedavi seçenekleri olmayan, rezeke edilemeyen veya metastatik, MSI-H veya dMMR izlenen solid tümörlü yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Rahim Ağzı Kanseri

KEYTRUDA, bevasizumab ile birlikte, paklitaksel ve sisplatin/karboplatin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde veya sadece paklitaksel ve sisplatin/karboplatin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde ve sonrasında idame olarak (progresyona dek veya maksimum 35 siklus), ECOG PS 0-1 ve tümörlerinde CPS \geq 1 ile PD-L1 eksprese eden küratif tedavi adayı olmayan persistan, tekrarlayan veya metastatik rahim ağzı kanseri tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve onların gözetimi altında verilmelidir.

Hastalar KHDAK tedavisine başlamadan sigarayı bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir.

PD-L1 testi

Endikasyonda belirtilmişse, PD-L1'in tümör ekspresyonuna dayalı olarak KEYTRUDA tedavisi için hasta seçimi, valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.4, 4.8 ve 5.1).

MSI-H/dMMR testi

Endikasyonda belirtilmişse MSI-H/dMMR tümör durumuna dayalı olarak KEYTRUDA tedavisi için hasta seçimi valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. bölüm 4.1 ve 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde önerilen KEYTRUDA dozu, 30 dakika süresince intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 3 haftada bir 200 mg veya 6 haftada bir 400 mg'dır.

3 yaş ve üzeri cHL'li pediyatrik hastalarda monoterapi olarak önerilen KEYTRUDA dozu, 30 dakika süresince intravenöz infüzyon olarak uygulanan 3 haftada bir 2 mg/kg vücut ağırlığı (bw)'dır (maksimum 200 mg'a kadar).

Hastalar KEYTRUDA ile hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir. Atipik yanıtlar (örneğin; tümör büyüklüğünde başlangıçta geçici bir artış veya ilk birkaç ay içinde küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörde küçülme) gözlenmiştir. Hastalık progresyonu doğrulanana kadar, başlangıçta hastalık progresyon kanıtı olan klinik açıdan stabil hastalar için tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

KEYTRUDA 30 dakika süresince intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. KEYTRUDA intravenöz yükleme veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

KEYTRUDA intravenöz kemoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanacağı zaman önce KEYTRUDA uygulanmalıdır. Ayrıca birlikte uygulanan kemoterapi ajanlarının Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurunuz. Kombinasyon halinde kullanım için, eşlik eden tedavilerin Kısa Ürün Bilgisi'ne (KÜB) bakınız.

Melanom veya RCC'nin adjuvan tedavisi için, KEYTRUDA hastalık tekrarlayana kadar, tolere edilemez toksisiteye kadar veya bir yıla kadar uygulanmalıdır.

TNBC'nin neoadjuvan ve adjuvan tedavisi için hastalar, kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan KEYTRUDA ile 3 haftada bir 200 mg 8 doz veya 6 haftada bir 400 mg 4 doz veya definitif cerrahiye engelleyen hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir, ardından adjuvan tedavi olarak KEYTRUDA monoterapi şeklinde 3 haftada bir 200 mg 9 doz veya 6 haftada bir 400 mg 5 doz veya hastalık tekrarlayana veya kabul edilemez toksisiteye kadar verilmelidir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan tedavi olarak KEYTRUDA ile ilgili definitif cerrahiye engelleyen hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite yaşayan hastalar, adjuvan tedavi olarak KEYTRUDA monoterapisini almamalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kalıcı olarak bırakılması (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

KEYTRUDA dozunun azaltılması önerilmez. Tablo 1'de açıklandığı gibi advers reaksiyonları yönetmek için KEYTRUDA tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir.

Tablo 1: KEYTRUDA için tavsiye edilen tedavi değişiklikleri

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
Pnömonit	Derece 2	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 3 veya 4 ya da tekrarlayan derece 2	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Kolit	Derece 2 veya 3	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 4 veya tekrarlayan derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Nefrit	Derece 2 ve kreatininde üst normal limitin (ÜNL) >1,5 - ≤ 3 katı yükselme	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece ≥3 ve kreatininde ÜNL'nin > 3 katı yükselme	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Endokrinopatiler	Derece 2 adrenal yetmezlik ve hipofizit	Hormon replasmanı ile kontrol altına alınana kadar tedaviye ara veriniz.
	Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik veya semptomatik hipofizit	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece ≥3 hiperglisemi (glukoz 250	Derece 2'ye veya daha düşük

	mg/dL veya >13,9 mmol/L) veya ketoasidoz ile ilişkili Tip 1 diyabet Derece ≥ 3 hipertirodizm Hipotirodizm	dereceye iyileşen derece 3 veya derece 4 endokrinopatisi olan ve hormon replasmanı ile kontrol altında olan hastalarda, eğer endike ise, pembrolizumaba devam edilmesi (gerekirse) kortikosteroid azaltımından sonra düşünülebilir. Aksi takdirde tedavi bırakılmalıdır. Hipotirodizm, tedaviye ara verilmeksizin replasman tedavisiyle iyileştirilebilir.
Hepatit NOT: Pembrolizumab ile aksitinib kombinasyonu ile karaciğer enzimlerinde yükselme olan RCC hastaları için bu tablonun ardından dozlama kılavuzlarına bakınız.	Derece 2 ve ÜNL'den > 3 - <5 kat daha yüksek aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) veya ÜNL'den >1,5 - 3 kat daha yüksek total bilirubin	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece ≥ 3 ve AST veya ALT ÜNL'den >5 kat daha yüksek ya da total bilirubin ÜNL'den >3 kat daha yüksek	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
	Karaciğere metastaz ile birlikte başlangıçta AST veya ALT'de derece 2 yükselme olması durumunda, hepatit ile birlikte AST veya ALT'de ≥ 1 hafta süren $\geq 50\%$ artışlar	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Deri reaksiyonları	Derece 3 veya şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 4 veya teşhisi konmuş SJS veya TEN	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Diğer immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar	Reaksiyonun tipi ve ciddiyetine göre (derece 2 veya 3)	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 3 veya 4 miyokardit Derece 3 veya 4 ensefalit Derece 3 veya 4 Guillain-Barré sendromu	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
	Derece 4 veya tekrarlayan derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Derece 3 veya 4	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.

Not: Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v 4.0) göre belirlenmiştir.

* Tedaviye bağlı toksisite son KEYTRUDA dozundan sonra 12 hafta içerisinde derece 0-1'e geri dönmezse veya 12 hafta içerisinde kortikosteroid dozunun günde 10 mg veya daha az prednizon ya da eşdeğerine düşürülebilmesi durumunda, KEYTRUDA tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Daha önce immün sistem ile ilişkili miyokardit geçiren hastalarda pembrolizumab tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Tablo 1’de aksi belirtilmediği sürece, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak KEYTRUDA, derece 4 veya tekrarlayan derece 3 advers reaksiyonlar için kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Derece 4 hematolojik toksisite için, yalnızca cHL’li hastalarda, advers reaksiyonlar derece 0-1’e dönene kadar KEYTRUDA tedavisine ara verilmelidir.

RCC’de aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA

Aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA ile tedavi edilen RCC hastaları için, aksitinib dozuna ilişkin bilgi için KÜB’e bakınız. Pembrolizumab ile birlikte kullanıldığında, aksitinib dozunun başlangıç 5 mg dozunun üzerine çıkarılması, 6 hafta veya daha uzun aralıklarla düşünülebilir (bkz. bölüm 5.1).

Aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA ile tedavi edilen RCC hastalarında karaciğer enzim yükselmeleri için:

- Eğer toplam bilirubin ≥ 2 kat ÜNL olmadan ALT veya AST ≥ 3 kat ÜNL ancak < 10 kat ÜNL ise, hem KEYTRUDA hem de aksitinibe, bu advers reaksiyonlar derece 0-1’e dönene kadar ara verilmelidir. Kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Tek bir ilaçla yeniden tedavi veya iyileşme sonrasında her iki ilaçla ardışık olarak yeniden tedavi düşünülebilir. Aksitinib ile yeniden tedaviye başlanıyorsa, aksitinib KÜB’üne göre doz azaltılması düşünülebilir.
- Eğer ALT veya AST ÜNL değerinin 10 veya daha fazla katı veya ÜNL > 3 katı ve eşzamanlı olarak total bilirubin ≥ 2 katı ÜNL ise hem KEYTRUDA hem de aksitinib kalıcı olarak kesilmelidir ve kortikosteroid tedavisi düşünülebilir.

KEYTRUDA ile tedavi edilen hastalara Hasta Uyarı Kartı verilmeli ve KEYTRUDA’nın riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (ayrıca bkz. Kullanma Talimatı).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

KEYTRUDA’nın güvenlilik ve etkililiği, cHL’li pediyatrik hastalar hariç, 18 yaşından küçük çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2’de açıklanmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik:

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

PD-L1 durumunun değerlendirilmesi

Tümörün PD-L1 durumu değerlendirilirken; yalancı negatif veya yalancı pozitif tayinleri en aza indirmek için geçerliliği gösterilmiş ve sağlam bir metodolojinin seçilmesi önemlidir.

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda şiddetli ve ölümcül vakalar dahil immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Pembrolizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan immün sistem ilişkili advers reaksiyonların çoğu geri dönüşlüdür ve pembrolizumab dozlarına ara verilerek, kortikosteroidler uygulanarak ve/veya destekleyici tedaviyle iyileştirilebilir. İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonların pembrolizumabın son dozundan sonra da ortaya çıkabildiği görülmüştür. Birden fazla vücut sistemini etkileyen, immün sistemle ilişkili advers reaksiyonlar eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir.

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlardan kuşulanıldığında, etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirmenin yapıldığından mutlaka emin olunmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumab tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Derece ≤ 1 ’e iyileşme olduktan sonra, kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda yürütülen klinik çalışmaların sınırlı verilerine dayanarak, diğer sistemik immüsupresanların uygulanması düşünülebilir.

Eğer advers reaksiyon derece ≤ 1 olarak kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğine düşürülmüşse KEYTRUDA’nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumaba tekrar başlanabilir.

Replasman hormonlarıyla kontrol altında olan endokrinopatiler hariç, nüks eden herhangi bir derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyon ve herhangi bir derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyon toksisitesi durumunda pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan hastalarda pnömonit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömonit belirtive bulguları yönünden takip edilmelidir. Pnömonit kuşkusu radyografik görüntülemeyle doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); derece 2 pnömonitte pembrolizumaba ara verilmeli ve derece 3, derece 4 veya nüks eden derece 2 pnömonitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan hastalarda kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); derece 2 veya derece 3 kolitte pembrolizumaba ara verilmeli ve derece 4 ve tekrarlayan derece 3 kolitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Potansiyel gastrointestinal perforasyon riski göz önüne alınmalıdır.

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan hastalarda hepatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar karaciğer fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve hepatit belirtileri yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece 2 olaylar (başlangıçta günde 0,5-1 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve derece ≥ 3 olaylar (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) için kortikosteroidler uygulanmalı ve karaciğer enzim yükselmelerinin şiddetine bağlı olarak pembrolizumaba ara verilmeli veya pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan hastalarda nefrit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonunda değişiklikler yönünden takip edilmeli ve böbrek fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalı (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve kreatinin yükselmelerinin şiddetine bağlı olarak derece 2 nefritte pembrolizumaba ara verilmeli ve derece 3 veya derece 4 nefritte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab tedavisi sırasında hipofizit, tip 1 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, hipotiroidizm ve hipertiroidizmi içeren şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatilerin görüldüğü vakalarda uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekli olabilir.

Pembrolizumab alan hastalarda adrenal yetmezlik (primer ve sekonder) bildirilmiştir. Pembrolizumab alan hastalarda hipofizit de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar adrenal yetmezlik ve hipofizit (hipopitüitarizm de dahil) belirti ve bulguları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Adrenal yetmezlik tedavisi için kortikosteroidler ve diğer hormon replasman tedavileri klinik yönden endike olan şekilde uygulanmalıdır. Derece 2 adrenal yetmezlikte veya hipofizitte olay hormon replasmanı ile kontrol altına alınmaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Derece 3 veya derece 4 adrenal yetmezlikte veya semptomatik hipofizitte pembrolizumaba ara verilmeli veya durdurulmalıdır. Kortikosteroid azaltımından sonra, gerekirse pembrolizumaba devam edilmesi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Uygun hormon replasmanını sağlamak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

Pembrolizumab alan hastalarda diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diabetes mellitus bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hiperglisemi ve diyabetin diğer belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Tip 1 diyabet için insülin uygulanmalı ve derece 3 veya daha yüksek hiperglisemi veya ketoasidoz vakalarında metabolik kontrole ulaşıncaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pembrolizumab alan hastalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroiditi içeren tiroid bozuklukları bildirilmiştir ve bunlar tedavi sırasında herhangi bir anda meydana gelebilir. Hipotiroidizm, daha önce radyasyon terapisi almış SHBBK'lu hastalarda daha sık rapor edilmiştir. Bu nedenle hastalar tiroid fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve tiroid bozukluklarının klinik belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm, tedaviye ara verilmeden ve kortikosteroidler uygulanmadan replasman tedavisiyle yönetilebilir. Hipertiroidizm, semptomatik tedaviyle yönetilebilir. Derece 3 veya daha yüksek dereceli hipertiroidizmde durum derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Uygun hormon replasmanını sağlamak için tiroid fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

Derece 3 veya derece 4 endokrinopatileri derece 2 veya daha düşük derecelere gerileyen ve hormon replasmanı ile kontrol edilen hastalarda, kortikosteroid azaltımından sonra, gerekirse pembrolizumaba devam edilmesi düşünülebilir. Yoksa tedavi durdurulmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan hastalarda immün sistem ilişkili ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar şüpheli ciddi deri reaksiyonları açısından izlenmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Advers reaksiyonun ciddiyeti baz alınarak, derece 3 deri reaksiyonları derece ≤ 1 'e iyileşene kadar pembrolizumaba ara verilmeli, derece 4 deri reaksiyonlarında ise pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pembrolizumab alan hastalarda, Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SJS veya TEN'in belirti ve bulguları ile karşılaşıldığında, pembrolizumaba ara verilmeli ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzmanlaşmış bir birime gönderilmelidir. Eğer SJS veya TEN teşhisi kesinleşirse, pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Önceden diğer immün-stimulasyon ajanlarıyla ciddi veya hayatı tehdit eden deri advers reaksiyonu geçiren bir hastada pembrolizumab kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

İmmün sistem ilişkili diğer advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki klinik yönden anlamlı vakalar dahil diğer immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar bildirilmiştir: Üveit, artrit, miyozit, miyokardit, pankreatit, Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom, hemolitik anemi, sarkoidoz, ensefalit, miyelit, vaskülit, sklerozan kolanjit, gastrit, enfektif olmayan sistit ve hipoparatiroidizm (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Advers reaksiyonun şiddetine ve tipine bağlı olarak, derece 2 veya derece 3 olaylar için pembrolizumab durdurulmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır.

Advers reaksiyon derece 1 veya daha düşük derecede kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse KEYTRUDA'nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumab tedavisine tekrar başlanabilir.

Nüks eden herhangi bir derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda ve herhangi bir derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda pembrolizumab tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Derece 3 veya 4 miyokardit, ensefalit veya Guillain-Barré sendromu için pembrolizumab kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Transplantasyona bağlı advers reaksiyonlar

Solid organ nakli reddi

PD-1 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde solid organ transplantasyonu reddi bildirilmiştir. Pembrolizumab ile tedavi, solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda organ reddi riskini arttırabilir. Bu hastalarda pembrolizumab tedavisi faydası ile olası organ reddi riski karşılaştırılmalıdır.

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun (HKHT) komplikasyonları

Pembrolizumab ile tedaviden sonra Allojenik HKHT

Önceki pembrolizumab maruziyetinden sonra allojenik HKHT uygulanan cHL hastalarında graft-versus-host-hastalığı (GVHD) ve hepatik okluziv hastalık (VOD) vakaları gözlenmiştir. Daha fazla veri elde edilinceye kadar, HKHT'nin potansiyel yararları ve nakille ilişkili komplikasyonların muhtemel artmış riski, vaka bazında dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Pembrolizumab tedavisinden önce allojenik HKHT

Allojenik HKHT öyküsü olan hastalarda, pembrolizumab tedavisinden sonra fatal GVHD dahil akut GVHD bildirilmiştir. Transplantasyon prosedüründen sonra GVHD yaşayan hastalar pembrolizumab tedavisinden sonra daha yüksek GVHD riskine maruz kalabilirler. Allojenik HKHT öyküsü olan hastalarda pembrolizumab tedavisinin yararı muhtemel GVHD riskiyle karşılaştırılmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda hipersensivite ve anafilaksiyi de içeren, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Derece 3 veya 4 infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Derece 1 veya 2 infüzyon reaksiyonu olan hastalar yakın takip altında pembrolizumab almaya devam edebilirler; antipiretik ve antihistaminik ilaçlarla ön tedavi düşünülebilir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab kullanımı

Pembrolizumab kemoterapi ile kombinasyon halinde, bireysel bazda potansiyel fayda/risk dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra ≥ 75 yaşındaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Hastalığa spesifik önlemler

Daha önce platin içeren kemoterapi almış ürotelyal karsinomlu hastalarda pembrolizumab kullanımı

Prognostik özellikleri daha kötü ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedaviye başlamadan önce hekimler pembrolizumabın etkisinin gecikmeli başlangıcını dikkate almalıdır. Ürotelyal kanserde pembrolizumab tedavisiyle 2 ay içinde kemoterapiye göre daha fazla sayıda ölüm gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Erken ölümlerle ilişkili faktörler önceki platin tedavisi sırasında hızlı ilerleyen hastalık ve karaciğer metastazları olarak tespit edilmiştir.

Sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmadığı düşünülen ve tümörleri CPS ≥ 10 ile PD-L1 ekspresye eden ürotelyal karsinom hastalarında pembrolizumab kullanımı

KEYNOTE-052'nin çalışma popülasyonunun başlangıç ve prognostik hastalık özellikleri, karboplatin bazlı kombinasyon için uygun olan ve faydanın karşılaştırılmalı bir çalışmada

(KEYNOTE 361) değerlendirildiği hastaların bir oranını içermektedir. KEYNOTE-361'de, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisi ile tedavi başlangıcından sonraki 6 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm ve ardından uzun süreli sağkalım yararı gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.1). Erken ölümlerle ilişkili hiçbir spesifik faktör tanımlanamamıştır. Hekimler, karboplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi için uygun olduğu düşünülen ürotelyal karsinomlu hastalarda tedaviye başlamadan önce pembrolizumab etkisinin gecikmeli başlangıcını dikkate almalıdır. KEYNOTE-052 ayrıca, mono-kemoterapiye uygun, randomize veri bulunmayan hastaları da içermektedir. Ek olarak, kemoterapi için uygun olmadığı düşünülen daha düşük hastalarda (örn. ECOG performans durumu 3) hiçbir güvenilirlik ve etkinlik verisi bulunmamaktadır. Bu verilerin yokluğunda, bireysel bazda potansiyel risk-yarar dikkatlice değerlendirildikten sonra pembrolizumab bu popülasyonda dikkatle kullanılmalıdır.

KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde pembrolizumabın kullanımı

Genel olarak, pembrolizumab kombinasyon tedavisiyle advers reaksiyonların sıklığının pembrolizumab monoterapisine veya tek başına kemoterapiye göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir ve bu durum bu bileşenlerden her birinin katkılarına yansımaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı pembrolizumab monoterapisi ile doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Hekimler, tümörleri PD-L1 eksprese eden, KHDAK'ı olan, önceden tedavi almamış hastalarda, tedaviye başlamadan önce mevcut tedavi seçeneklerinin (pembrolizumab monoterapisi veya pembrolizumab ile kemoterapi kombinasyonu) yarar/risk dengesini değerlendirmelidir.

KEYNOTE-042'de, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisi ile tedavi başlangıcından sonraki 4 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm ve ardından uzun süreli sağkalım yararı gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

SHBBK'lı hastaların birinci basamak tedavisi için pembrolizumab kullanımı

Genel olarak, pembrolizumab kombinasyon tedavisi için advers reaksiyonların sıklığının, pembrolizumab monoterapisi veya tek başına kemoterapiye göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum, bu bileşenlerin her birinin advers reaksiyonlara katkısını yansımaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Hekimler, tümörleri PD-L1 eksprese eden SHBBK hastalarında tedaviye başlamadan önce mevcut tedavi seçeneklerinin (pembrolizumab monoterapisi veya kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab) yarar/risk dengesini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde RCC hastalarının birinci basamak tedavisi için kullanımı

Pembrolizumab, aksitinib ile birlikte verildiğinde, ilerlemiş RCC'li hastalarda beklenenden daha fazla sıklıkta Derece 3 ve 4 ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak karaciğer enzimleri izlenmelidir. İlaçların monoterapide kullanıldığı zamana kıyasla karaciğer enzimlerinin daha sık izlenmesi düşünülebilir. Her iki ilaç için de tıbbi yönetim yönergeleri izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve aksitinib için KÜB'ye bakın).

MSI-H/dMMR CRC'li hastaların birinci basamak tedavisi için pembrolizumabın kullanımı

KEYNOTE-177'de, tedavinin ilk 4 ayında kemoterapiye kıyasla pembrolizumab için genel sağkalım olaylarına ilişkin tehlike oranları daha yüksektir ve bunu pembrolizumab için uzun vadeli sağkalım yararı izlemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Klinik çalışmalara alınmayan hastalar

Aşağıdaki durumları olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: Aktif merkezi sinir sistemi (MSS) metastazları, ECOG PS ≥ 2 (ürotelyal karsinom ve RCC hariç), HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu, aktif sistemik otoimmün hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, daha önceden geçirilmiş, sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren pnömonit, başka bir monoklonal antikora karşı şiddetli aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar, immünoşüpresif tedavi alan hastalar ve ipilimumab tedavisi sırasında şiddetli immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar yaşamış hastalar (12 haftadan daha uzun süreyle kortikosteroid tedavisi (> 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) gerektiren herhangi bir derece 3 veya derece 4 toksisite şeklinde tanımlanır). Aktif enfeksiyonları olan hastalar klinik çalışmalara alınmamış ve pembrolizumab almadan önce bu hastaların enfeksiyonlarının tedavi edilmiş olması şart koşulmuştur. Pembrolizumab tedavisi sırasında aktif enfeksiyonlar gelişen hastalar uygun ilaç tedavisiyle tedavi edilmiştir. Başlangıçta klinik yönden anlamlı böbrek (kreatinin $> 1,5$ x ÜNL) veya karaciğer (bilirubin $> 1,5$ x ÜNL, ALT, AST $> 2,5$ x ÜNL, karaciğer metastazları yokluğunda) anormallikleri olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır. Bu nedenle, şiddetli böbrek yetmezliği ve orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Oküler melanomlu hastalarda KEYTRUDA'nın güvenliliği ve etkililiği hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Artmış potansiyel risk dikkatle değerlendirildikten sonra, bu hastalarda pembrolizumab uygun ilaç yönetimiyle kullanılabilir.

Hasta Uyarı Kartı

KEYTRUDA'yı reçeteleyen tüm hekimler Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzları'na aşina olmalıdır. Reçeteleyen hekimin, hasta ile KEYTRUDA tedavisinin risklerini tartışmaları gerekmektedir. Hastaya her reçete ile Hasta Uyarı Kartı sağlanacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pembrolizumab ile hiçbir resmi farmakokinetik ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Pembrolizumab dolaşımdan katabolizma yoluyla uzaklaştırıldığından, metabolik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Pembrolizumaba başlamadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immünoşüpresanların kullanımından kaçınılmalıdır çünkü bunların pembrolizumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile etkileşim potansiyeli mevcuttur. Ancak pembrolizumaba başladıktan sonra, immün sistem ilişkili advers reaksiyonları tedavi etmek için, sistemik kortikosteroidler veya diğer immünoşüpresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Pembrolizumab kemoterapiyle kombine kullanıldığında kortikosteroidler premedikasyon olarak, antiemetik profilaksi şeklinde ve/veya kemoterapiyle ilişkili advers reaksiyonları hafifletmek amacıyla da kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar için herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlar pembrolizumab tedavisi süresince ve pembrolizumabın son dozundan sonra en az 4 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pembrolizumabın kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir, ancak farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalizasyonunun bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sonuçlar, etki mekanizmasına bağlı olarak, gebelik döneminde pembrolizumab uygulanmasının düşük veya ölü doğum oranlarında artış dahil olmak üzere fetal hasara yol açabileceğine ilişkin potansiyel bir riski göstermektedir. İnsanlarda immün globulin G4'ün (IgG4) plasenta bariyerinden geçtiği bilinmektedir, dolayısıyla, bir IgG4 olan pembrolizumab anneden gelişmekte olan fetusa geçme potansiyeline sahiptir. Pembrolizumab dahil PD-1 inhibitörlerinin hamilelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde potansiyel olarak zararlı farmakolojik etkileri vardır. Kadının klinik durumu pembrolizumab tedavisini mutlaka gerektirmedikçe KEYTRUDA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pembrolizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antikorların anne sütüne geçtiği bilindiğinden, yenidoğanlara/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk açısından yararı ve pembrolizumab tedavisinin kadın açısından yararı dikkate alınarak emzirme veya pembrolizumab tedavisinden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pembrolizumabın fertilite üzerindeki muhtemel etkilerine ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında maymunlarda erkek ve dişi üreme organlarında kayda değer etkiler saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pembrolizumab araç ve makine kullanımı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. Pembrolizumab uygulandıktan sonra yorgunluk ve baş dönmesini de içeren sersemlik hali bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pembrolizumab aldıktan sonra kendilerini iyi hissettiklerinden emin olmadıkça araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pembrolizumab en sık olarak immün sistem ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun ilaç tedavisi başlandıktan sonra veya pembrolizumabın bırakılmasından sonra ortadan kalkmıştır (bkz. aşağıda “Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi”). Aşağıda ve Tablo 2'de yer alan sıklıklar, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır.

Monoterapide pembrolizumab (bkz. bölüm 4.2)

Pembrolizumab monoterapisinin güvenliliği klinik çalışmalarda, tümör tipine göre 7.631 hastada dört farklı doz (3 haftada bir 2 mg/kg, 3 haftada bir 200 mg veya 2 hafta ya da 3 haftada bir 10 mg/kg) için değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, medyan gözlem süresi 8,5 aydı (aralık: 1 gün - 39 ay) ve pembrolizumab ile görülen en sık advers reaksiyonlar yorgunluk (%31), diyare (%22), bulantı (%20)'dir. Monoterapi için bildirilen advers reaksiyonların büyük kısmı derece 1 veya 2 şiddetindedir. En ciddi advers reaksiyonlar immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4). Adjuvan dönemde (n=1.480) pembrolizumab monoterapisi ile görülen

bağışıklıkla ilgili advers reaksiyonların insidansı tüm dereceler için %36,1 ve derece 3-5 için %8,9 iken metastatik dönemde (n=5.375) tüm dereceler için %24,2 ve derece 3-5 için %6,4 idi. Adjuvan uygulamasında bağışıklıkla ilgili hiçbir yeni advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Kombinasyon halindeki Pembrolizumab ile kemoterapi (bkz. bölüm 4.2)

Pembrolizumab kombinasyon halinde uygulandığında, tedaviye başlamadan önce ilgili kombinasyon tedavisi bileşenleri için KÜB'e bakın.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanan pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda 3 haftada bir 200 mg, 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab alan tümör tipine göre 3.123 hastada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda en sık advers reaksiyonlar anemi (%55), bulantı (%54), yorgunluk (%38), nötropeni (%36), kabızlık (%35), alopesi (%35), ishal (%34), kusma (%28) ve iştah azalması (%27) idi. KHDAK'lı hastalarda derece 3-5 advers reaksiyonların insidansı pembrolizumab kombinasyon tedavisiyle %67 ve tek başına kemoterapiyle %66 idi. Ayrıca SHBBK'lı hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %85 ve kemoterapi artı setuksimab için %84, özefageal karsinomu (EC) olan hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %86 ve tek başına kemoterapi için %83, TNBC'li hastalarda pembrolizumab kombinasyonu için %80 ve tek başına kemoterapi için %77 idi, serviks kanserli hastalarda pembrolizumab kombinasyonu için %82 ve tek başına kemoterapi için %75 idi.

Aksitinib ile kombinasyon halinde Pembrolizumab (bkz. Bölüm 4.2)

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde güvenliliği her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab ile günde iki kez 5 mg aksitinib alan ileri evre RCC'li 429 hastanın dahil olduğu bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonlarında en sık görülen advers reaksiyonlar diyare (%54), hipertansiyon (%45), yorgunluk (%38), hipotiroidizm (%35), iştah azalması (%30), palmar plantar eritrodizestezi sendromu (%28), bulantı (%28), ALT artışı (%27), AST artışı (%26), disfoni, (%25), öksürük (%21), kabızlık (%21). Derece 3-5 advers reaksiyonların insidansı, kombinasyon halinde pembrolizumab için %76 ve tek başına sunitinib için %71 idi. Yüksek karaciğer enzimlerine yönelik ek aksitinib güvenlik bilgileri için ayrıca bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların özetinin tablolatırılmış listesi

Klinik çalışmalarda pembrolizumab monoterapisiyle veya kemoterapiyle kombine uygulanan pembrolizumab ile gözlenen veya pembrolizumabın pazarlama sonrası kullanımı ile raporlanan advers reaksiyonlar Tablo 2'de sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Pembrolizumab veya kombinasyon tedavisi bileşenlerinin tek başına verilmesi ile meydana geldiği bilinen advers reaksiyonlar, kombinasyon tedavisi ile yapılan klinik çalışmalarda rapor edilmemiş olsa bile, bu tıbbi ürünlerin kombinasyon halinde kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.

Pembrolizumab kombinasyon halinde uygulandığında, ek güvenlilik bilgileri için, ilgili kombinasyon tedavisi bileşenleri için KÜB'e bakın.

Tablo 2: Pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar*

	Monoterapi	Kemoterapiyle kombinasyon	Aksitinib ile kombinasyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Yaygın	Pnömoni	Pnömoni	Pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Anemi	Nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni	
Yaygın	Trombositopeni, nötropeni, lenfopeni	Febril nötropeni, lenfopeni	Anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni
Yaygın olmayan	Lökopeni, immün trombositopeni, eozinofili	Eozinofili	Eozinofili
Seyrek	Hemolitik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, hemofagositik lenfositosis	Hemolitik anemi, immün trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a
Yaygın olmayan	Sarkoidoz		
Seyrek		Sarkoidoz	
Bilinmiyor	Solid organ transplantasyonu reddi		
Endokrin hastalıklar			
Çok yaygın	Hipotiroidizm ^b	Hipotiroidizm ^b	Hipertiroidizm, hipotiroidizm ^b
Yaygın	Hipertiroidizm ^e	Adrenal yetmezlik ^c , tiroidit ^d , hipertiroidizm ^e	Hipofizit ^f , tiroidit ^d , adrenal yetmezlik ^c ,
Yaygın olmayan	Adrenal yetmezlik ^c , hipofizit ^f , tiroidit ^d	Hipofizit ^f	
Seyrek	Hipoparatiroidizm	Hipoparatiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Çok yaygın	İştah azalması	Hipokalemi, iştah azalması	İştah azalması
Yaygın	Hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi	Hiponatremi, hipokalsemi	Hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi
Yaygın olmayan	Tip 1 diabetes mellitus ^g	Tip 1 diabetes mellitus ^g	Tip 1 diabetes mellitus ^g
Psikiyatrik hastalıklar			
Çok yaygın		İnsomnia	
Yaygın	İnsomnia		İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Baş ağrısı	Baş dönmesini içeren sersemlik hali, periferik nöropati, baş ağrısı, tat alma duyusunda bozulma (disguzi)	Baş ağrısı, tat alma duyusunda bozulma (disguzi)
Yaygın	Baş dönmesini içeren sersemlik hali, periferik nöropati, letarji, tat alma duyusunda bozulma (disguzi)	Letarji	Baş dönmesi, letarji periferik nöropati
Yaygın olmayan	Miyastenik sendrom ^h ,	Ensefalit ⁱ , epilepsi	Miyastenik sendrom ^h

	epilepsi		
Seyrek	Guillain-Barré sendromu ^j , ensefalit ⁱ , miyelit ^k , menenjit (aseptik) ^l	Guillain-Barré sendromu ^j , miyastenik sendrom ^h	
Göz hastalıkları			
Yaygın	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu
Yaygın olmayan	Uveit ^m		Üveit ^m
Seyrek	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu	Uveit ^m	
Kardiyak hastalıklar			
Yaygın	Kardiyak aritmi [†] (atriyal fibrilasyon dahil)	Kardiyak aritmi [†] (atriyal fibrilasyon dahil)	Kardiyak aritmi [†] (atriyal fibrilasyon dahil)
Yaygın olmayan	Miyokardit ⁿ , perikardiyal efüzyon, perikardit	Miyokardit ⁿ , perikardiyal efüzyon, perikardit	Miyokardit
Vasküler hastalıklar			
Çok yaygın			Hipertansiyon
Yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon	
Yaygın olmayan		Vaskulit ^o	
Seyrek	Vaskulit ^o		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Çok yaygın	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük, disfoni
Yaygın	Pnömonit ^p	Pnömonit ^p	Pnömonit ^p
Gastrointestinal hastalıklar			
Çok yaygın	Diyare, abdominal ağrı ^q , bulantı, kusma, kabızlık	Bulantı, diyare, kusma, abdominal ağrı ^q , kabızlık	Diyare, bulantı, kusma, kabızlık, abdominal ağrı ^q
Yaygın	Kolit ^r , ağız kuruluğu	Kolit ^r , gastrit, ağız kuruluğu	Kolit ^r , ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	Pankreatit ^s , gastrit, gastrointestinal ülserasyon ^t	Pankreatit ^s , gastrointestinal ülserasyon ^t	Pankreatit ^s
Seyrek	İnce bağırsak perforasyonu	İnce bağırsak perforasyonu	
Hepato-bilier hastalıkları			
Yaygın	Hepatit ^u	Hepatit ^u	Hepatit ^u
Seyrek	Sklerozan Kolanjit	Sklerozan Kolanjit ^v	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Çok yaygın	Kaşıntı ^w , döküntü ^x	Alopesi, döküntü ^x , kaşıntı ^w	Palmar plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü ^x , kaşıntı ^w
Yaygın	Şiddetli deri reaksiyonları ^y , eritem, dermatit, deride kuruluk, vitiligo ^z , egzama, alopesi, akneiform dermatit	Şiddetli deri reaksiyonları ^y , eritem, akneiform dermatit, dermatit, deride kuruluk, egzama	Şiddetli deri reaksiyonları ^y , akneiform dermatit, dermatit, deride kuruluk, alopesi, egzama, eritem
Yaygın olmayan	Psöriyazis, likenoid keratoz ^{aa} , papül, saç renginde değişiklikler	Psöriyazis, vitiligo ^z , likenoid keratoz ^{aa} , papül	Saç renginde değişiklikler, likenoid keratoz ^{aa} , papül, psoriyazis, vitiligo ^z
Seyrek	Stevens-Johnson sendromu, eritema nodozum, toksik	Stevens-Johnson sendromu, eritema nodozum, saç renginde	

	epidermal nekroliz	değişiklikler	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı ^{bb} , artralji	Artralji, kas-iskelet ağrısı ^{bb} , miyozit ^{cc}	Kas-iskelet ağrısı ^{bb} , artralji, ekstremitte ağrısı
Yaygın	Miyozit ^{cc} , ekstremitte ağrısı, artrit ^{dd}	Ekstremitte ağrısı, artrit ^{dd}	Miyozit ^{cc} , artrit ^{dd} , tenosinovit ^{ee}
Yaygın olmayan	Tenosinovit ^{ee}	Tenosinovit ^{ee}	
Seyrek	Sjogren's sendromu	Sjogren's sendromu	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Yaygın		Akut böbrek hasarı	Akut böbrek hasarı, nefrit ^{ff}
Yaygın olmayan	Nefrit ^{ff}	Nefrit ^{ff} , enfektif olmayan sistit	
Seyrek	Enfektif olmayan sistit		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Çok yaygın	Yorgunluk, asteni, ödem ^{gg} , ateş	Yorgunluk, asteni, ateş, ödem ^{gg}	Yorgunluk, asteni, ateş
Yaygın	Grip benzeri hastalık, üşüme	Grip benzeri hastalık, üşüme	Ödem ^{gg} , gribe benzer hastalık, üşüme
Araştırmalar			
Çok yaygın		Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatinin artışı
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hiperkalsemi, kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi, kanda bilirubin artışı, kan kreatinin artışı	Kan kreatinin artışı, kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi, kan bilirubin artışı	Kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi, kan bilirubin artışı
Yaygın olmayan	Amilaz artışı	Amilaz artışı	Amilaz artışı

*Tablo 2'de sunulan advers reaksiyon sıklıkları tek başına pembrolizumaba tamamen atfedilemez ve altta yatan hastalığın veya kombinasyonda kullanılan diğer tıbbi ürünlerin katkılarına içerebilir.

† Bradikardileri ve taşikardileri içeren standart bir sorguya dayalıdır.

Aşağıdaki terimler tek bir olaydan çok bir tıbbi durumu tarif eden, birbiriyle ilişkili bir grup olayı temsil eder.

a. İnfüzyona bağlı reaksiyon (ilaç aşırı duyarlılığı, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık, infüzyona bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu, sitokin salınım sendromu ve serum hastalığı)

b. Hipotiroidizm (miksoödem ve immün aracılı hipotiroidizm)

c. Adrenal yetmezlik (Adison hastalığı, akut adrenokortikal yetmezlik, sekonder adrenokortikal yetmezlik)

d. Tiroidit (otoimmün tiroidit, tiroid bozukluğu ve akut tiroidit)

e. Hipertiroidizm (Basedow hastalığı)

f. Hipofizit (hipopitüitarizm, lenfositik hipofizit)

g. Tip 1 diabetes mellitus (diyabetik ketoasidoz)

h. Miyastenik sendrom (alevlenme dahil miyastenia gravis)

i. Ensefalit (otoimmün ensefalit, enfektif olmayan ensefalit)

j. Guillain-Barré sendromu (aksonal nöropati ve demiyelinizan polinöropati)

k. Miyelit (transvers miyeliti içeren)

l. Aseptik menenjit (menenjit, enfektif olmayan menenjit)

m. Üveit (koryoretinit, iritis ve iridosiklit)

n. Miyokardit (otoimmün miyokardit)

o. Vaskülit (merkezi sinir sistemi vaskülit, aortit, dev hücreli arterit)

- p. Pnömonit (interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, immün aracılı pnömoni ve immün aracılı akciğer hastalığı)
- q. Karın ağrısı (karında rahatsızlık hissi, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı)
- r. Kolit (mikroskobik kolit, enterokolit, hemorajik enterokolit, otoimmün kolit ve immün aracılı enterokolit)
- s. Pankreatit (otoimmün pankreatit , akut pankreatit ve immün aracılı pankreatit)
- t. Gastrointestinal ülserasyon (mide ülseri ve duodenum ülseri)
- u. Hepatit (otoimmün hepatit, immün aracılı hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve akut hepatit)
- v. Sklerozan kolanjit (immün aracılı kolanjit)
- w. Kaşıntı (ürtiker, papüler ürtiker ve genital kaşıntı)
- x. Döküntü (eritemli döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, makülo papüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler ve genital döküntü)
- y. Şiddetli deri reaksiyonları (eksfolyatif döküntü, pemfigus ve aşağıdakilerden derece ≥ 3 olanlar; büllöz dermatit, ekxfolyatif dermatit, ekxfolyatif jeneralize dermatit, eritema multiforme, liken planus, oral liken planus, pemfigoid, kaşıntı, genital kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, makülo-papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, deri nekrozu ve toksik deri erüpsiyonu)
- z. Vitiligo (deri depigmentasyonu, deri hipopigmentasyonu ve göz kapağı hipopigmentasyonu)
- aa. Likenoid keratoz (liklen planus ve liken sklerozus)
- bb. Kas-iskelet ağrısı (kas-iskelet rahatsızlığı, sırt ağrısı, kas-iskelet sertliği, kas-iskelet sistemi ilişkili göğüs ağrısı ve tortikolis)
- cc. Miyozit (miyalji, miyopati, nekrotizan miyozit, polimiyalji romatika ve rabdomiyoliz)
- dd. Artrit (eklemde ödem, poliartrit ve eklemde efüzyon)
- ee. Tenosinovit (tendonit, sinovit ve tendon ağrısı)
- ff. Nefrit (otoimmün nefrit, tubulointerstisyel nefrit ve böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği veya nefrit bulgusu ile birlikte akut böbrek hasarı, nefrotik sendrom, glomerülo nefrit ve membranöz glomerülo nefrit)
- gg. Ödem (periferik ödem, jeneralize ödem, aşırı sıvı yüklenmesi, sıvı tutulması, göz kapağı ödemi ve dudak ödemi, yüz ödemi, lokalize ödem ve periorbital ödem)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aşağıdaki immün sistem ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin veriler klinik çalışmalarda pembrolizumabın dört farklı dozunu alan (3 haftada bir 2 mg/kg, 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg veya 3 haftada bir 200 mg) hastalardan elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu advers reaksiyonların tedavi kılavuzları Bölüm 4.4'de ele alınmaktadır.

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan 324 hastada (%4,2) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 143 (%1,9), 81 (%1,1), 19 (% 0,2) ve 9 (% 0,1) hastada görülen derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. Pnömonit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,9 aydır (aralık: 2 gün – 27,2 ay). Medyan süre 2 aydır (aralık: 1 gün – 51+ ay). Daha önce göğüs bölgesine radyasyon uygulanma öyküsü olan hastalarda (% 8,1), daha önce göğüs bölgesine radyasyon almamış hastalara (% 3,9) göre pnömonit daha sık görülmüştür. Pnömonit 131 (% 1,7) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. 6'sı sekelli olmak üzere 190 hastada pnömonit tamamen iyileşmiştir.

KHDAK hastalarında 160 hastada (%5,7) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 62 (%2,2), 47 (%1,7), 14 (%0,5) ve 10 (%0,4) hastada görülen derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. KHDAK hastalarında daha önce göğüs bölgesine radyasyon uygulanan hastaların %8,9'unda pnömonit görülmüştür. cHL hastalarında pnömonit insidansı (tüm dereceler), KEYNOTE-087 (n=210) ve KEYNOTE-204'te (n=148) cHL hastaları için sırasıyla %5,2 ile %10,8 arasında değişmiştir.

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan 158 hastada (%2,1) kolit görülmüştür, bunlara sırasıyla 49 (%0,6), 82 (%1,1) ve 6 (%0,1) hastada görülen derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Kolit gelişimine kadar geçen medyan süre 4,3 aydır (aralık: 2 gün – 24,3 ay). Medyan süre 1,1 aydır (aralık: 1 gün – 45,2 ay). Kolit 48 (%0,6) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Kolit 2 hastada sekelli olmak üzere 130 hastada tamamen iyileşmiştir. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen CRC'li hastalarda (n = 153) kolit insidansı, %2 derece 3 ve %1,3 derece 4 ile %6,5'tir (tüm dereceler)'dir.

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan 80 hastada (%1) hepatit görülmüştür; bunlara sırasıyla 12 (%0,2), 55 (%0,7) ve 8 (%0,1) hastadaki derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Hepatit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,5 aydır (aralık: 8 gün – 26,3 ay). Medyan süre 1,3 aydır (aralık: 1 gün– 29+ ay). Hepatit 37 (%0,5) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hepatit 60 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan 37 hastada (%0,5) nefrit görülmüştür; bunlara sırasıyla 11 (%0,1), 19 (%0,2) ve 2 (< %0,1) derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Nefrit gelişimine kadar geçen medyan süre 4,2 aydır (aralık: 12 gün – 21,4 ay). Medyan süre 3,3 aydır (aralık: 6 gün – 28,2+ ay). Nefrit 17 hastada (%0,2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Nefrit 5 hastada sekelli olmak üzere 20 hastada tamamen iyileşmiştir. Pemetreksed ve platin kemoterapisi ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen skuamöz olmayan KHDAK hastalarında (n = 488), nefrit insidansı %0,8 derece 3 ve %0,4 derece 4 ile tüm derecelerde %1,4'tür.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab alan 74 (%1) hastada adrenal yetmezlik görülmüştür; bunlara sırasıyla 34 (%0,4), 31 (%0,4) ve 4 (%0,1) hastada görülen derece 2, 3 veya 4 vakalar dahildir. Adrenal yetmezlik başlangıcına kadar geçen medyan süre 5,4 aydır (aralık 1 gün - 23,7 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık 3 gün- 40,1+ ay). Adrenal yetmezlik 13 (%0,2) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Adrenal yetmezlik 11 hastada sekelli olmak üzere 17 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 52 hastada (%0,7) hipofizit görülmüştür; bunlara 23 hastadaki (%0,3), 24 hastadaki (%0,3) ve 1 hastadaki (<%0,1) derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Hipofizit gelişimine kadar geçen medyan süre 5,9 aydır (aralık: 1 gün – 17,7 ay). Medyan süre 3,6 aydır (aralık: 3 gün – 48,1+ ay). Hipofizit 14 hastada (%0,2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipofizit 8 hastada sekelli olmak üzere 15 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 394 hastada (%5,2) hipertiroidizm görülmüştür; bunlara 108 hastadaki (%1,4) ve 9 hastadaki (%0,1) derece 2 veya 3 vakalar dahildir. Hipertiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 1,4 aydır (aralık: 1 gün – 23,2 ay). Medyan süre 1,6 aydır (aralık: 4 gün – 43,1+ ay). Hipertiroidizm 4 hastada (%0,1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipertiroidizm 11 hastada sekelli olmak üzere 315 hastada (%79,9) tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 939 hastada (%12,3) hipotiroidizm görülmüştür; bunlara sırasıyla 687 hastadaki (%9) ve 8 hastadaki (%0,1) derece 2 veya 3 vakalar dahildir. Hipotiroidizm

gelişimine kadar geçen medyan süre 3,4 aydır (aralık: 1 gün – 25,9 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık: 2 gün – 63+ ay). 6 hasta (%0,1) hipotiroidizm nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Hipotiroidizm 16 hastada sekelli olmak üzere 200 hastada (%21,3) tamamen iyileşmiştir. cHL hastalarında (n=389) hipotiroidizm insidansı %17 idi, bunların tümü derece 1 veya 2 idi. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen BBSHK hastalarında (n=909), hipotiroidizm insidansı % 0,3 derece 3 ile %16,1 (tüm dereceler) idi. Platin ve 5-FU kemoterapisi (n=276) ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen BBSHK hastalarında hipotiroidizm insidansı % 15,2 idi ve bunların tümü derece 1 veya 2 idi.

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan 130 hastada (%1,7) immün sistem ilişkili ciddi deri reaksiyonları görülmüştür; bunlara 11 (%0,1), 103 (%1,3) ve 1 (<%0,1%) hastadaki derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. Ciddi deri reaksiyonlarının gelişimine kadar geçen medyan süre 3 aydır (aralık: 2 gün – 25,5 ay). Medyan süre 1,9 aydır (aralık: 1 gün – 47,1+ ay). 18 hasta (%0,2) ciddi deri reaksiyonları nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Ciddi deri reaksiyonları 2 hastada sekelli olmak üzere 93 hastada tamamen iyileşmiştir.

Bazıları ölümlü sonuçlanan, seyrek SJS ve TEN vakaları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

cHL'de allojenik HKHT'nin komplikasyonları

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-013'teki 14 hastadan 6 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 1 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların hiçbirisi ölümcül değildir. Biri ölümcül olan 2 hasta hepatik VOD yaşamıştır. Bir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamıştır.

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-087'deki 32 hastadan 16 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 7 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların 2'si ölümcüldür. Hiçbir hasta hepatik VOD yaşamamıştır. Hiçbir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamamıştır.

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-204'teki 14 hastadan 8 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 3 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların hiçbirisi ölümcül değildir. Hiçbir hasta hepatik VOD yaşamamıştır. Bir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamıştır.

Renal hücreli karsinom'da pembrolizumab aksitinib ile kombine edildiğinde karaciğer enzimlerinde artış

Aksitinib ile kombinasyon halinde pembrolizumab alan daha önce tedavi edilmemiş RCC'li hastaların klinik çalışmasında, beklenenden daha yüksek bir derece 3 ve 4 ALT artışı (%20) ve AST artışı (%13) gözlenmiştir. ALT'nin artışının başlamasına kadar geçen medyan süre 2,3 aydır (aralık: 7 gün - 19,8 ay). ALT \geq 3 kat ÜNL olan hastalarda (derece 2-4, n=116), ALT artışının derece 0-1'e gerileme oranı %94'tür.

ALT'si yüksek olan hastaların yüzde elli dokuzu sistemik kortikosteroid almıştır. İyileşen hastaların 92'si (% 84), pembrolizumab (% 3) veya aksitinib (% 31) monoterapisi veya her ikisiyle (% 50) yeniden tedaviye başlatılmıştır. Bu hastaların %55'inde ALT > 3 kat ÜNL tekrarlamamıştır ve ALT > 3 kat ÜNL tekrarlayan hastaların tümü iyileşmiştir. Derece 5 hepatik vaka yoktur.

Laboratuvar anormallikleri

Pembrolizumab monoterapisiyle tedavi edilen hastalarda başlangıca göre sonra bir derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyleydi: Lenfositlerde azalma için %9,4, sodyum azalmasında %7,4, hemoglobinin azalmasında %5,8, fosfat azalmasında %5,3, glukoz artışında %5,3, ALT artışında %3,3, AST artışında %3,1, alkalin fosfataz artışında %2,6, potasyum azalmasında %2,3, potasyum artışında %2,1, nötrofil azalmasında %1,9, platelet azalmasında %1,8, kalsiyum artışında %1,8, bilirubin artışında %1,7, kalsiyum azalmasında %1,5, albümin azalmasında %1,4, kreatinin artışında %1,3, glukoz azalmasında %1,2, lökositlerin azalmasında %0,8, magnezyum artışında %0,7, sodyum artışında %0,5, hemoglobinin artışında %0,4 ve magnezyum azalması için %0,2'dir.

Kemoterapiyle kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre bir derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyleydi: Nötrofillerde azalma için %44, lökositlerde azalma için %29,4, lenfositlerde azalma için %26,9, hemoglobinde azalma için %22,1, trombositte azalma için %13,2, sodyum azalması için %11, fosfat azalması için %7,7, potasyum azalması için %6,8, ALT artışı için %6,8, glukoz artışı için %6,1, AST artışı için %5,6, kalsiyum azalması için %3,5, potasyum artışı için %3,2, kreatinin artışı için %2,9, albümin azalması için %2,2, alkalin fosfataz artışı için %2,1, bilirubin artışı için %2, kalsiyum artışı için %2, protrombin INR artışı için %1,3, glukoz azalması için %1,2, sodyum artışı için %0,5.

Aksitinib ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine geçiş yaşayan hastaların oranı şöyleydi: ALT artışı için %20,1, AST artışı için %13,2, lenfosit azalması için %10,8, glukoz artışı için %8,9, sodyum azalması için %7,8, fosfat azalması için %6,4, potasyum artışı için %6,2, kreatinin artışı için %4,3, potasyum azalması için %3,6, bilirubin artışı için %2,1, hemoglobinin azalması için %2,1, alkalin fosfataz artışı için %1,7, protrombin INR artışı için %1,5, lökosit azalması için %1,4, platelet azalması için %1,4, parsiyel tromboplastin zamanı uzaması için %1,2, nötrofil azalması için %1,2, sodyum artışı için %1,2, kalsiyum azalması için %0,7, kalsiyum artışı için %0,7, albümin azalması için %0,5 ve glukoz azalması için %0,2.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda 3 haftada bir 2 mg/kg, 3 haftada bir 200 mg veya 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab ile tedavi edilen değerlendirilebilir nitelikteki 2.034 hasta arasından, 9 hastada (% 0,4) pembrolizumab'a karşı nötralize edici antikor olmak üzere, 36 (%1,8) hastada tedavi döneminde gelişen pembrolizumaba karşı antikorpozitif sonuçlanmıştır. Anti-pembrolizumab bağlanmasıyla veya nötralize eden antikor gelişimiyle ilişkili olarak farmakokinetik özelliklerde veya güvenlilik profilinde değişikliğe dair bulgulara rastlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Monoterapi olarak pembrolizumabın güvenliliği, Faz I/II çalışması KEYNOTE-051'de, yaşları 9 ay ile 17 yaş arasında değişen, ileri evre melanoma, lenfoma veya PD-L1 pozitif, ileri evre nüks etmiş veya dirençli solid tümörleri olan 161 pediyatrik hastada her 3 haftada bir 2 mg/kg dozaj ile değerlendirilmiştir. cHL popülasyonu (n=22), 11 ila 17 yaş arasındaki hastaları içermektedir. Pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili genellikle pembrolizumab ile tedavi edilen yetişkinlerde görülene benzerdir. En yaygın advers reaksiyonlar; (pediyatrik hastaların en az %20'sinde rapor edilmiştir) ateş (%33), kusma (%30), baş ağrısı (%26), karın ağrısı (%22), anemi (%21), öksürük (%21) ve kabızlık (%20). Monoterapi için bildirilen advers reaksiyonların çoğu derece 1 veya 2 şiddetindeydi. 76 (%47,2) hastada 1 veya daha fazla derece 3 ila 5 advers reaksiyon vardı ve bunların 5'inde (%3,1) ölümle sonuçlanan 1 veya daha fazla advers reaksiyon vardı. Sıklıklar, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pembrolizumab ile doz aşımı hakkında hiçbir bilgi yoktur.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti ve bulguları yönünden yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikörler, PD-1/PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü proteini-1/ölüm ligandı-1) inhibitörleri
ATC kodu: L01FF02

Etki mekanizması

KEYTRUDA programlı hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve PD-1 ile ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 arasındaki etkileşimi bloke eden bir insanlaştırılmış (humanize) monoklonal antikördür. PD-1 reseptörü, T hücre aracılı immün yanıtların kontrolünde rol oynadığı gösterilmiş olan T hücre aktivitesinin bir negatif düzenleyicisidir. KEYTRUDA PD-1'in, antijen sunan hücrelerde eksprese edilen ve tümör veya tümör mikroçevresindeki diğer hücrelerde de eksprese edilebilen PD-L1 ve PD-L2'e bağlanmasını bloke ederek T hücre yanıtlarını güçlendirir (anti-tümör yanıtlar dahil).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Melonama veya önceden tedavi edilmiş KHDAK'nin klinik çalışmalarında 2 haftada bir 10 mg/kg ve 3 haftada bir 10 mg/kg, 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab dozları incelenmiştir. Pembrolizumabın etkililik ve güvenliliği için doz/maruz kalım ilişkilerinin modellenmesine ve simülasyonuna dayanarak, monoterapi şeklinde uygulanan 3 haftada bir 200 mg, 3 haftada bir 2 mg/kg ve 6 haftada bir 400 mg dozları arasında etkililik veya güvenlilik bakımından klinik olarak anlamlı hiçbir fark yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Melanoma

KEYNOTE-006: Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş melanomalı hastalardaki kontrollü çalışma

Daha önce hiç ipilimumab ile tedavi edilmemiş ileri evre melanomalı hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü, Faz III KEYNOTE-006 çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar 2 haftada bir (n=279) veya 3 haftada bir (n=277) pembrolizumab 10 mg/kg ya da 3 haftada bir 3 mg/kg ipilimumab (n=278) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). BRAF V600E mutant melanomalı hastaların daha önceden BRAF inhibitör tedavisi almış olmaları şartı aranmamıştır.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin

verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır.

834 hastadan %60'ı erkektir, %44'ü 65 yaş ve üzeridir (medyan yaş: 62 [aralık: 18-89]) ve %98'i beyazdır. %65'inde M1c evresi ve %9'unda beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %66'sı daha önce hiç tedavi almamış ve %34'ü en az bir tedavi almıştır. %31'inde ECOG PS 1, %69'unda ECOG PS 0'dı ve %32'sinde LDH yüksektir. BRAF mutasyonları 302 (%36) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 139'u (%46) önceden bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST versiyon 1.1 kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO] gözden geçirmesiyle değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS). İkincil etkililik sonuç ölçütleri genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir. Tablo 3 daha önce ipilimumab tedavisi almamış hastaların minimum 21 aylık takip sonrası gerçekleştirilen final analiz sonucunda ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Final analizde OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir.

Tablo 3: KEYNOTE-006 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=277	2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=279	3 haftada bir 3 mg/kg İpilimumab n=278
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	119 (%43)	122 (%44)	142 (%51)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
p-değeri†	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (24, NA)	Ulaşılmadı (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	183 (%66)	181 (%65)	202 (%73)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,61 (0,5, 0,75)	0,61 (0,5, 0,75)	---
p-değeri †	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%36 (30, 42)	%37 (31, 43)	%13 (10, 18)
Tam yanıt	%13	%12	%5
Kısmi yanıt	%23	%25	%8
Yanıt süresi‡			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2, 22,8+)	Ulaşılmadı (1,8, 22,8+)	Ulaşılmadı (1,1+, 23,8+)
18. ayda yanıtın devam ettiği hasta %'si	%68§	%71§	%70§

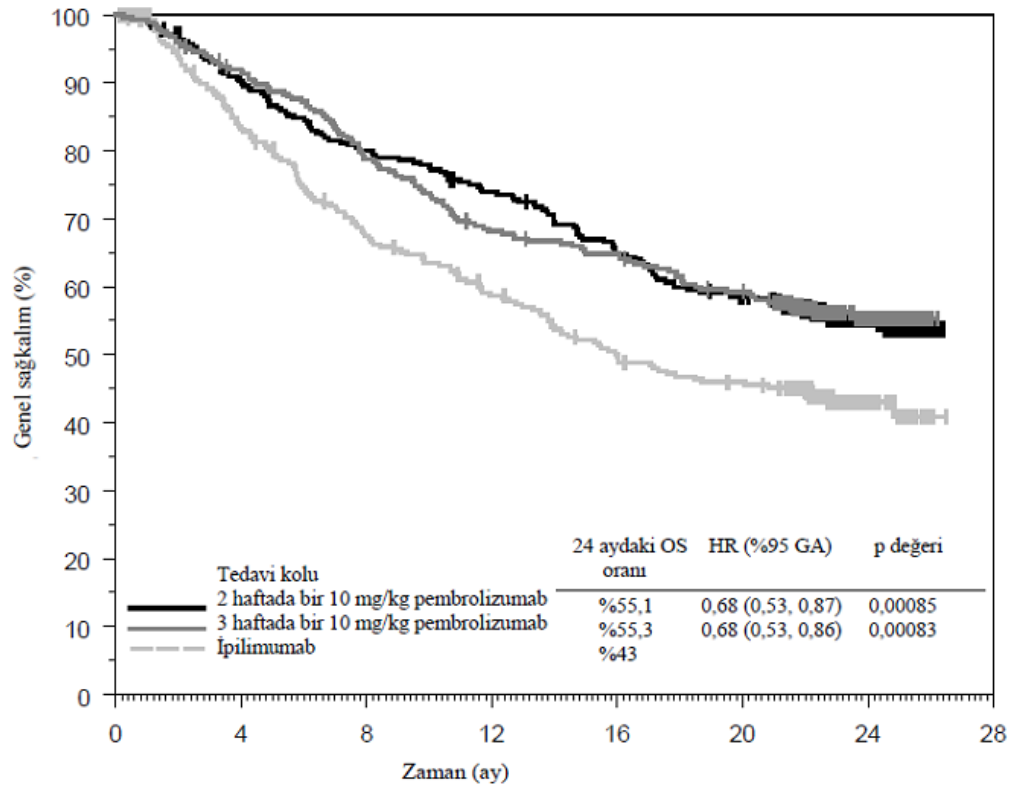
*Tehlike oranı (pembrolizumabın ipilimumab ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır.

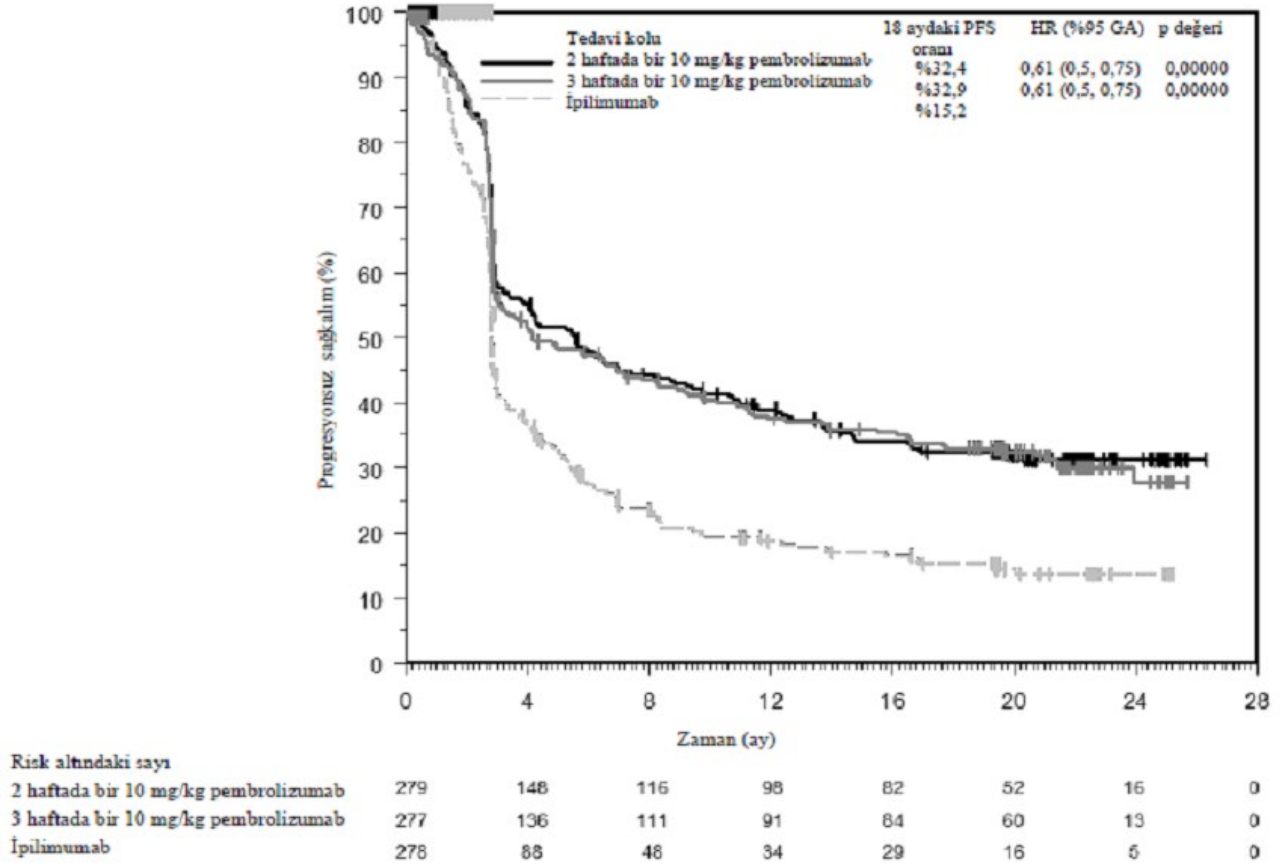
§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.
NA = mevcut değil

Şekil 1: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	0	4	8	12	16	20	24	0
2 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	279	249	221	202	176	156	44	0
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	277	251	215	184	174	156	43	0
İpilimumab	278	213	170	145	122	110	28	0

Şekil 2: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



KEYNOTE-002: Önceden ipilimumab ile tedavi edilen melanomalı hastalarda yürütülen kontrollü çalışma

Daha önce ipilimumab ile ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen ileri evre melanomalı hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü bir çalışmada (KEYNOTE-002) araştırılmıştır. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg (n=180) veya 10 mg/kg pembrolizumab (n=181) ya da kemoterapi (n=179; dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel veya karboplatin+paklitaksel) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). Otoimmün hastalığı olan veya immünosupresif tedavi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır; diğer dışlama kriterleri, kortikosteroid tedavisi gerektiren herhangi bir derece 4 toksisite veya 12 haftadan daha uzun süre kortikosteroid tedavisi gerektiren (günde 10 mg’dan fazla prednizon ya da eşdeğeri) derece 3 toksisite şeklinde tanımlanan, ipilimumab tedavisiyle ilişkili şiddetli veya yaşamı tehdit eden immün sistem ilişkili advers reaksiyon öyküsü; önceki ipilimumab tedavisinden sonra devam eden \geq derece 2 advers reaksiyonlar; diğer monoklonal antikörelere geçmişte şiddetli aşırı duyarlılık; pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı öyküsü; HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu ve ECOG Performans Durumu \geq 2’yi içermiştir.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Kemoterapi alan ve ilk planlanmış

hastalık değerlendirmesinden sonra bağımsız inceleme tarafından doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastaların çift-kör koşullarda pembrolizumab tedavisine geçerek 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab almaları mümkün olmuştur.

540 hastadan %61'i erkek, %43'ü 65 yaş ve üzeri (medyan yaş 62'dir [aralık: 15-89]) ve %98'i beyazdır. %82'sinde M1c evresi mevcuttur. %73'üne ileri evre melanoma için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %32'sine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. Hastaların %45'inde ECOG PS 1'dir, %40'ında LDH yüksekliği ve %23'ünde bir BRAF mutasyonlu tümör mevcuttur.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri progresyonsuz sağkalım (PFS; Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri [RECIST 1.1] kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO]) ile değerlendirilmiştir ve genel sağkalımdır (OS). İkincil etkililik ölçütleri genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir. Tablo 4 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda final analizde ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir; Şekil 3'de ise PFS için Kaplan-Meier eğrisi gösterilmektedir. Her iki pembrolizumab kolu PFS açısından kemoterapiden üstündü ve pembrolizumab dozları arasında hiçbir fark yoktu. Diğer tedaviye (pembrolizumab) geçişin potansiyel olarak karıştırıcı etkileri için düzeltme yapılmayan final OS analizinde pembrolizumab ile kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kemoterapi koluna randomize edilen hastalardan %55'i diğer kola geçmiş ve ardından pembrolizumab tedavisi almıştır.

Tablo 4: KEYNOTE-002 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=180	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	150 (%83)	144 (%80)	172 (%96)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,6)	---
p-değeri †	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	2,9 (2,8, 3,8)	3 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	123 (%68)	117 (%65)	128 (%72)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,86 (0,67, 1,1)	0,74 (0,57, 0,96)	---
p-değeri †	0,1173	0,0106‡	---
Medyan (ay) (%95 GA)	13,4 (11, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11 (8,9, 13,8)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%22 (16, 29)	%28 (21, 35)	%5 (2, 9)
Tam yanıt	%3	%7	%0
Kısmi yanıt	%19	%20	%5
Yanıt süresi [§]			
Medyan (ay) (aralık)	22,8(1,4+, 25,3+)	Ulaşılmadı (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
12 ayda devam eden, %	%73 [¶]	%79 [¶]	%0 [¶]

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapiyle karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

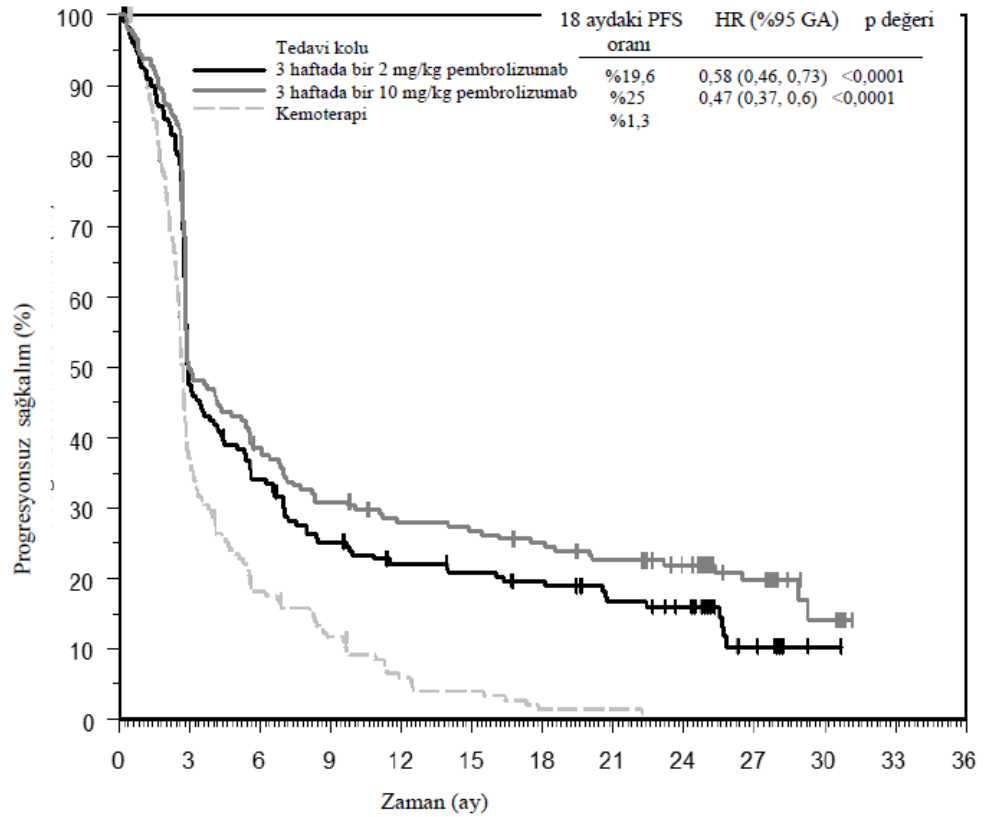
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ Çoklu ayarlama sonrası istatistiksel olarak anlamlı değildir.

§ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır.

¶ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.

Şekil 3: KEYNOTE-002’de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	Zaman (ay)						
3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab	180	59	36	29	19	1	0
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	181	69	48	42	30	5	0
Kemoterapi	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Daha önce ipilimumab almamış ve önceden ipilimumab ile tedavi edilen melanomalı hastalarda açık etiketli çalışma

İlerlemiş melanomalı hastalarda pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği kontrollü olmayan, açık etiketli KEYNOTE-001 çalışmasında araştırılmıştır. Etkililik, tanımlanan iki kohorttaki 276 hastada değerlendirilmiştir; bu kohortlardan biri daha önce ipilimumab ile tedavi edilen (ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen) hastaları, diğeri ise hiç ipilimumab tedavisi almamış hastalardan oluşmuştur. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg veya 3 haftada bir 10 mg/kg dozunda pembrolizumab almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Hariç bırakma kriterleri KEYNOTE-002 ile benzerdir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 89 hastadan %53’ü erkek, %33’ü 65 yaş ve üzeriydi ve medyan yaş 59’dur (aralık: 18-88). İki hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %84’ünde M1c evresi ve %8’inde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. Hastaların %70’ine ileri evre melanom için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %35’ine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. BRAF mutasyonları çalışma popülasyonunun

%13'ünde bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan tüm hastalar daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 51 hastadan %63'ü erkektir, %35'i 65 yaş ve üzeridir ve medyan yaş 60'dır (aralık: 35-80). Bir hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %63'ünde M1c evresi ve %2'sinde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %45'i ileri evre melanom için daha önce hiç tedavi almamıştır. BRAF mutasyonları 20 (%39) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 10'u (%50) daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak bağımsız gözden geçirme ile değerlendirilen ORR'dir. İkincil etkililik sonuç ölçütleri hastalık kontrol oranı (DCR; tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalığı içerir), yanıt süresi, PFS ve OS'dir. Tümör yanıtı 12 hafta aralıklarla değerlendirilmiştir. Tablo 5 tavsiye edilen dozda pembrolizumab alan, daha önce ipilimumab tedavisi almış veya almamış hastaların en az 30 aylık takibine dayanarak ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir.

Tablo 5: KEYNOTE-001 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=89	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=51
En iyi genel yanıt*, IRO'ya göre †		
ORR % (%95 GA)	%26 (17, 36)	%35 (22, 50)
Tam yanıt	%7	%12
Kısmi yanıt	19	%24
Hastalık Kontrol Oranı, %‡	%48	%49
Yanıt süresi§		
Medyan (ay) (aralık)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
24. ayda devam eden, %¶	%75	%71
PFS		
Medyan (ay) (%95 GA)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
12. ayda PFS oranı	%34	%38
OS		
Medyan (ay) (%95 GA)	18,9 (11, mevcut değil)	28 (14, mevcut değil)
24. ayda OS oranı	%44	%56

* Bağımsız radyolojiye göre başlangıçta ölçülebilir hastalığı olmayan hastaları içerir.

† IRO = RECIST 1.1'in kullanıldığı Entegre Radyoloji ve Onkoloji Değerlendirmesi

‡ Stabil hastalık veya daha iyisini içeren en iyi yanıtı dayanır.

§ Yanıtın ilk kaydedildiği tarihten itibaren, bağımsız gözden geçirme ile doğrulanan bir yanıtı olan hastaları esas alır; n=23 daha önce ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda; n=18 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda.

¶ Kaplan-Meier hesaplamasına dayanır.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş (n=84) ve önceden ipilimumab ile tedavi edilmemiş (n=52) olup 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlar 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlarla benzerdir.

Melanoma’da BRAF mutasyonu durumu

Tablo 6’da özetlendiği üzere, KEYNOTE-002’de BRAF vahşi tipi (n=414; %77) hastalarda veya önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=126; %23) final analizin bir parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır.

Tablo 6: KEYNOTE-002’de BRAF mutasyonlu hastalarda etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	BRAF vahşi tipi		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=136)	Kemoterapi (n=137)	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=44)	Kemoterapi (n=42)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,5 (0,39, 0,66)	0,79 (0,5, 1,25)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,78 (0,58, 1,04)	...	1,07 (0,64, 1,78)	...
ORR	%26	%6	%9	%0

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Tablo 7’de özetlendiği üzere, KEYNOTE-006’da BRAF yabani tipi olan hastalarda (n=525; %63), daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=163; %20) ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=139; %17) final analizin bir parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır.

Tablo 7: KEYNOTE-006’da BRAF mutasyonlu hastalarda etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	BRAF yabani tipi		BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalar		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=170)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=55)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=52)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,61 (0,49, 0,76)	0,52 (0,35, 0,78)	0,76 (0,51, 1,14)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,68 (0,52, 0,88)	...	0,7 (0,4, 1,22)	...	0,66 (0,41, 1,04)	...
ORR	%38	%14	%41	%15	%24	%10

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Melanoma'da PD-L1 durumu

KEYNOTE-002'de PD-L1 pozitif olan hastaları (tümör ve tümör ilişkili immün hücrelerin \geq %1'inde PD-L1 ekspresyonu) PD-L1 negatif hastalarla karşılaştıran final analizin parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu 22C3 anti-PD-L1 antikoruyla geriye dönük olarak immünohistokimya yöntemiyle analiz edilmiştir. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%79), %69'u (n=294) PD-L1 pozitif ve %31'i (n=134) PD-L1 negatiftir. PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8: KEYNOTE-002'de PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,55 (0,4, 0,76)	0,81 (0,5, 1,31)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,9 (0,63, 1,28)	...	1,18 (0,7, 1,99)	...
ORR	%25	%4	%10	%8

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

KEYNOTE-006'da PD-L1 pozitif hastaları (n=671; %80) PD-L1 negatif hastalarla (n=150; %18) karşılaştıran final analizin parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%98), %82'si PD-L1 pozitif ve %18'i PD-L1 negatiftir. PD-L1 ekspresyonuyla etkililik sonuçları Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9: KEYNOTE-006'da PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,53 (0,44, 0,65)	0,87 (0,58, 1,3)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,63 (0,5, 0,8)	...	0,76 (0,48, 1,19)	...
ORR	%40	%14	%24	%13

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Oküler melanom

KEYNOTE-001 çalışmasına dahil edilen oküler melanomlu 20 hastada hiç objektif yanıt bildirilmemiştir; 6 hastada stabil hastalık bildirilmiştir.

KHDAK

KEYNOTE-024: Daha önce tedavi görmemiş hastalarda KHDAK'nin kontrollü çalışması

Önceden tedavi uygulanmamış metastatik KHDAK'nin tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü KEYNOTE-024 çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kiti ile belirlenen PD-L1 ekspresyonu \geq %50 tümör oran skoruna (TPS) sahipti. Hastalar 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=154) veya araştırmacının seçtiği platin içeren kemoterapi (n=151; pemetreksed+karboplatin, pemetreksed+sisplatin, gemesitabin+sisplatin, gemesitabin+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Skuamöz olmayan hastalar pemetreksed idame tedavisini alabileceklerdi. Hastalar kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde tedaviye hastalık progresyonundan sonra devam edilebilmiştir. Hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi edilebilecekti. Çalışmaya EGFR veya ALK genomik tümör mutasyonları olan hastalar, son 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy'den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Tümör durumu değerlendirmesi 9 haftada bir yapılmıştır. Kemoterapi alan ve bağımsız olarak doğrulanan hastalık progresyonu yaşayan hastaların diğer kola geçerek pembrolizumab almaları mümkündür.

KEYNOTE-024 çalışmasındaki 305 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyledi: medyan yaş 65 (%54'ü 65 yaş ve üzeri); %61'i erkek; %82'si beyaz, %15'i Asyalı; ECOG performans durumu %35 ve %65'inde sırasıyla 0 ve 1. Hastalık karakteristikleri skuamöz (%18) ve skuamöz olmayan (%82); M1 (%99) ve beyin metastazlarını (%9) içermiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen PFS'ydü. İkincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve ORR'ydü (RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir). Tablo 10 tüm ITT popülasyonunda ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir. PFS ve ORR sonuçları medyan 11 aylık takip süresini içeren bir ara analizden bildirilmektedir. OS sonuçları medyan 25 aylık takip süresini içeren son analizden bildirilmektedir.

Tablo 10: KEYNOTE-024'ün Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	116 (%77)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,5 (0,37, 0,68)	
p-değeri [†]	<0,001	
Medyan (ay) (%95 GA)	10,3 (6,7, NA)	6 (4,2, 6,2)
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	96 (%64)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,63 (0,47, 0,86)	
p-değeri [†]	0,002	
Medyan (ay) (%95 GA)	30 (18,3, NA)	14,2 (9,8, 19)
Objektif Yanıt Oranı		
ORR % (%95 GA)	%45 (37, 53)	%28 (21, 36)
Tam yanıt, %	%4	%1
Kısmi yanıt, %	%41	%27
Yanıt süresi[‡]		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1,9+, 14,5+)	6.3 (2,1+, 12,6+)
Yanıt süresi > 6 ay olan hastaların %'si	%88 [§]	%59 [¶]

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır

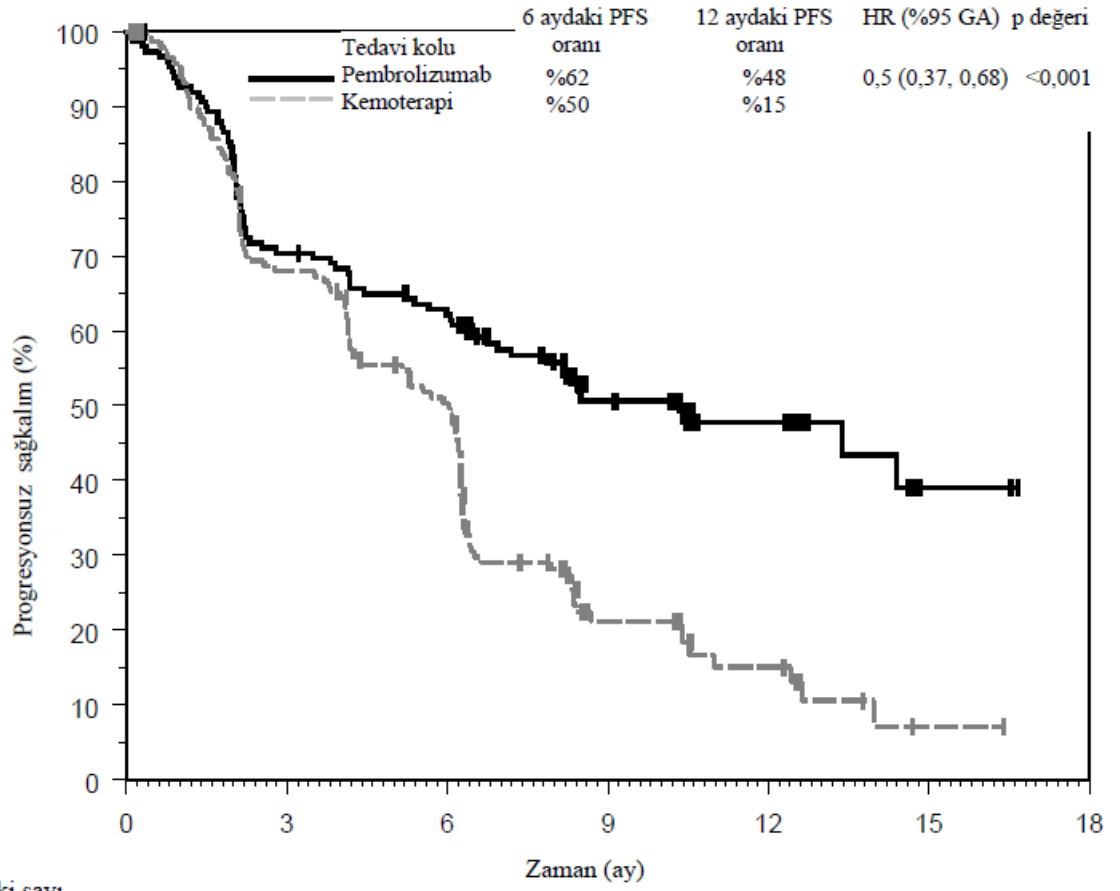
‡ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır

§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 43 hastayı içerir

¶ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 16 hastayı içerir

NA = mevcut değil

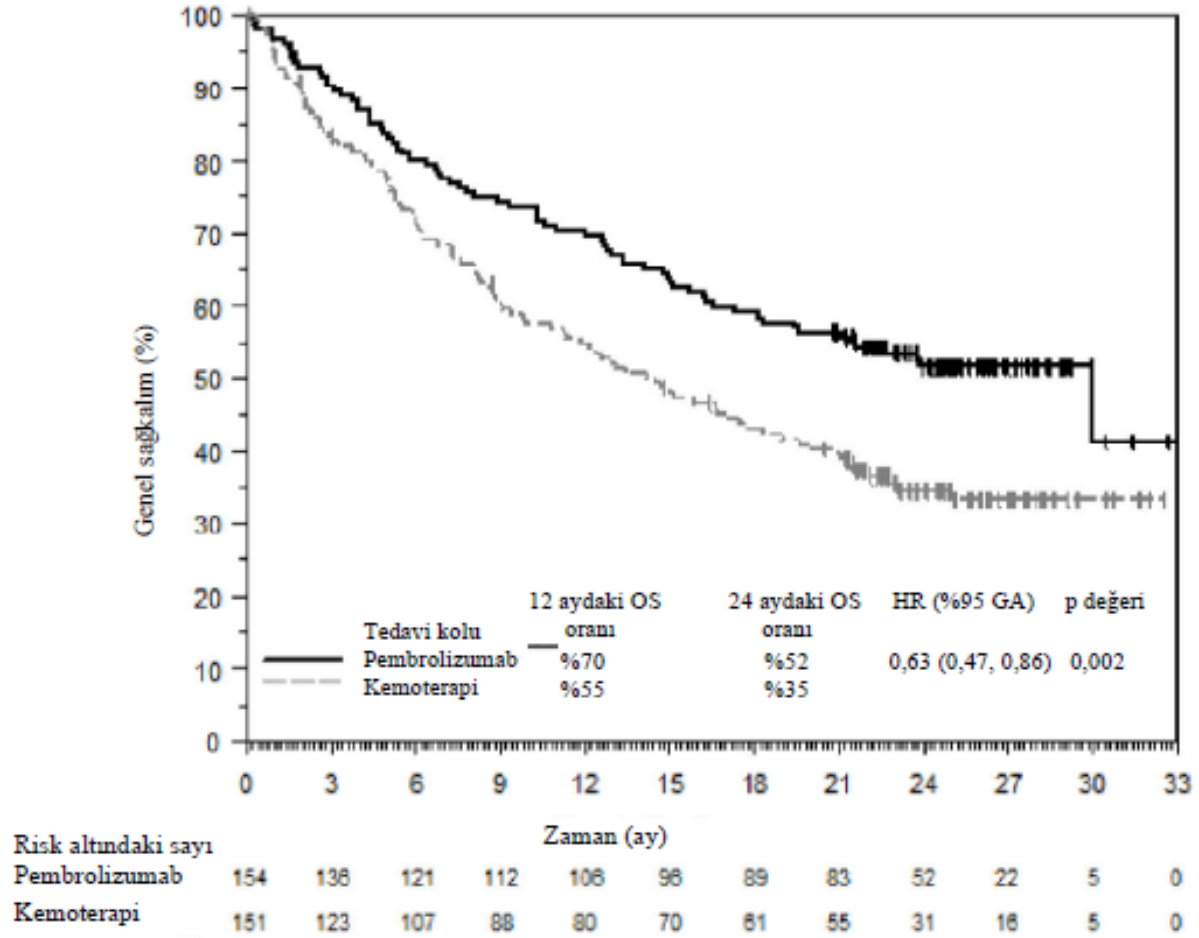
Şekil 4: KEYNOTE-024’de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)



Risk altındaki sayı

	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Kemoterapi	151	99	70	18	9	1	0

Şekil 5: KEYNOTE-024'de tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)



Bir alt grup analizinde, hiç sigara kullanmamış az sayıda hastada kemoterapiye göre pembrolizumabın daha düşük sağkalım yararı gözlemlenmiştir; bununla birlikte, hasta sayısının azlığından dolayı bu verilerden kesin sonuçlara varılamaz.

KEYNOTE-042: Daha önce tedavi görmemiş KHDAK hastaları üzerinde kontrollü çalışma

Pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği, daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya metastatik KHDAK'nin tedavisine yönelik çok merkezli, kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-042'de de araştırılmıştır. Çalışma tasarımı, hastaların PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre >%1 TPS ile PD-L1 ekspresyonuna sahip olması dışında KEYNOTE-024'ünkine benzerdi. Hastalar, her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=637) veya araştırmacının tercih ettiği platin içeren kemoterapi (n=637; pemetreksed+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize edildi (1:1). Skuamöz olmayan KHDAK'li hastalar pemetreksed bakım alabilir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, ilk 45 hafta boyunca her 9 haftada bir ve daha sonra her 12 haftada bir yapıldı.

KEYNOTE-042'deki 1.274 hastanın 599'unda (%47) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre TPS ≥ %50 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardı. Bu 599 hastanın temel özellikleri şunları içeriyordu: medyan yaş 63 (65 yaş ve üzeri %45); %69 erkek; %63 Beyaz ve %32 Asyalı; %17 Hispantik veya Latin; ve ECOG performans durumu sırasıyla %31 ve %69'da 0 ve 1'dir. Hastalık özellikleri skuamöz (%37) ve skuamöz olmayan (%63); evre IIIA (%0); evre IIIB (%9); evre IV (%90); ve tedavi edilen beyin metastazları (%6).

Birincil etkililik sonuç ölçüsü OS idi. İkincil etkililik sonuç ölçütleri, PFS ve ORR idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi). Çalışma, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilmiş tümörleri PD-L1 TPS \geq %1 eksprese eden hastalarda (son analizde HR 0,82; %95 CI 0,71, 0,93) ve tümörleri PD eksprese eden hastalarda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. PD-L1 TPS \geq %50, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilmiştir. Tablo 11, 15.4 aylık medyan takipte gerçekleştirilen son analizde TPS $>$ %50 popülasyonu için temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Son analize dayalı olarak TPS \geq %50 popülasyonu için OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 6'da gösterilmektedir.

Tablo 11: KEYNOTE-042'de etkililik sonuçları (PD-L1 TPS $>$ %50)

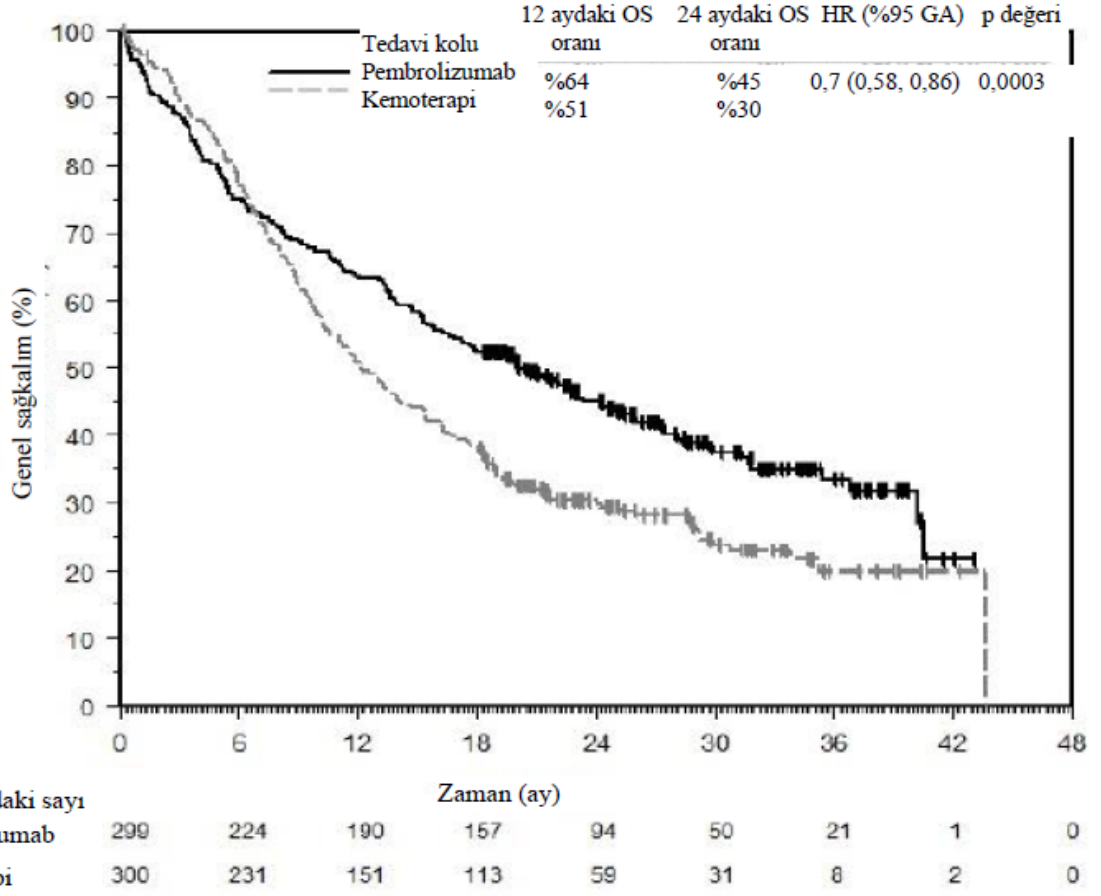
Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	180 (%60)	220 (%73)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,7 (0,58, 0,86)	
p-değeri [†]	0,0003	
Medyan (ay) (%95 GA)	20 (15,9 24,2)	12,2 (10,4 14,6)
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	238(%80)	250 (%83)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,84 (0,7, 1,01)	
Medyan (ay) (%95 GA)	6,5 (5,9 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Objektif Yanıt Oranı		
ORR % (%95 GA)	%39 (34, 45)	%32 (27, 38)
Tam yanıt	%1	%0,3
Kısmi yanıt	%38	%32
Yanıt süresi[‡]		
Medyan (ay) (aralık)	22 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
Yanıt süresi $>$ 18ay olan hastaların %'si	%57	%34

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

[†] Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır

[‡] En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır

Şekil 6: KEYNOTE-042'de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu TPS ≥ %50 olan hastalar, popülasyonu tedavi etme amaçlı)



Post-hoc keşif amaçlı bir alt grup analizinin sonuçları, hiç sigara içmemiş hastalarda hem ilk 4 ay boyunca hem de tüm tedavi süresi boyunca kemoterapiye kıyasla pembrolizumabın sağkalım yararında azalma yönünde bir eğilim göstermiştir. Ancak, bu alt grup analizinin keşifsel doğası nedeniyle, kesin sonuçlara varılamaz.

KEYNOTE-189: Daha önce tedavi almamış skuamöz olmayan KHDAK hastalarında kombine tedaviyi inceleyen kontrollü çalışma

Pemetreksed ve platin kemoterapisiyle kombine uygulanan pembrolizumabın etkililiği KEYNOTE-189 adlı çok merkezli, randomize, aktif-kontrollü, çift-kör bir çalışmada araştırılmıştır. Ana uygunluk kriterleri metastatik skuamöz olmayan KHDAK, metastatik KHDAK için daha önce hiçbir sistemik tedavi almamış olmak ve EGFR veya ALK genomik tümör mutasyonlarının olmamasıydı. Tedaviden önceki 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy'den fazla radyasyon alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar aşağıdaki rejimlerden birini almak üzere randomize edilmiştir (2:1):

- Dört kür boyunca 3 haftada bir intravenöz yolla pembrolizumab 200 mg ile birlikte pemetreksed 500 mg/m² ve araştırmacının seçtiği sisplatin 75 mg/m² veya karboplatin EAA 5 mg/mL/dak ve ardından 3 haftada bir intravenöz yolla pembrolizumab 200 mg ve pemetreksed 500 mg/m² (n=410)
- Dört kür boyunca 3 haftada bir intravenöz yolla plasebo ile birlikte pemetreksed 500 mg/m² ve araştırmacının seçtiği sisplatin 75 mg/m² veya karboplatin EAA 5

mg/mL/dak ve ardından 3 haftada bir intravenöz yolla plasebo ve pemetreksed 500 mg/m² (n=206)

Pembrolizumab tedavisine araştırmacı tarafından belirlenen ve RECIST 1.1'e göre tanımlanan hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda grdgn düşünmesi halinde pembrolizumab uygulamasına krlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan hastalık progresyonundan sonra veya pemetreksed kesildikten sonra devam edilmesine izin verilmiştir. 24 aylık tedaviyi tamamlayan veya tam yanıt ulaşan hastalarda pembrolizumab tedavisine hastalık progresyonu durumunda tekrar başlanabilecek ve ilave 1 yıla kadar uygulanabilecekti. Tümör durumu değerlendirmesi 6. haftada, 12. haftada ve ardından 9 haftada bir yapılmıştır. Plasebo ile birlikte kemoterapi alan ve bağımsız biçimde doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastalara monoterapi şeklinde pembrolizumab önerilmiştir.

KEYNOTE-189'a katılan 616 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 64 (%49'u 65 yaş ve üzeri); %59'u erkek; %94' beyaz ve %3' Asyalı; %43 ve %56'sının ECOG performans durumu sırasıyla; %31 PD-L1 negatif (TPS < %1). Hastaların %18'inde başlangıçta tedavi uygulanmış veya uygulanmamış beyin metastazları mevcuttu.

Birincil etkililik sonuç ltleri OS ve PFS idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi).

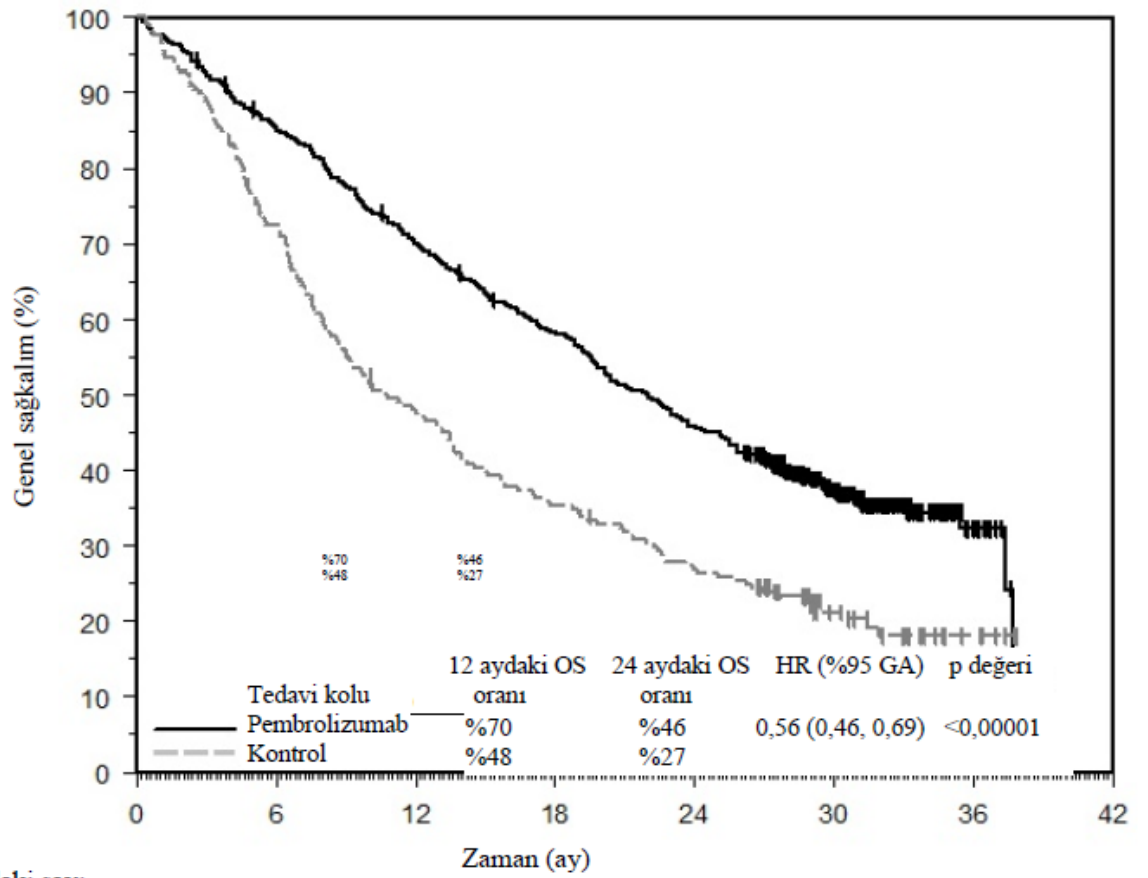
İkincil etkililik sonuç ltleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildiği üzere ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 12, temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir ve şekil 7 ve 8, medyan 18,8 aylık takip ile nihai analize dayalı olarak OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 12: KEYNOTE-189'nın etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Pemetreksed + Platin Kemoterapisi n=410	Plasebo + Pemetreksed + Platin Kemoterapisi n=206
OS*		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	258 (%63)	163 (%79)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,56 (0,46, 0,69)	
p-değeri [‡]	< 0,00001	
Medyan (ay) (%95 GA)	22 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	337 (%82)	197 (%96)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,49 (0,41, 0,59)	
p-değeri [‡]	< 0,00001	
Medyan (ay) (%95 GA)	9 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)

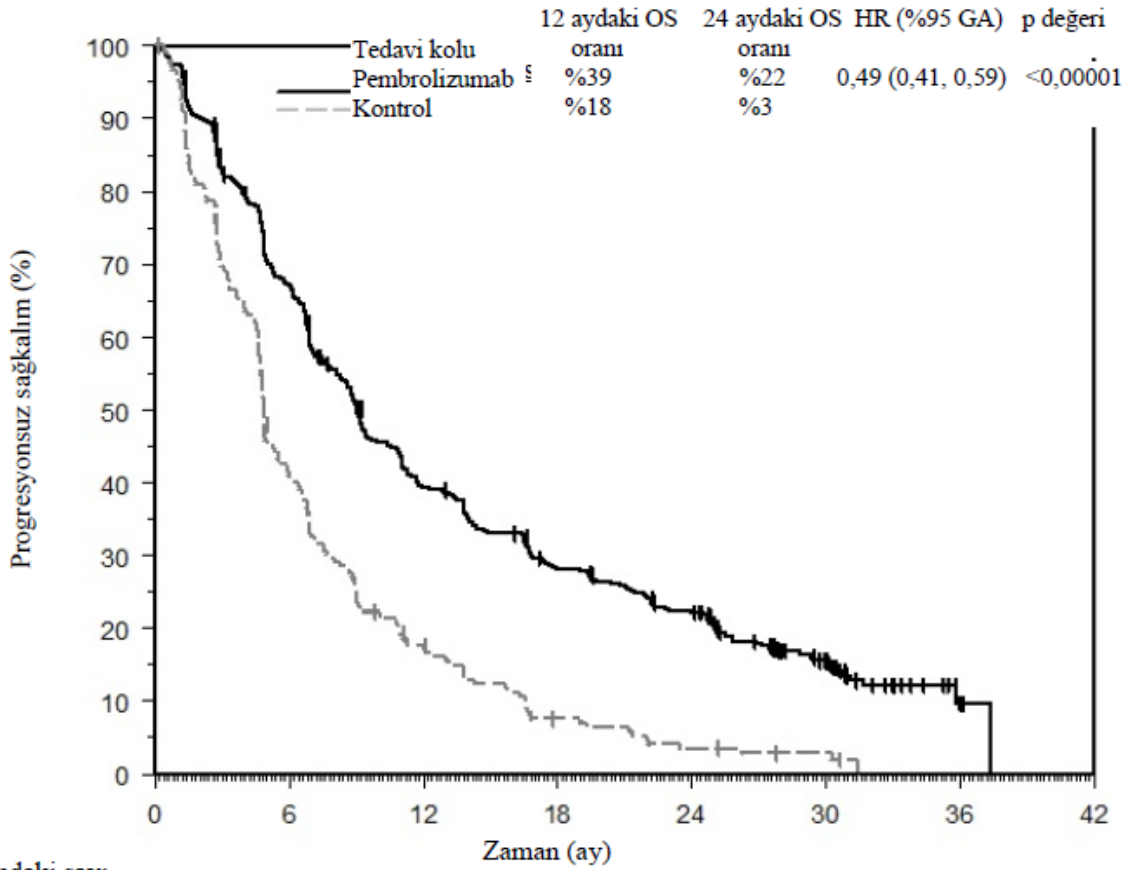
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%48 (43, 53)	%20 (15, 26)
Tam yanıt	%1,2	%0,5
Kısmi yanıt	%47	%19
p-değeri [¶]	< 0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4+, 27,8+)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların %'si [#]	%53	%27
<p>* Plasebo artı kemoterapi kolunda çalışma tedavisini bırakan toplam 113 hasta (%57) Sonraki tedavi olarak pembrolizumab monoterapisi veya bir kontrol noktası inhibitörü almak için çapraz geçiş yaptı.</p> <p>† Tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır</p> <p>‡ Tabakalanmış log-sıralama testine dayalıdır.</p> <p>§ Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı olan hastalara dayalıdır</p> <p>¶ PD-L1 durumu, platin kemoterapisi ve sigara içme durumuna göre tabakalandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır</p> <p># Kaplan Meier tahminine dayalı olarak</p>		

Şekil 7: KEYNOTE-189’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrol	206	149	98	72	55	25	5	0

Şekil 8: KEYNOTE-189’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontrol	206	83	33	13	6	3	0	0

KEYNOTE-189’da PD-L1 TPS < %1 [pembrolizumab kombinasyonu: n=127 (%31) ile kemoterapi: n=63 (%31) karşılaştırması], TPS %1-%49 [pembrolizumab kombinasyonu: n=128 (%31) ile kemoterapi: n=58 (%28) karşılaştırması] veya ≥ %50 [pembrolizumab kombinasyonu: n=132 (%32) ile kemoterapi: n=70 (%34) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 13).

Tablo 13: KEYNOTE-189’da* PD-L1 Ekspresyonuna göre Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi
	TPS < %1		TPS %1 - %49		TPS ≥ %50	
OS Tehlike oranı [†]	0,51(0,36, 0,71)		0,66 (0,46, 0,96)		0,59 (0,4 0,86)	
(%95 GA)						
PFS Tehlike	0,67 (0,49, 0,93)		0,53 (0,38, 0,74)		0,35 (0,25, 0,49)	

oranı [†]						
(%95 GA)						
ORR %	%33	%14	%50	%21	%62	%26
* Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır						
† Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır						

KEYNOTE-189 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 57 KHDAK hastası dahil edilmiştir (pembrolizumab kombinasyon tedavisinde 35 ve kontrol grubunda 22). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye göre pembrolizumab kombinasyonu ile OS için HR=1,54 [%95 GA 0.76,3,14] ve PFS için HR=1,12 [%95 GA 0,56, 2,22] bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda pembrolizumab ile platin kemoterapisi kombinasyonunun etkililik ve güvenlilik verileri sınırlıdır.

KEYNOTE-407: Daha önce tedavi almamış skuamöz KHDAK hastalarında kombine tedaviyi inceleyen kontrollü çalışma

Karboplatin ve paklitaksel veya nab-paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulanan pembrolizumabın etkililiği randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo-kontrollü KEYNOTE-407 çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmanın önemli uygunluk kriterleri; tümör PD-L1 ekspresyon durumundan bağımsız olarak metastatik skuamöz KHDAK ve metastatik hastalık için daha önce hiçbir sistemik tedavi almamış olması. Çalışmaya son 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy'den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Randomizasyon; tümör PD-L1 ekspresyonu (TPS < %1 [negatif] karşısında TPS ≥ %1), araştırmacının paklitaksel veya nab-paklitaksel seçimi ve coğrafi bölgeye (Doğu Asya ve Doğu Asya dışı) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar intravenöz infüzyonla uygulanacak aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize (1:1) edilmiştir:

- 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde pembrolizumab 200 mg ve karboplatin EAA 6 mg/mL/dak ve 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde paklitaksel 200 mg/m² veya 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde nab-paklitaksel 100 mg/m² ve ardından 3 haftada bir pembrolizumab 200 mg. Pembrolizumab 1. gün kemoterapiden önce uygulanmıştır.
- 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde plasebo ve karboplatin EAA 6 mg/mL/dak ve 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde paklitaksel 200 mg/m² veya 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde nab-paklitaksel 100 mg/m² ve ardından 3 haftada bir plasebo.

Pembrolizumab veya plasebo tedavisine körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeye (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde pembrolizumab uygulamasına RECIST ile tanımlanan hastalık progresyonundan sonra devam edilmesine izin verilmiştir.

Plasebo kolundaki hastalara hastalık progresyonu tarihinde tekli ajan olarak pembrolizumab teklif edilmiştir.

Tümör durumu değerlendirmesi 18. haftaya kadar 6 haftada bir, 45. haftaya kadar 9 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir yapılmıştır.

Toplam 559 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonunun karakteristikleri şöyledir: medyan yaş 65 (aralık: 29 - 88); %55'i 65 yaş ve üzeri; %81'i erkek; %77'si beyaz; ECOG performans durumu %29'unda 0 ve %71'inde 1 ve başlangıçta %8'i beyin metastazları için tedavi almış. Hastaların %35'inde tümör PD-L1 ekspresyonu TPS < %1'di [negatif]; %19'u Doğu Asyalıydı ve %60'ı paklitaksel almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan OS ve PFS idi. İkincil etkililik sonuç ölçütleri BICR ile RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan ORR ve yanıt süresiydi. Medyan takip süresi 14,3 aydı. Tablo 14 ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS'nin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 9 ve 10'da gösterilmektedir.

Tablo 14: KEYNOTE-407'nin Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=278	Plasebo Karboplatin Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=281
OS*		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	168 (%60)	197 (%70)
Medyan (ay) (%95 GA)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1, 13,7)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,71 (0,58, 0,88)	
p-değeri [‡]	0,0006	
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	217(%78)	252 (%90)
Medyan (ay) (%95 GA)	8 (6,3, 8,4)	5,1 (4,3, 6)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,57 (0,47, 0,69)	
p-değeri [‡]	< 0,0001	
Genel Yanıt Oranı		
Genel yanıt oranı (%95 GA)	%63 (57, 68)	%38 (33, 44)
Tam yanıt	%2,2	%3,2
Kısmi yanıt	%60	%35
p-değeri [§]	< 0,0001	
Yanıt Süresi		
Medyan (ay) (aralık)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4,9 (1,3+, 28,3+)
Yanıt süresi ≥ 6 ay olan hastaların %'si [¶]	%38	%25

* Plasebo artı kemoterapi kolunda çalışma tedavisini bırakan toplam 138 hasta (%51) sonraki tedavi olarak pembrolizumab monoterapisi veya bir kontrol noktası inhibitörü almak için çapraz geçiş yaptı.

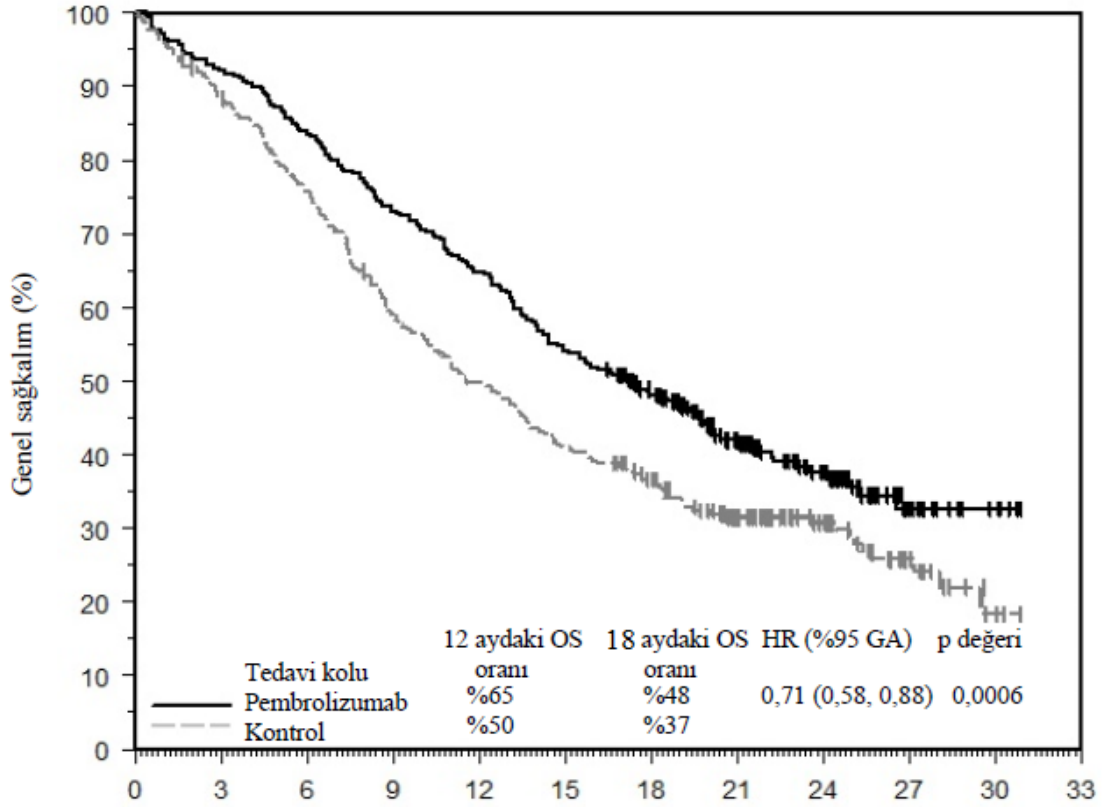
[†] Tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.

[‡] Tabakalanmış log-sıralama testine dayalıdır.

[§] Miettinen ve Nurminen metoduna dayalıdır.

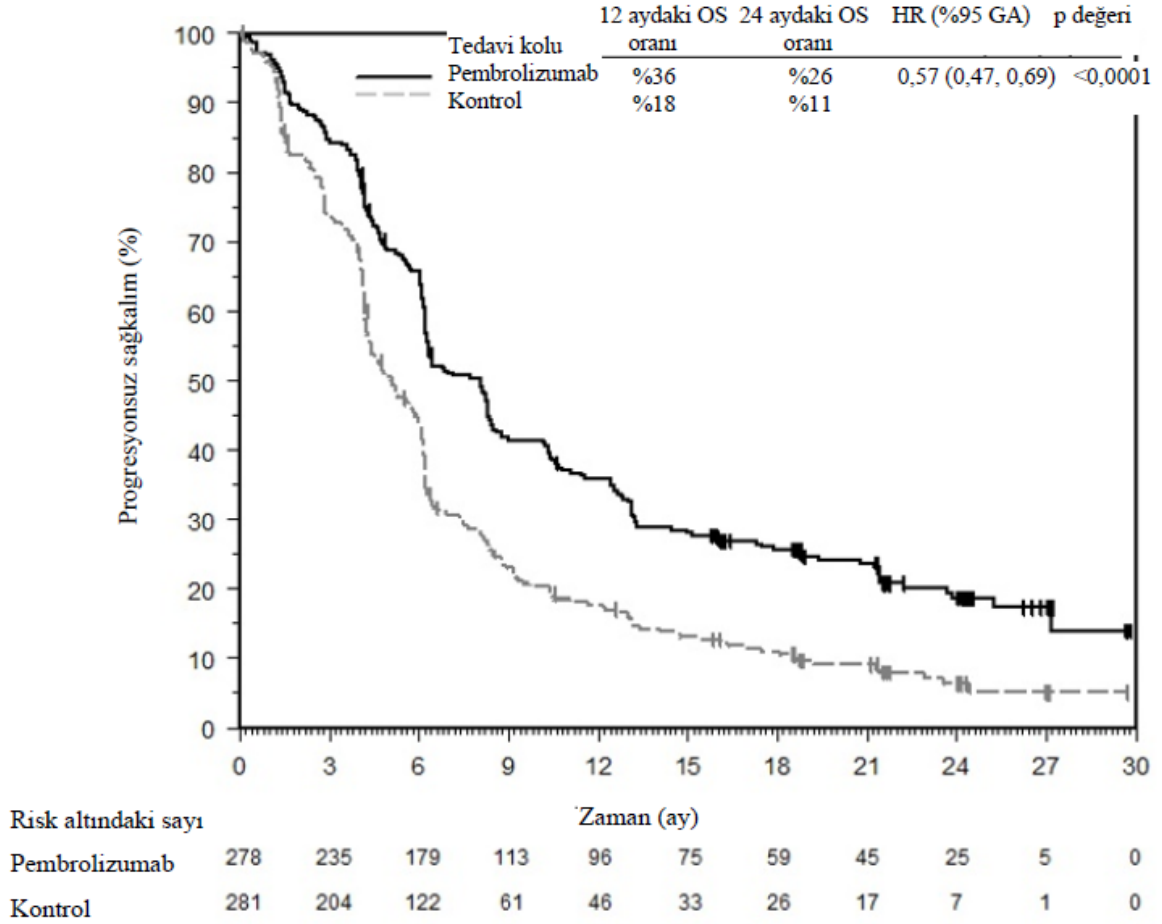
[¶] Kaplan Meier tahminine dayalıdır

Şekil 9: KEYNOTE-407’de Genel Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Risk altındaki sayı	Zaman (ay)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontrol	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Şekil 10: KEYNOTE 407’de Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



KEYNOTE-407’de PD-L1; TPS < %1 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=95 (%34) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=99 (%35) karşılaştırması], TPS %1 - %49 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=103 (%37) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=104 (%37) karşılaştırması] veya TPS ≥ %50 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=73 (%26) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=73 (%26) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 15).

Tablo 15: KEYNOTE-407’de PD-L1 Ekspresyonuna göre Etkililik Sonuçları*

Sonlanım noktası	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi
	TPS < %1		TPS %1 - %49		TPS ≥ %50	
OS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
PFS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	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
* Final analiz sonuçlarına dayalıdır.						
† Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.						

KEYNOTE-407 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 65 KHDAK hastası dahil edilmiştir (pembrolizumab kombinasyon tedavisinde 34 ve kontrol grubunda 31). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye göre pembrolizumab kombinasyonu ile OS için HR=0,81 [%95 GA 0,43,1,55], PFS için HR=0.61 [%95 GA 0,34,1,09] ve sırasıyla %62 ve %45 oranında ORR bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda pembrolizumab ile platin kemoterapisi kombinasyonunun etkililik ve güvenilirlik verileri sınırlıdır.

KEYNOTE-010: Daha önce kemoterapiyle tedavi edilmiş KHDAK hastalarındaki kontrollü çalışma

Pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği daha önce platin içeren kemoterapi tedavisi almış ileri evre KHDAK hastalarının dahil olduğu çok merkezli, açık-etiketli, kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-010’da araştırılmıştır. Hastaların PD-L1 ekspresyonu pozitifdir (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitiyle tespit edilen tümör oran skoru [TPS] ≥ %1). EGFR aktivasyon mutasyonu veya ALK translokasyonu olan hastalar, pembrolizumab almadan önce, bu mutasyonlar için onaylı tedavilerle hastalık progresyonu da yaşamıştır. Hastalar hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar 3 haftada bir 2 mg/kg (n=344) veya 10 mg/kg (n=346) dozunda pembrolizumab ya da 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel (n=343) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). Çalışmaya otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy’den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Tümör durumu değerlendirmesi 9 haftada bir yapılmıştır.

Bu popülasyonun başlangıç karakteristikleri şöyledi: medyan yaş 63 (%42’si 65 yaş ve üzeri); %61’i erkek; %72’si beyaz ve %21’i Asyalı ve sırasıyla %34 ve %66’sında ECOG performans durumu 0 ve 1. Hastalık karakteristikleri skuamöz (%21) ve skuamöz olmayan (%70); evre IIIA (%2); evre IIIB (%7); evre IV (%91) ve stabil beyin metastazlarıydı (%15). Mutasyonların insidansı %8 (EGFR) ve %1’di (ALK). Önceki tedavi platin içeren ikili rejimi (%100) içermiştir; hastalar önceden bir (%69) ya da iki veya daha fazla (%29) sıra tedavi almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST 1.1 kullanılarak BICR değerlendirilen OS ve PFS’ydi. Sekonder etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 16 ve şekil 11 tüm popülasyonun (TPS ≥ %1) ve TPS ≥ %50 olan hastaların ana etkililik ölçümlerini özetlemekte

ve OS'nin Kaplan-Meier eğrisi (TPS \geq %1) 42,6 aylık medyan takipli bir nihai analize dayanmaktadır.

Tablo 16: KEYNOTE-010'da daha önce tedavi almış KHDAK hastalarında 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım Noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 75 mg/m ² Dosetaksel
TPS \geq %1			
Hastaların sayısı	344	346	343
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	284 (%83)	264 (%76)	295 (%86)
Tehlike oranı * (%95 GA)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
p-değeri [†]	0,00128	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
PFS[‡]			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	305 (%89)	292 (%84)	314 (%92)
Tehlike oranı * (%95 GA)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
p-değeri [†]	0,065	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	3,9 (3,1, 4,1)	4 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Objektif yanıt oranı[‡]			
ORR % [¶] (%95 GA)	%20 (16, 25)	%21 (17, 26)	%9 (6, 13)
Tam yanıt	%2	%3	%0
Kısmi yanıt	%18	%18	%9
Yanıt süresi^{‡,§}			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2,8, 46,2+)	37,8 (2, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si [¶]	%42	%43	%6

Sonlanım Noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 75 mg/m² Doksetel
TPS ≥ %50			
Hastaların sayısı	139	151	152
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	97 (%70)	102 % (68)	127 (%84)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,56 (0,43, 0,74)	0,5 (0,38, 0,65)	---
p-değeri [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
PFS[‡]			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	107 (%77)	115 (%76)	138 (%91)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,7)	---
p-değeri [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Genel yanıt oranı[‡]			
ORR % [¶] (%95 GA)	%32 (24, 40)	%32 (25, 41)	%9 (5, 14)
Tam yanıt	%4	%4	%0
Kısmi yanıt	%27	%28	%9
Yanıt süresi^{‡,§}			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2,8, 44+)	37,5 (2+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si [¶]	%55	%47	%8

*Tehlike oranı (doksetel ile pembrolizumab karşılaştırması) tabakalı Cox orantılı tehlike modeline dayalı

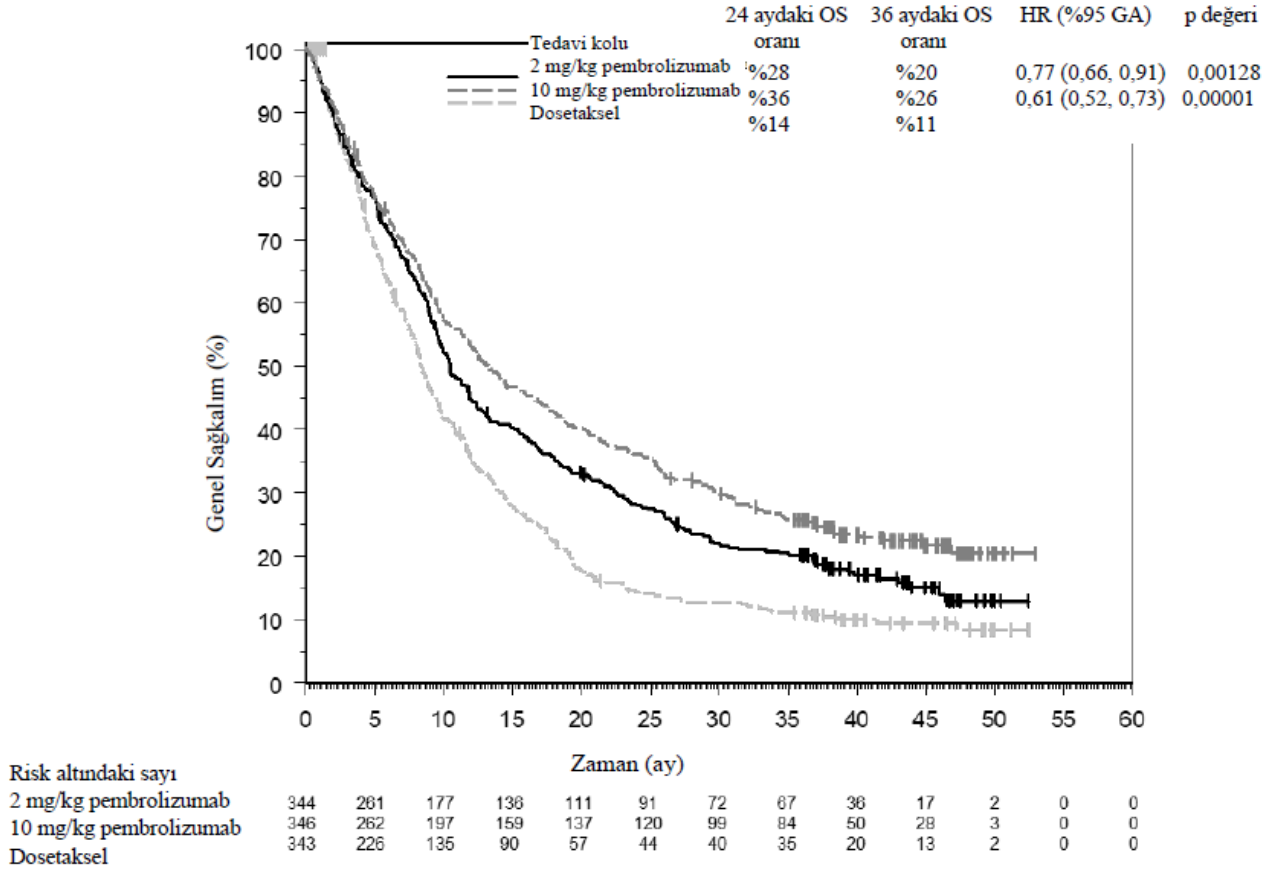
[†] Tabakalı log sıra testine dayalı

[‡] RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildi

[§] Doğrulanmış tam veya kısmi olarak en iyi objektif yanıtı olan hastalara dayalı yanıt

[¶] Devam eden yanıt, analiz sırasında hayatta olan, progresyonsuz, yeni anti kanser tedavileri başlatılmamış ve takip için kaybedildiği belirlenmemiş tüm yanıt verenleri içerir

Şekil 11: KEYNOTE-010’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu tümör oranı \geq %1 olan hastalar, tedavi amaçlı popülasyon)



Etkililik sonuçları 2 mg/kg ve 10 mg/kg pembrolizumab kollarında benzerdir. Gruplar arasında yapılan bir karşılaştırmaya göre, OS açısından etkililik sonuçları tümör örneğinin yaşından (yeni veya arşivlenmiş) bağımsız olarak tutarlıdır.

Alt grup analizlerinde, hiç sigara içmemiş olan hastalar veya en azından platin içeren kemoterapi ve bir tirozin kinaz inhibitörü almış EGFR aktivasyon mutasyonunu barındıran tümürlü hastalarda, dosetaksel’e nazaran pembrolizumabın daha düşük sağ kalım yararı gözlemlenmiştir; bununla birlikte, hasta sayısının azlığından dolayı bu verilerden kesin bir sonuca varılamaz.

Tümörleri PD-L1 ekprese etmeyen hastalarda pembrolizumabın etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Ürotelyal karsinom

KEYNOTE-045: Daha önce platin içeren kemoterapi almış ürotelyal karsinomlu hastalarda yürütülen kontrollü çalışma

Platin içeren kemoterapi esnasında veya sonrasında hastalık progresyonu sergileyen hastalarda, lokal ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomun tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği KEYNOTE-045 adlı çok merkezli, randomize (1:1) kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların lokal ilerlemiş/metastatik hastalık için veya neoadjuvan/adjuvan tedavi olarak birinci basamak platin içeren rejim almış olmaları ve tedavi tamamlandıktan \leq 12 ay sonra nüks/progresyon yaşamış olmaları gerekiyordu. Hastalar 3

haftada bir 200 mg KEYTRUDA (n=270) veya tümü 3 haftada bir intravenöz yolla uygulanan, araştırmacının seçtiği aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden herhangi birini (n=272) almak üzere randomize edilmiştir (1:1): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), dosetaksel 75 mg/m² (n=84) veya vinflunin 320 mg/m² (n=87). Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde tedaviye hastalık progresyonundan sonra devam edilebilecekti. Hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi alabilecekti. Çalışmaya otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve metastatik ürotelyal kanser için daha önce 2 basamaktan fazla sistemik kemoterapi alan hastalar dahil edilmemiştir. ECOG performans durumu 2 olan hastaların hemogloblin değerinin ≥ 10 g/dL olması, karaciğer metastazlarının olmaması ve önceki kemoterapi rejimlerinin son dozunu çalışmaya girişten ≥ 3 ay önce almış olmaları gerekiyordu. Tümör durumu değerlendirmesi ilk dozdan 9 hafta sonra, ilk yılda 6 haftada bir ve ardından 12 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE-045'e randomize edilen 542 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 66 (aralık: 26 - 88), %58'i 65 yaş ve üzeri; %74'ü erkek; %72'si beyaz ve %23'ü Asyalı; %56'sının ECOG performans durumu 1 ve %1'inin ECOG performans durumu 2. Hastaların %96'sında M1 hastalık ve %4'ünde M0 hastalık mevcuttu. Hastaların %87'sinde i organlara metastazlar vardı ve bunların %34'ünde karaciğer metastazları mevcuttu. %86'sında alt üriner sistemde primer bir tümör ve %14'ünde üst üriner sistemde primer bir tümör mevcuttu. Hastaların %15'sinde önceki platin içeren neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiden sonra hastalık progresyonu gelişmişti. Hastaların %21'i metastatik dönem için daha önce 2 sistemik rejim almıştı. Hastaların %76'sı önceden sisplatin, %23'ü önceden karboplatin ve %1'i platine dayalı diğer rejimler almıştı.

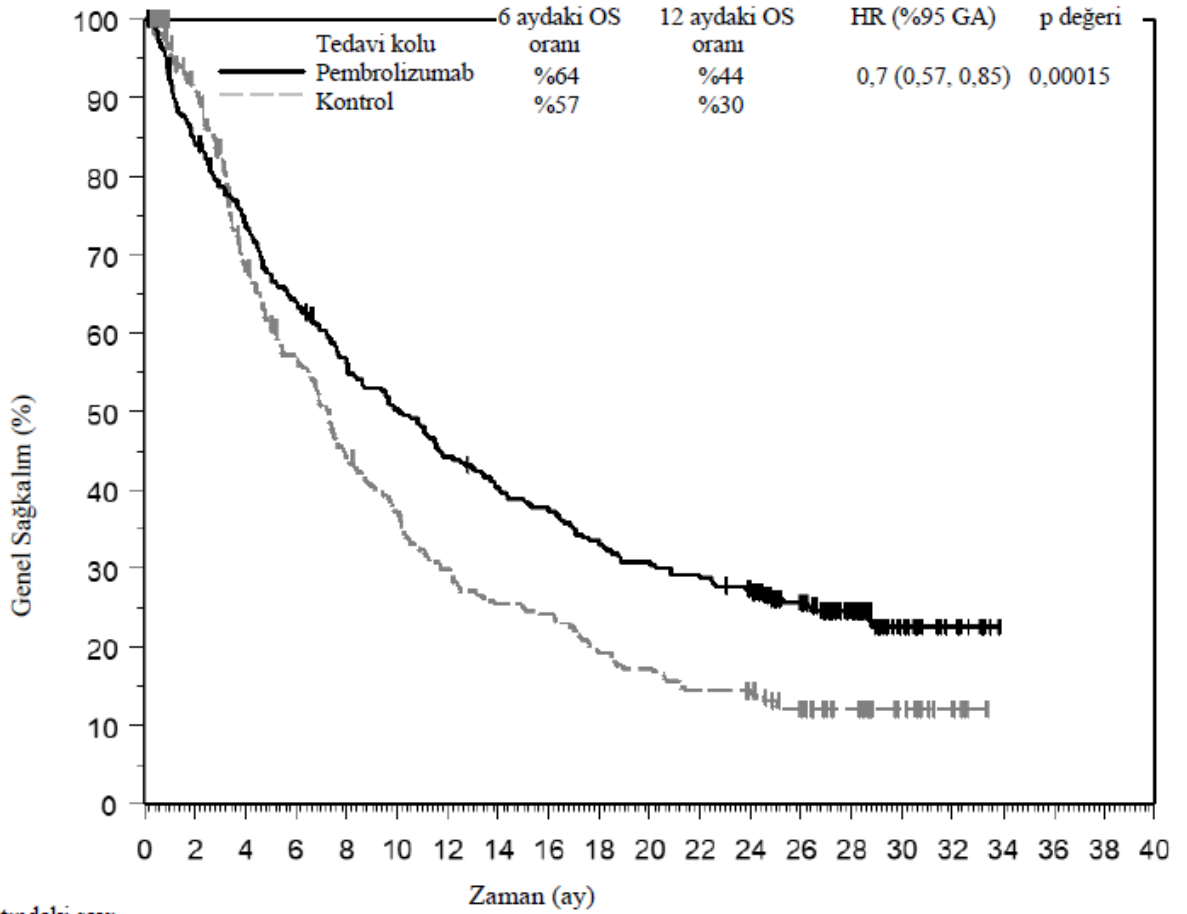
Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST v1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen OS ve PFS'ydi. İkincil sonuç ölçütleri ORR (RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir) ve yanıt süresiydi. Tablo 17 ITT popülasyonunun ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS için Kaplan-Meier eğrisi şekil 12'de gösterilmektedir. Çalışma pembrolizumaba randomize edilen hastalarda kemoterapiye göre OS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeleri göstermiştir. PFS açısından pembrolizumab ile kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 17: KEYNOTE-045'de daha önce kemoterapi tedavisi alan ürotelyal karsinom hastalarında 3 haftada bir 200 mg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=270	Kemoterapi n=272
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	200 (%74)	219 (%81)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,7 (0,57, 0,85)	
p-değerini [†]	< 0,001	
Medyan (ay) (%95 GA)	10,1 (8, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
PFS[‡]		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	233 (%86)	237 (%87)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,96 (0,79, 1,16)	

p-değeri [†]	0,313	
Medyan (ay) (%95 GA)	2,1 (2, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Objektif yanıt oranı[‡]		
ORR % (%95 GA)	%21 (16, 27)	%11 (8, 15)
p-değeri [§]	<0,001	
Tam Yanıt	%9	%3
Kısmi Yanıt	%12	%8
Stabil Hastalık	%17	%34
Yanıt süresi^{‡,¶}		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1,6+, 30+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Yanıt süresi ≥ 6 ay olan hastaların sayısı (%#)	46 (%84)	8 (%47)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların sayısı (%#)	35 (%68)	5 (%35)
<p>* Tehlike oranı (pembrolizumaba karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır</p> <p>† Sınıflandırılmış Log rank testine dayanır</p> <p>‡ RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilmiştir</p> <p>§ Miettinen – Nurminen yöntemine dayanır</p> <p>¶ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır</p> <p># Kaplan-Meier tahminlerine dayanır</p>		

Şekil 12: KEYNOTE-045’de tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontrol	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

KEYNOTE-045’de pembrolizumab ve kemoterapi tedavisi uygulanan kollarda PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (%69) ile kemoterapi: n= 176 (%65) karşılaştırması] veya ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (%27) ile kemoterapi: n= 90 (%33) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 18).

Tablo 18: PD-L1 Ekspresyonuna göre OS

PD-L1 Ekspresyonu	Pembrolizumab	Kemoterapi	Tehlike oranı† (%95 GA)
	PD-L1 Ekspresyonuna göre OS		
	Olay yaşayan hastaların sayısı (%) [*]		
CPS < 10	140 (%75)	144 (%82)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (%72)	72 (%80)	0,55 (0,37, 0,81)

* Final analiz sonuçlarına dayalıdır.

† Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO) EORTC QLQ-C30 kullanılarak değerlendirilmiştir. Pembrolizumab tedavisi alan hastalarda EORTC QLQ-C30 ile değerlendirilen genel sağlık durumunda/yaşam kalitesinde araştırmacının seçtiği kemoterapiye kıyasla kötüleşmeye kadar geçen sürede uzama gözlenmiştir (HR 0,7; %95 GA 0,55-0,9). 15 haftalık takip döneminde, pembrolizumab tedavisi almış hastaların genel sağlık durumu/yaşam kalitesi stabil kalmış, araştırmacının seçtiği kemoterapi ile tedavi edilen hastaların genel sağlık durumunda/yaşam kalitesinde ise kötüleşme gözlenmiştir. Bu sonuçlar açık etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalı ve dikkatle değerlendirilmelidir.

Klasik Hodgkin lenfoma (cHL)

KEYNOTE 204: Relaps veya refrakter klasik Hodgkin lenfoma (cHL) hastalarında kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, relaps veya refrakter cHL'si olan 304 hastada yürütülen randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-204'te araştırılmıştır. Aktif, enfeksiyöz olmayan pnömonisi olan, son 5 yıl içinde allojenik HKHT (veya > 5 yıl ama GVHD semptomları olan) olmuş, aktif otoimmün hastalığı, immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu veya sistemik tedavi gerektiren aktif bir enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Randomizasyon, önceki ASCT'ye (var-yok) ve ön basamak tedaviden sonraki hastalık durumuna (primer refrakter vs. tedavinin tamamlanmasını takiben 12 aydan daha kısa bir sürede relaps ve tedavinin tamamlanmasını takiben 12 ay veya daha uzun bir süre sonra relaps) göre sınıflandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- İntravenöz olarak 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab
- İntravenöz olarak 3 haftada bir 1,8 mg/kg vücut ağırlığı brentuksimab vedotin (BV).

Hastalar, kabul edilemez toksisiteye veya belgelenmiş hastalık progresyonuna ya da maksimum 35 küre kadar her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab almıştır. 35. küre pembrolizumabın kesilmesini takiben yanıt süresine ilişkin şu anda sınırlı veri mevcuttur. Yanıt, 12. haftada yapılan ilk planlı başlangıç sonrası değerlendirmesi ile her 12 haftada bir değerlendirilmiştir.

KEYNOTE-204'teki 304 hasta arasında, çalışmaya kaydolmadan önce nakil başarısız olan 112 hastadan ve 2 veya daha fazla başarısız ön tedavi almış ve kayıt sırasında ASCT için uygun olmayan 137 hastadan oluşan bir alt popülasyon vardır. Bu 249 hastanın temel özellikleri şunlardır: medyan yaş 34 (%11, 65 yaş ve üzeri); %56'sı erkek; %80'i Beyaz ve %7'si Asyalı ve ECOG performans durumu 0 ve 1 ile olanlar sırasıyla ve %58 ve %41'dir. Hastaların yaklaşık %30'u ön basamak kemoterapiye dirençliyen ve yaklaşık %45'i önceden ASCT almıştı. Daha fazla temsil edilen cHL histolojik alt tipi (~ %81) ve bulk hastalık nodüler-skleroz olurken sırasıyla hastaların yaklaşık %21, %28 ve %4'ünde B semptomları ve kemik iliği tutulumu gözlenmiştir.

Birincil etkililik sonucu PFS ve ikincil etkililik sonucu ORR olmuş ve her ikisi de 2007 revize Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre BICR tarafından değerlendirilmiştir. Ek birincil etkililik sonuç ölçütü olan OS, analiz sırasında resmi olarak değerlendirilmemiştir. ITT popülasyonunda, pembrolizumab ile tedavi edilen 151 hasta için medyan takip süresi 24,9 ay olmuştur (aralık: 1,8 ila 42 ay). İlk analiz, tek taraflı p değeri 0,0027 olan 0,65'lik (%95 GA: 0,48, 0,88) bir HR ile PFS için sonuçlanmıştır. ORR, p-Değeri 0,0225 olan standart tedavi için %54'e kıyasla pembrolizumab için %66 olmuştur. Tablo 19, alt popülasyondaki

etkililik sonuçlarını özetlemektedir. Bu alt popülasyondaki etkililik sonuçları, ITT popülasyonu ile tutarlı bulunmuştur. Bu alt popülasyon için PFS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 13'te gösterilmektedir.

Tablo 19: Çalışmaya kaydolmadan önce başarısız nakil geçirmiş veya önceki 2 veya daha fazla tedavide başarısız olan ve ASCT için uygun olmayan Keynote-204 çalışmasındaki cHL hastalarının etkililik sonuçları

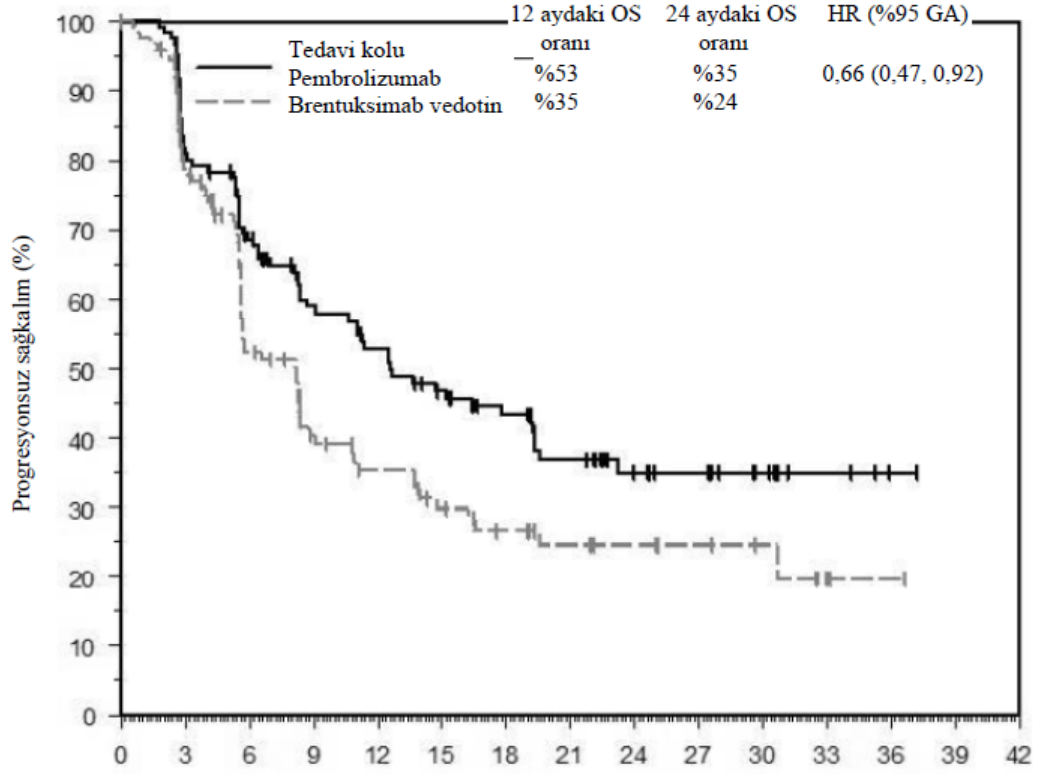
Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=124	Brentuksimab vedotin 3 haftada bir 1.8 mg/kg vücut ağırlığı n=125
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	68 (%55)	75 (%60)
Tehlike Oranı* (%95 GA)	0,66 (0,47, 0,92)	
Medyan (ay) (%95 GA)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
Objektif yanıt oranı		
ORR‡ % (%95 GA)	%65 (56,3, 73,6)	%54 (45,3, 63,3)
Tam yanıt	%27	%22
Kısmi yanıt	%39	%33
Stabil hastalık	%12	%23
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	20,5 (0+, 33,2+)	11,2 (0+, 33,9+)
≥ 6 ay süreli hastaların sayısı (% [¶])	53 (%80,8)	28 (%61,2)
≥ 12 ay süreli hastaların sayısı (% [¶])	37 (%61,7)	17 (%49)

* Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline göre

‡ Tam veya kısmi yanıt olarak en iyi genel yanıtta sahip hastalara göre

¶ Kaplan Meier tahminine dayalı

Şekil 13: Çalışmaya kaydolmadan önce başarısız nakil geçirmiş veya önceki 2 veya daha fazla tedavide başarısız olan ve ASCT için uygun olmayan Keynote-204 çalışmasındaki cHL hastalarının tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



Risk altındaki sayı	Zaman (ay)														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuksimab vedotin :	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Karsinomu (SHBBK)

KEYNOTE-048: Tekrarlayan veya metastatik durumda tedavi görmemiş SHBBK hastalarında monoterapi ve kombinasyon tedavisine ilişkin kontrollü çalışma.

Pembrolizumabın etkililiği çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 048'de, ağız boşluğu, farenks veya larenkste histolojik olarak doğrulanmış metastatik veya tekrarlayan SHBBK'sı olan ve daha önce tekrarlayan veya metastatik hastalık için sistemik tedavi almamış ve lokal tedaviler ile tedavi edilemez olarak kabul edilen hastalarda araştırılmıştır. Nazofaringeal karsinomu, tedaviden sonraki iki yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Randomizasyon, tümör PD-L1 ekspresyonu (TPS \geq %50 veya $<$ %50), HPV durumu (pozitif veya negatif) ve ECOG PS (0'a karşı 1) doğrultusunda tabakalandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine 1:1:1 oranında randomize edilmiştir:

- 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab
- 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab, 3 haftada bir karboplatin EAA 5 mg/mL/dk veya 3 haftada bir 100 mg/m² sisplatin ve 3 haftada bir 4 gün sürekli 1.000 mg/m²/gün 5-FU (maksimum 6 kür platin ve 5 FU)
- 400 mg/m² yükleme dozu olarak setuksimab ardından haftada bir 250 mg/m², 3 haftada bir karboplatin EAA 5 mg/mL/dk veya 3 haftada bir 100 mg/m² sisplatin ve her 3 haftada bir 4 gün sürekli 5 FU 1,000 mg/m²/gün (maksimum 6 kür platin ve 5 FU)

Pembrolizumab ile tedavi, araştırmacı tarafından belirlenen RECIST 1.1'e göre tanımlı hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumab uygulamasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda, RECIST tanımlı hastalık progresyonundan sonra da izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi 9. haftada ve ardından ilk yıl için 6 haftada bir, sonraki 24 ay 9 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE 048'deki 882 hastadan 754'ünde (%85) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS \geq 1 ile PD-L1 eksprese eden tümörler saptanmıştır. Bu 754 hastanın temel karakteristikleri şunlardır: medyan yaş 61 (aralık: 20 ila 94); %36'sı 65 yaş ve üzeri; %82'si erkek; %74'ü Beyaz ve %19'u Asyalı; %61'inde ECOG performans durumu 1; ve %77'si eski sigara kullanıcısı/mevcut sigara kullanıcısı. Hastalık karakteristikleri ile şu şekilde saptanmıştır: %21'i HPV pozitif ve %95'inde evre IV hastalık (evre IVa %21, evre IVb %6 ve evre IVc %69).

Birincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve PFS olmuştur (BICR tarafından RECIST 1.1'e göre değerlendirilmiştir). Çalışma, standart tedaviye kıyasla kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab'a randomize edilen tüm hastalar için (HR 0,72; %95 GA 0,60 0,87) ve standart tedaviye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilen tümörleri PD-L1 CPS \geq 1 eksprese eden hastalarda, OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 20 ve 21, kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab için 13 aylık medyan takipte ve pembrolizumab monoterapisine için 11,5 aylık medyan takipte yapılan son analizde KEYNOTE 048'de CPS \geq 1 ile PD-L1 eksprese eden tümörleri olan hastalarda pembrolizumab için temel etkililik sonuçlarını özetlemektedir. Son analize dayalı OS için Kaplan Meier eğrileri Şekil 14 ve 15'te gösterilmektedir.

Tablo 20: PD-L1 ekspresyonu (CPS \geq 1) ile KEYNOTE-048'de pembrolizumab artı kemoterapi için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=242	Standart Tedavi* n=235
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	177 (%73)	213 (%91)
Medyan (ay) (%95 GA)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,65 (0,53, 0,8)	
p Değeri [‡]	0,00002	
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	212 (%88)	221 (%94)
Medyan (ay) (%95 GA)	5,1 (4,7, 6,2)	5 (4,8, 6)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,84 (0,69, 1,02)	
p Değeri [‡]	0,03697	
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%36 (30,3, 42,8)	%36 (29,6, 42,2)
Tam yanıt	%7	%3
Kısmi yanıt	%30	%33
p Değeri [¶]	0,4586	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	6,7 (1,6+, 39+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
Yanıtı \geq 6 ay sürenlerin %'si	%54	%34

* Setuksimab, platin ve 5-FU

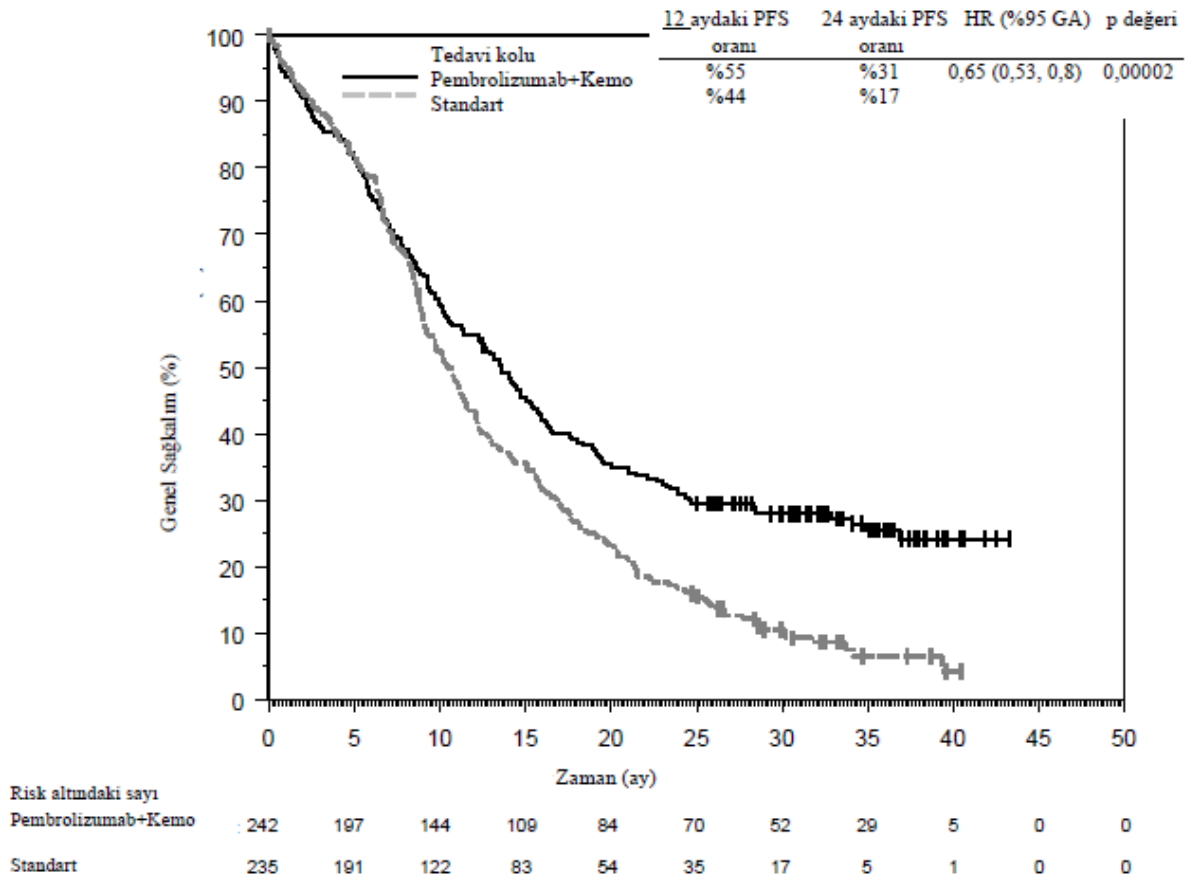
[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

[§] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[¶] ECOG (0'a karşı 1), HPV durumu (pozitif karşı negatif) ve PD-L1 durumuna (güçlü pozitif karşı güçlü pozitif değil) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır.

Şekil 14: PD-L1 ekspresyonu (CPS \geq 1) ile KEYNOTE-048'de pembrolizumab artı kemoterapi için genel sağkalıma ilişkin Kaplan Meier eğrisi



Tablo 21: KEYNOTE-048'de PD-L1 ekspresyonu (CPS \geq 1) ile monoterapi olarak pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab n=257	Standart Tedavi* n=255
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	197 (%77)	229 (%90)
Medyan (ay) (%95 GA)	12,3 (10,8, 14,3)	10,3 (9, 11,5)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,74 (0,61, 0,9)	
p Değeri [‡]	0,00133	
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	228 (%89)	237 (%93)
Medyan (ay) (%95 GA)	3,2 (2,2, 3,4)	5 (4,8, 6)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	1,13 (0,94, 1,36)	
p Değeri [‡]	0,8958	
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%19,1 (14,5, 24,4)	%35 (29,1, 41,1)
Tam yanıt	%5	%3
Kısmi yanıt	%14	%32
p Değeri [¶]	1,0000	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	23,4 (1,5+, 43+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
Yanıtı \geq 6 ay sürenlerin %'si	%81	%36

* Setuksimab, platin ve 5-FU

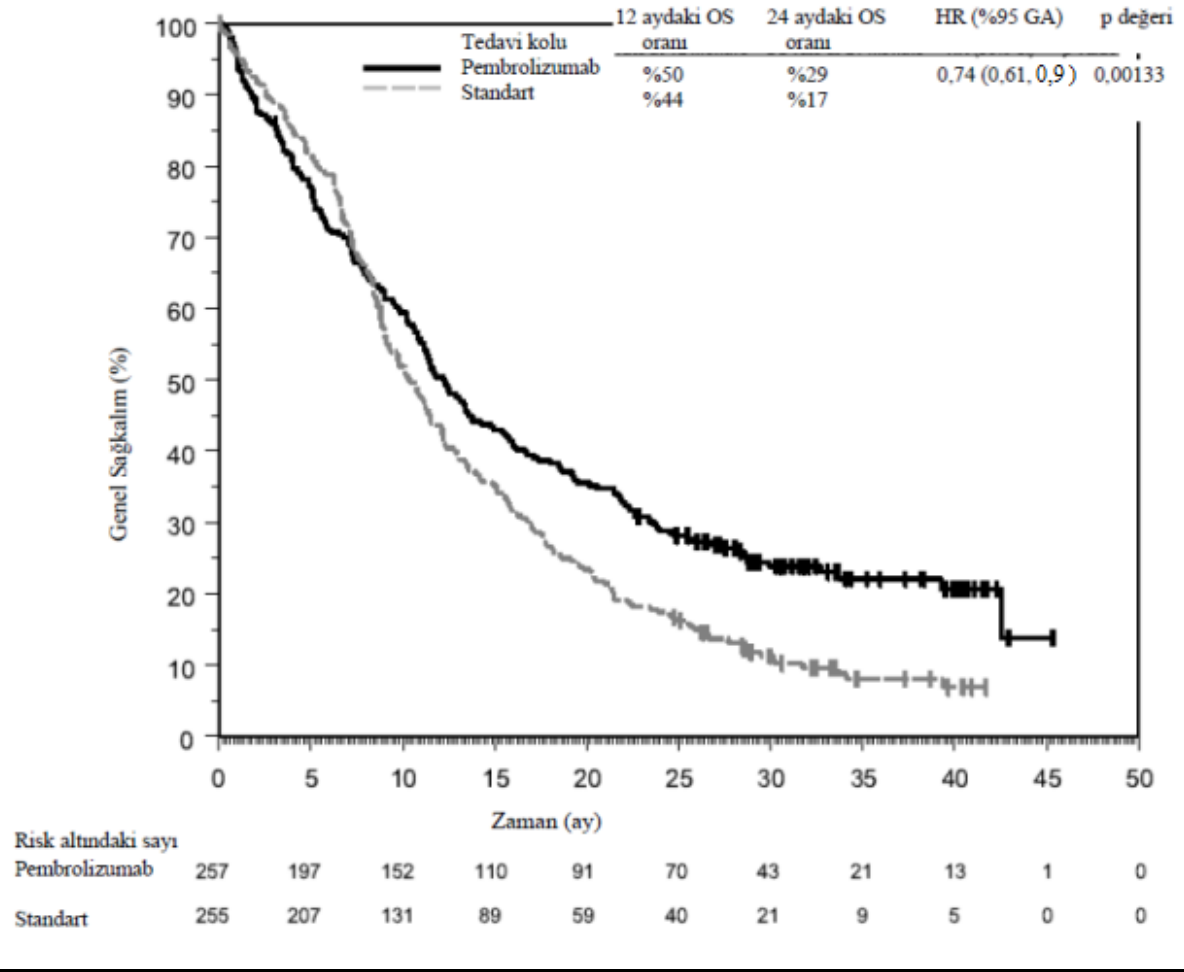
[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

[§] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[¶] ECOG (0'a karşı 1), HPV durumu (pozitif karşı negatif) ve PD-L1 durumuna (güçlü pozitif karşı güçlü pozitif değil) göre sınıflandırılmış Miittinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır.

Şekil 15: PD-L1 ekspresyonuyla (CPS ≥ 1) KEYNOTE-048'de monoterapi olarak pembrolizumabın genel sağkalımı için Kaplan Meier eğrisi



KEYNOTE-048'de PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab artı kemoterapi: n=126 (%49) ile standart tedavi: n=110 (%43) ve pembrolizumab monoterapisi: n=133 (%52) ile standart tedavi: n=122 (%48)] eksprese eden tümör izlenen hastalarda bir analiz gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 22).

Tablo 22: KEYNOTE-048'de PD-L1 Ekspresyonuna (CPS \geq 20) göre monoterapi olarak pembrolizumab ve kemoterapi artı pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=126	Standart Tedavi* n=110	Pembrolizumab Monoterapi n=133	Standart Tedavi * n=122
OS				
Olay görülen hasta sayısı (%)	84 (% 66,7)	98 (% 89,1)	94 (% 70,7)	108 (% 88,5)
Medyan (ay) (%95 GA)	14,7 (10,3, 19,3)	11 (9,2, 13)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,6 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
p Değeri [‡]	0,00044		0,0001	
6 aydaki OS oranı (%95 GA)	74,6 (66,0, 81,3)	80 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81)	79,5 (71,2, 85,7)
12 aydaki OS oranı (%95 GA)	57,1 (48, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,5, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
24 aydaki OS oranı (%95 GA)	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				
Olay görülen hasta sayısı (%)	106 (% 84,1)	104 (% 94,5)	115 (% 86,5)	114 (% 93,4)
Medyan (ay) (%95 GA)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
p Değeri [‡]	0,02951		0,46791	
6 aydaki PFS oranı (%95 GA)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41)	46,6 (37,5, 55,2)
12 aydaki PFS oranı (%95 GA)	23,9 (16,7, 31,7)	14 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
24 aydaki PFS oranı (%95 GA)	14,6 (8,9, 21,5)	5 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
Objektif yanıt oranı				
ORR [§] % (%95 GA)	42,9 (34,1, 52)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
Yanıt süresi				
Yanıt verenlerin sayısı	54	42	31	44
Medyan (ay) (aralık)	7,1 (2,1+, 39+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

* Setuksimab, platin ve 5 FU

† Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

‡ Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

§ Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

KEYNOTE-048'de PD-L1 CPS \geq 1 ila $<$ 20 eksprese eden tümör izlenen hastalarda keşif amaçlı bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir [pembrolizumab artı kemoterapi: n=116 (%45) ve standart tedavi: n=125 (%49) ve pembrolizumab monoterapisi: n=124 (%48) ve standart tedavi: n=133 (%52)] (bkz. Tablo 23).

Tablo 23: KEYNOTE-048'de (CPS ≥ 1 ila < 20) PD-L1 Ekspresyonuna göre monoterapi olarak pembrolizumab ve kemoterapi artı pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=116	Standart tedavi* n=125	Pembrolizumab Monoterapi n=124	Standart tedavi* n=133
OS				
Olay görülen hasta sayısı (%)	93 (% 80,2)	115 (% 92)	103 (% 83,1)	121 (% 91)
Medyan (ay) (%95 GA)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
6 aydaki OS oranı (%95 GA)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78 (70, 84,2)
12 aydaki OS oranı (%95 GA)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
24 aydaki OS oranı (%95 GA)	25,9 (18,3, 34,1)	14,5 (9, 21,3)	22 (15,1, 29,6)	15,9 (10,3, 22,6)
PFS				
Olay görülen hasta sayısı (%)	106 (% 91,4)	117 (% 93,6)	113 (% 91,1)	123 (% 92,5)
Medyan (ay) (%95 GA)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
6 aydaki PFS oranı (%95 GA)	40,1 (31, 49)	40 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32)	41,4 (32,8, 49,7)
12 aydaki PFS oranı (%95 GA)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
24 aydaki PFS oranı (%95 GA)	8,5 (4,2, 14,7)	5 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
Objektif yanıt oranı				
ORR [‡] % (%95 GA)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22)	33,8 (25,9,42,5)
Yanıt süresi				
Yanıt verenlerin sayısı	34	42	18	45
Medyan (ay) (aralık)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	NR (1,5+, 38,9+)	5 (1,4+, 38,7+)

* Setuksimab, platin ve 5 FU

[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline göre

[‡] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

Renal hücreli karsinom

KEYNOTE-426: Tedavi görmemiş RCC hastalarında aksitinib ile kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması:

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde etkililiği, PD-L1 tümör ekspresyon durumu ve Uluslararası Metastatik RCC Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk grubu kategorileri ne olursa olsun, berrak hücre bileşenine sahip ileri evre RCC'li hastalarda yürütülen randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 426'da araştırılmıştır. Çalışmaya otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar dahil edilmemiştir. Randomizasyon, risk kategorileri (iyiye karşı orta ve kötü) ve coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika ile Batı Avrupa ve "Dünyanın Geri Kalanı") göre katmanlara ayrılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- Her 3 haftada bir intravenöz 200 mg pembrolizumab günde iki kez oral yoldan 5 mg aksitinib ile kombinasyon halinde. Ardışık 2 tedavi siklusu (yani 6 hafta) boyunca günde iki kez 5 mg aksitinib'i tolere eden, aksitinib ile > 2. derece tedaviye bağlı advers olay olmayan ve kan basıncı $\leq 150/90$ mm Hg'ye kadar iyi kontrol edilen hastalar için aksitinib dozunun günde iki kez 7 mg'a yükseltilmesine izin verilmiştir. Aynı kriterler kullanılarak aksitinib dozunun günde iki kez 10 mg'a yükseltilmesine izin verilmiştir. Aksitinib, toksisiteyi yönetmek için kesilebilir veya günde iki kez 3 mg'a ve ardından günde iki kez 2 mg'a düşürülebilir.
- Sunitinib 50 mg oral yolla, 4 hafta boyunca günde bir kez ve ardından 2 hafta boyunca tedavinin bırakılması

Pembrolizumab ve aksitinib ile tedavi, BICR tarafından doğrulandığı veya araştırmacı tarafından onaylandığı üzere RECIST v1. 1 ile tanımlanan hastalığın ilerlemesine, kabul edilemez toksisiteye veya pembrolizumab için maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumab ve aksitinib uygulamasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda RECIST tarafından tanımlanan hastalık ilerlemesinin ötesinde izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, başlangıçta, randomizasyondan sonra 12. haftada, ardından 54. Haftaya kadar her 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır.

Toplam 861 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonu özellikleri şöyleydi: medyan yaş 62 (aralık: 26 ila 90); %38 65 yaş ve üzeri; %73 erkek; %79 Beyaz ve %16 Asyalı; %80'i Karnofsky Performans Puanı (KPS) 90-100 ve %20'si KPS 70-80; IMDC risk kategorilerine göre hasta dağılımı %31 iyi, %56 orta ve %13 kötüydü.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve PFS idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi). İkincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildiği üzere ORR ve yanıt süresiydi. Çalışma, önceden belirlenmiş ara analizinde sunitinib ile karşılaştırıldığında pembrolizumab kombinasyonuna randomize edilen hastalarda OS (HR 0,53; %95 CI 0,38, 0,74; p Değeri=0,00005) ve PFS'de (HR 0,69; %95 CI 0,56, 0,84; p Değeri=0,00012) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 24, temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir ve Şekil 16 ve 17, ortalama 37,7 aylık takip süresi ile son analize dayalı olarak OS ve PFS için Kaplan Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 24: KEYNOTE-426'deki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	193 (%45)	225 (%52)
Medyan (ay) (%95 GA)	45,7 (43,6, NA)	40,1 (34,3, 44,2)
Tehlike Oranı* (%95 GA)	0,73 (0,6, 0,88)	
p Değeri [†]	0,00062	
PFS[‡]		
Olay görülen hasta sayısı (%)	286 (%66)	301 (%70)
Medyan (ay) (%95 GA)	15,7 (13,6, 20,2)	11,1 (8,9, 12,5)
Tehlike Oranı* (%95 GA)	0,68 (0,58, 0,80)	
p değeri [†]	< 0,00001	
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] (%95 GA)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Tam yanıt oranı	%10	%3
Kısmi yanıt oranı	%50	%36
p değeri [¶]	< 0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	23,6 (1,4+, 43,4+)	15,3 (2,3, 42,8+)
≥ 30 ay süreli hastaların sayısı (% [#])	%87 (45)	%29 (32)

* Katmanlandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

[†] Nominal p-Değeri, katmanlandırılmış log-rank testine dayalıdır

[‡] RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilmiştir

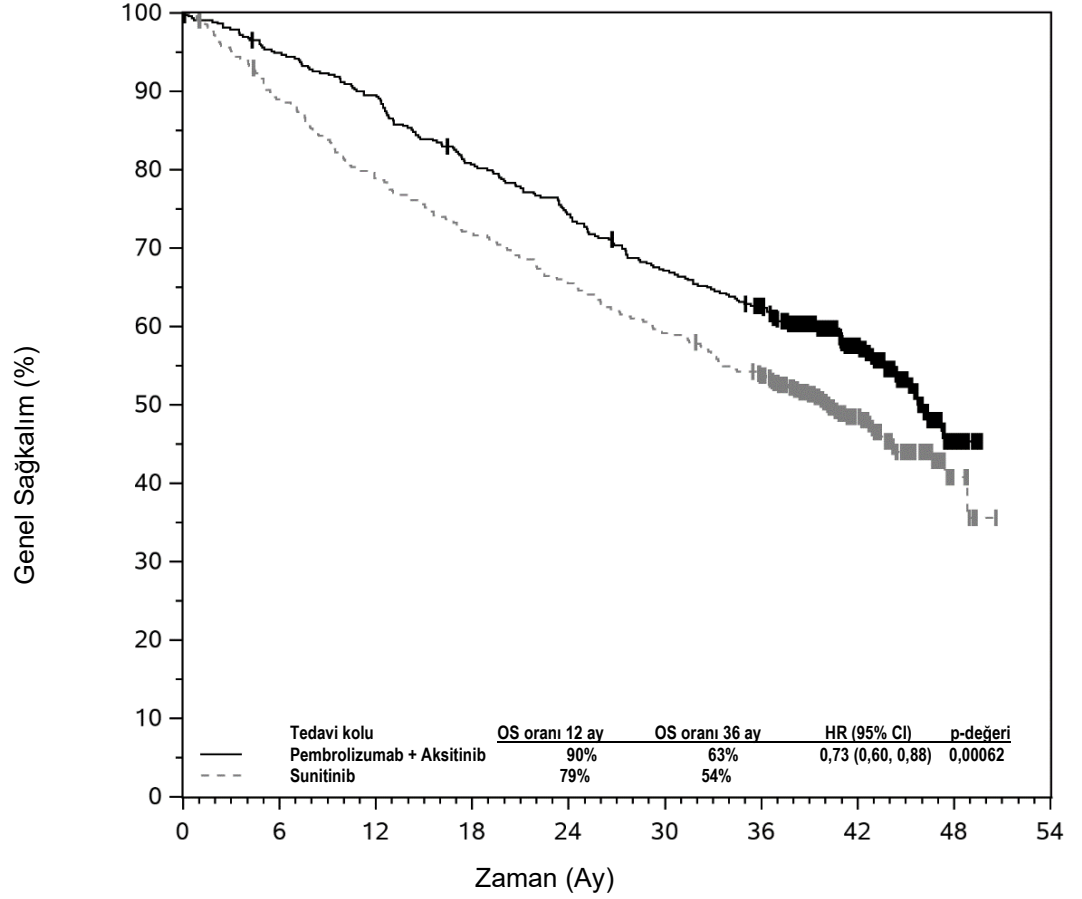
[§] Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı alan hastalara dayalıdır

[¶] IMDC risk grubu ve coğrafi bölge ile katmanlandırılan Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı nominal p değeri. ORR'nin önceden belirlenmiş ara analizinde (medyan takip süresi 12,8 ay), pembrolizumab artı aksitinib ile sunitinib p Değeri < 0,0001 karşılaştırıldığında ORR için istatistiksel olarak anlamlı üstünlük elde edildi.

[#] Kaplan Meier tahminine dayalı

NA = mevcut değil

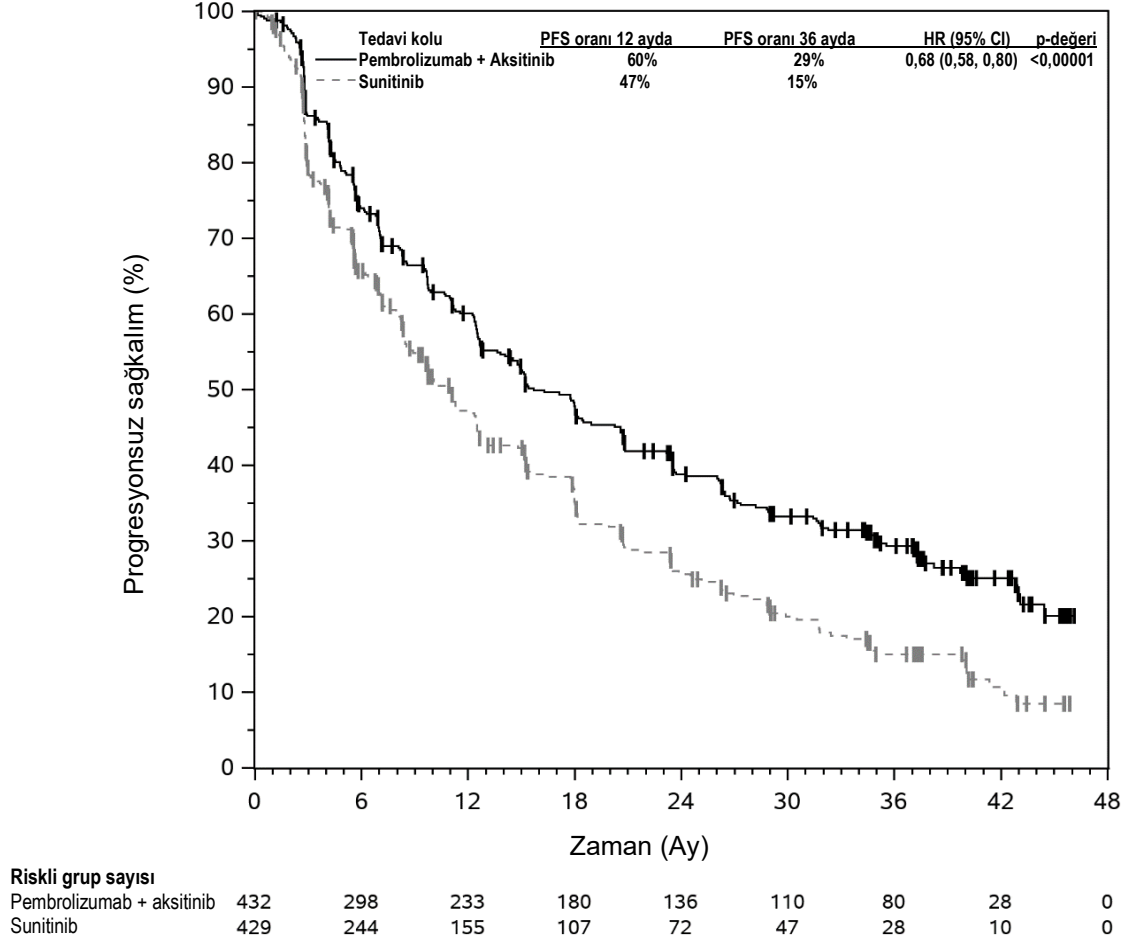
Şekil 16: KEYNOTE 426'da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (Tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli grup sayısı
Pembrolizumab + Aksitinib
Sunitinib

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

Şekil 17: KEYNOTE 426'da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (Tedavi amaçlı popülasyon)



Alt grup analizleri KEYNOTE 426'da PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasyonu: n=243 (%56) - sunitinib: n=254 (%59)] ve CPS < 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasyonu: n=167 (%39) ve sunitinib: n=158 (%37)] popülasyonda gerçekleştirildi. PD-L1 ekspresyon seviyesinden bağımsız olarak OS ve PFS faydaları gözlemlendi.

KEYNOTE 426 çalışması, bireysel alt grupların etkililiğini değerlendirmek için güçlendirilmemiştir.

Önceden belirlenmiş ara analizde, IMDC risk kategorisi için, iyi risk grubunda sunitinib ile karşılaştırıldığında pembrolizumab kombinasyon koluna randomize edilen hastalar için OS tehlike oranı (HR) 0,64 (%95 GA 0,24, 1,68), orta risk grubu için OS HR değeri 0,53 (%95 GA 0,35, 0,82) ve kötü risk grubu için OS HR değeri 0,43 (%95 CI 0,23, 0,81) olmuştur. İyi, orta ve kötü risk grupları için PFS HR (%95 GA) sırasıyla 0,81 (0,53, 1,24), 0,69 (0,53, 0,9) ve 0,58 (0,35, 0,94) idi. İyi, orta ve kötü risk grupları için ORR farkı (%95 GA) sırasıyla %17 (5,3, 28,4), %25,5 (16,7, 33,9) ve %31,5 (15,7, 46,2) idi.

Tablo 25, ortalama 37,7 aylık takipte nihai OS analizine dayalı olarak IMDC risk kategorisine göre etkililik ölçümlerini özetlemektedir.

Tablo 25: IMDC risk kategorisine göre KEYNOTE 426'da etkililik sonuçları

Sonlanım noktası *	Pembrolizumab + Aksitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Aksitinib vs. Sunitinib
OS	12-ay OS oranı, % (95% GA)		OS HR (95% GA)
İyi	95,6 (90,5, 98)	94,6 (89, 97,4)	1,17 (0,76, 1,80)
Orta	90,7 (86,2, 93,8)	77,6 (71,8, 82,3)	0,67 (0,52, 0,86)
Kötü	69,6 (55,8, 79,9)	45,1 (31,2, 58)	0,51 (0,32, 0,81)
PFS	Medyan (95% GA), ay		PFS HR (95% GA)
İyi	20,7 (15,2, 28,9)	17,8 (12,5, 20,7)	0,76 (0,56, 1,03)
Orta	15,3 (12,5, 20,8)	9,7 (8,0, 12,4)	0,69 (0,55, 0,86)
Kötü	4,9 (2,8, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,53 (0,33, 0,84)
Onaylanmış ORR	% (95% GA)		ORR farkı, % (95% GA)
İyi	68,8 (60,4, 76,4)	50,4 (41,5, 59,2)	18,5 (6,7, 29,7)
Orta	60,5 (54, 66,8)	39,8 (33,7, 46,3)	20,7 (11,8, 29,2)
Kötü	39,3 (26,5, 53,2)	11,5 (4,4, 23,4)	27,7 (11,7, 42,8)

* pembrolizumab/aksitinib ve sunitinib için iyi, orta ve kötü risk kategorileri için n (%) sırasıyla şöyledir: 138 (%32) ve 131 (%31); 238 (%55) ve 246 (%57); 56 (%13) ve 52 (%12)

Kolorektal kanser

KEYNOTE 177: Metastatik evrede daha önce tedavi görmemiş MSI-H veya dMMR Kolorektal Kanser hastalarında kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, daha önce tedavi görmemiş metastatik MSI-H veya dMMR kolorektal kanser hastalarının dahil edildiği çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-177'de araştırılmıştır. MSI veya MMR tümör durumu, sırasıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya IHC kullanılarak lokal olarak belirlenmiştir. Otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastaların çalışmaya katılımı uygun bulunmamıştır.

Hastalar, 3 haftada bir intravenöz olarak 200 mg pembrolizumab veya 2 haftada bir intravenöz olarak araştırmacının seçimine göre aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden birini almak üzere randomize edilmiştir (1:1):

- mFOLFOX6 (oksaliptin, lökovorin ve FU) veya bevasizumab veya setuksimab ile kombinasyon halinde mFOLFOX6: 1.Günde 85 mg/m² oksaliptin, 400 mg/m² lökovorin (veya 200 mg/m² levölökovorin) ve 400 mg/m² bolus FU, ardından 46-48 saat boyunca 2400 mg/m² FU. Birinci günde 5 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab veya ilk infüzyonda 400 mg/m² setuksimab, ardından haftada bir 250 mg/m² setuksimab.
- FOLFIRI (irinotekan, lökovorin ve FU) veya bevasizumab veya setuksimab ile kombinasyon halinde FOLFIRI: 1. Günde 180 mg/m² irinotekan, 400 mg/m² lökovorin (veya 200 mg/m² levölökovorin) ve 400 mg/m² bolus FU, ardından 46-48 saat boyunca 2400 mg/m² FU. Birinci günde 5 mg/kg vücut ağırlığı bevasizumab veya ilk infüzyonda 400 mg/m² setuksimab, ardından haftada bir 250 mg/m² setuksimab.

Pembrolizumab ile tedavi, araştırmacı tarafından belirlenen RECIST v1.1 ile tanımlı hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. Pembrolizumab ile tedavi edilen ve hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi edilebilmiştir. Her 9 haftada bir tümör durumunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Kemoterapiye randomize edilen hastalara hastalık progresyonu sırasında pembrolizumab önerilmiştir.

Toplam 307 hasta çalışmaya kaydedilmiş ve pembrolizumab (n=153) veya kemoterapiye (n=154) randomize edilmiştir. Bu hastaların temel özellikleri şunlar olmuştur: medyan yaş 63 (aralık: 24 ila 93), %47'si 65 yaş veya üstü; %50'si erkek; %75'i Beyaz ve %16'ı Asyalı; %52 ve %48'inin ECOG performans durumu sırasıyla 0 veya 1'dir. Mutasyon durumu: %25'i BRAF V600E, %24 KRAS/NRAS. Kemoterapi ile tedavi edilen 143 hastanın %56'sı bevasizumab veya setuksimab ile birlikte veya tek başına mFOLFOX6 ve %44'ü bevasizumab veya setuksimab ile birlikte veya tek başına FOLFIRI almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST v1.1'e göre ve BICR tarafından değerlendirilen PFS ve OS idi. İkincil sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Çalışma, PFS için önceden belirlenmiş son analizde kemoterapi ile karşılaştırıldığında, pembrolizumab koluna randomize edilen hastalarda PFS'de (HR 0,60; %95 CI 0,45, 0,80; p Değeri 0,0002) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Kemoterapi almak üzere randomize edilen hastaların %60'ının pembrolizumab dahil müteakip anti-PD 1/PD L1 terapilerini almak üzere çapraz geçiş yaptığı son OS analizinde pembrolizumab ve kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamıştır. Tablo 26, temel etkililik önlemlerini özetlemektedir ve Şekil 18 ve 19, medyan takip süresi 38,1 ay (aralık: 0,2 ila 58,7 ay) olan son analize dayalı olarak güncellenmiş PFS ve OS için Kaplan Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 26: KEYNOTE-177'deki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 200 mg Pembrolizumab n=153	Kemoterapi n=154
PFS*		
Olay görülen hasta sayısı (%)	86 (%56)	117 (%76)
Medyan (ay) (%95 GA)	16,5 (5,4, 32,4)	8,2 (6,1, 10,2)
Tehlike Oranı† (%95 GA)	0,59 (0,45, 0,79)	
p Değeri‡	0,0001	
OS§		
Olay görülen hasta sayısı (%)	62 (%41)	78 (%51)
Medyan (ay) (%95 GA)	NR (49,2, NR)	36,7 (27,6, NR)
Tehlike Oranı† (%95 GA)	0,74 (0,53, 1,03)	
p-değeri§	0,0359	
Objektif yanıt oranı		
ORR % (%95 GA)	%45 (37,1, 53,3)	%33 (25,8, 41,1)
Tam yanıt oranı	%13	%4
Kısmi yanıt oranı	%32	%29
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	NR (2,3+, 53,5+)	10,6 (2,8, 48,3+)
≥ 24 ay süreli hastaların %'si¶	%84	%34

* PFS için önceden belirlenmiş son analizden sonra ek 12 aylık takip ile.

† Cox regresyon modeline göre

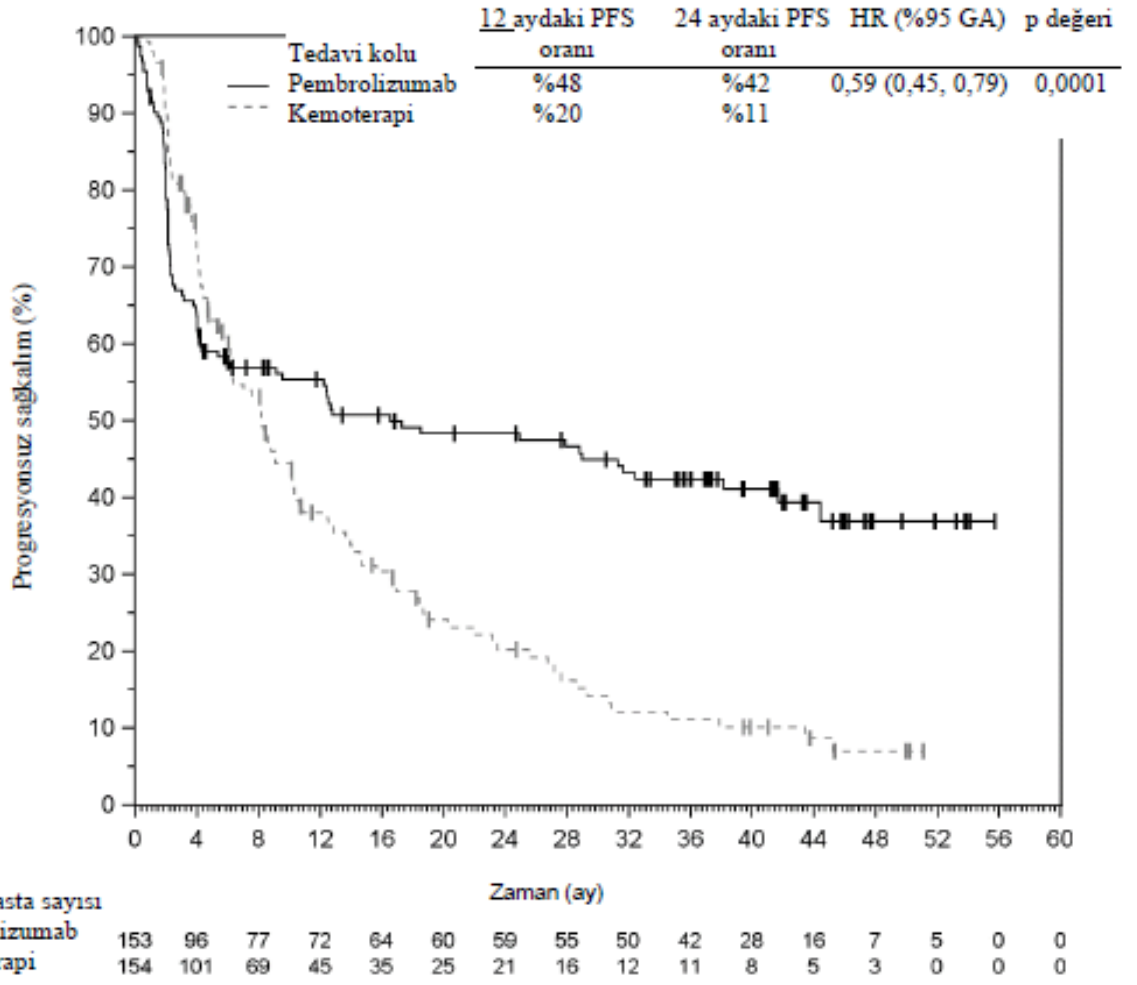
‡ p-Değeri nominaldir.

§ Çokluk için ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı değildir

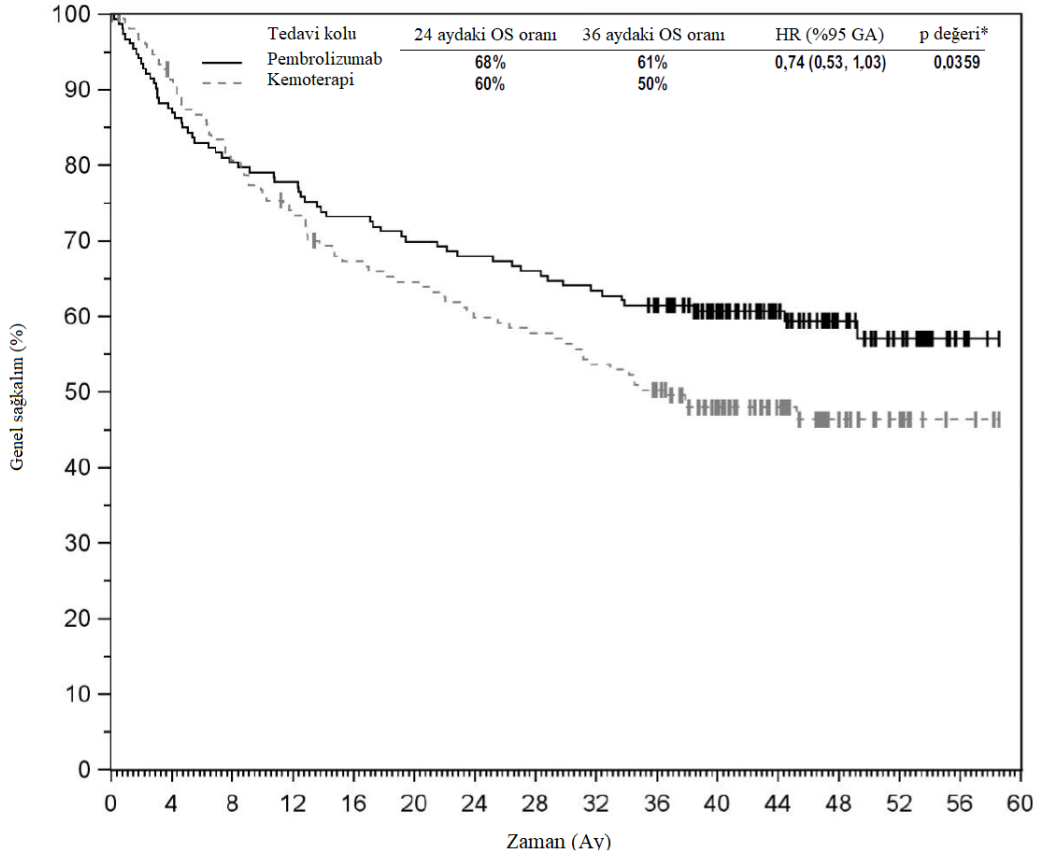
¶ Kaplan-Meier tahminine dayalı

NR = ulaşılmadı

Şekil 18: KEYNOTE-177'de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 19: KEYNOTE-177'de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli hasta sayısı	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Pembrolizumab	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Kemoterapi	154	137	121	110	99	95	88	85	79	71	53	36	18	11	3	0

Özofagus karsinomu

KEYNOTE-590: Tedavi görmemiş özofagus kanseri hastalarında kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyonunun etkililiği, lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen veya metastatik özofagus karsinomu veya gastroözofageal bileşke karsinomu (Siewert tip I) olan hastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 590'da araştırılmıştır. Aktif otoimmün hastalığı, immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu veya HER-2 pozitif GEJ adenokarsinomu olan hastalar çalışma için uygun değildir. Randomizasyon, tümör histolojisine (skuamöz hücreli karsinom vs. adenokarsinom), coğrafi bölgeye (Asya'ya karşı Asya dışı) ve ECOG performans durumuna (0'a karşı 1) göre katmanlaştırılmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- Her 3 haftalık kürün 1. gününde pembrolizumab 200 mg, her 3 haftalık kürün 1. gününde 80 mg/m² IV sisplatin ile kombinasyon halinde 6 döngüye kadar ve her 3 haftalık döngünün 1. günü ila 5. günü arasında günde 800 mg/m² IV 5-FU veya yerel standarta göre 5-FU uygulaması.
- Plasebo, 80 mg/m² IV sisplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftalık döngünün 1. gününde 6 döngüye kadar ve her 3 haftalık döngünün 1. günü ila 5. günü arasında günde 800 mg/m² IV 5-FU veya yerel standarta göre 5-FU uygulaması.

Pembrolizumab veya kemoterapi ile tedavi, kabul edilemez toksisiteye, hastalık progresyonuna veya maksimum 24 aya kadar devam ettirilmiştir. Pembrolizumab'a randomize edilen hastaların, klinik olarak stabil olmaları durumunda, en az 4 hafta sonra tekrar görüntüleme ile hastalık ilerlemesinin ilk radyografik kanıtı doğrulanana kadar, RECIST v1.1 ile tanımlanan ilk hastalık ilerlemesinin ötesinde tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi her 9 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE-590'daki 749 hastadan 383'ünde (%51), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS \geq 10 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardır. Bu 383 hastanın temel özellikleri şöyledir: medyan yaş 63 (aralık: 28 ila 89), %41 65 yaş veya üzeri; %82 erkek; %34 Beyaz ve %56 Asyalı; %43 ve %57'si sırasıyla 0 ve 1'lik bir ECOG performans durumuna sahiptir. %93'ünde M1 hastalığı vardır. %75'inde skuamöz hücreli karsinom tümör histolojisi ve %25'inde adenokarsinom vardır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından skuamöz hücre histolojisinde, CPS \geq 10'da ve tüm hastalarda RECIST 1.1'e göre değerlendirildiği üzere OS ve PFS idi. Çalışma, önceden belirlenmiş tüm çalışma popülasyonları için OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilen tüm hastalarda, kemoterapiye kıyasla OS HR 0,73 (%95 GA 0,62-0,86) ve PFS HR 0,65 (%95 CI 0,55-0,76) olmuştur. Araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekliyle RECIST 1.1'e göre ikincil etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresidir. Tablo 27, tümörleri KEYNOTE-590'da CPS \geq 10 ile PD L1 eksprese eden hastalarda, medyan 13,5 aylık takip süresinde (aralık: 0,5 ila 32,7 ay) uygulanan önceden belirlenmiş analizden elde edilen temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 20 ve 21'de gösterilmektedir.

Tablo 27: PD L1 ekspresyonu (CPS \geq 10) ile KEYNOTE-590'da pembrolizumab artı kemoterapi için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Sisplatin Kemoterapi 5-FU n=186	Standart Tedavi* n=197
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	124 (%66,7)	165 (%83,8)
Medyan (ay) [†] (%95 GA)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Tehlike Oranı [‡] (%95 GA)	0,62 (0,49, 0,78)	
p Değeri [§]	< 0.0001	
PFS[¶]		
Olay görülen hasta sayısı (%)	140 (% 75,3)	174 (% 88,3)
Medyan (ay) [†] (%95 GA)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6)
Tehlike Oranı [‡] (%95 GA)	0,51 (0,41, 0,65)	
p değeri [§]	< 0.0001	
Objektif yanıt oranı [¶]		
ORR % (%95 GA) [§]	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Tam yanıt oranı	%5,9	%2,5
Kısmi yanıt oranı	%45,2	%24,4
p değeri [#]	< 0.0001	
Yanıt süresi^{¶, p}		
Medyan (ay) (aralık)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25+)
\geq 6 ay süreli hastaların %'si [†]	%80,2	%47,7
\geq 12 ay süreli hastaların %'si [†]	%43,7	%23,2
\geq 18 ay süreli hastaların %'si [†]	%33,4	%10,4

* Cisplatin ve 5-FU

[†] Kaplan-Meier tahminine dayalıdır

[‡] Katmanlı Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

[§] Tek taraflı p-Değeri, coğrafi bölgeye göre katmanlandırılmış log-rank testine dayalıdır (Asya'ya karşı Geri Kalanı Dünya) ve tümör histolojisi (Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom) ve ECOG performans durumu (0'a karşı 1)

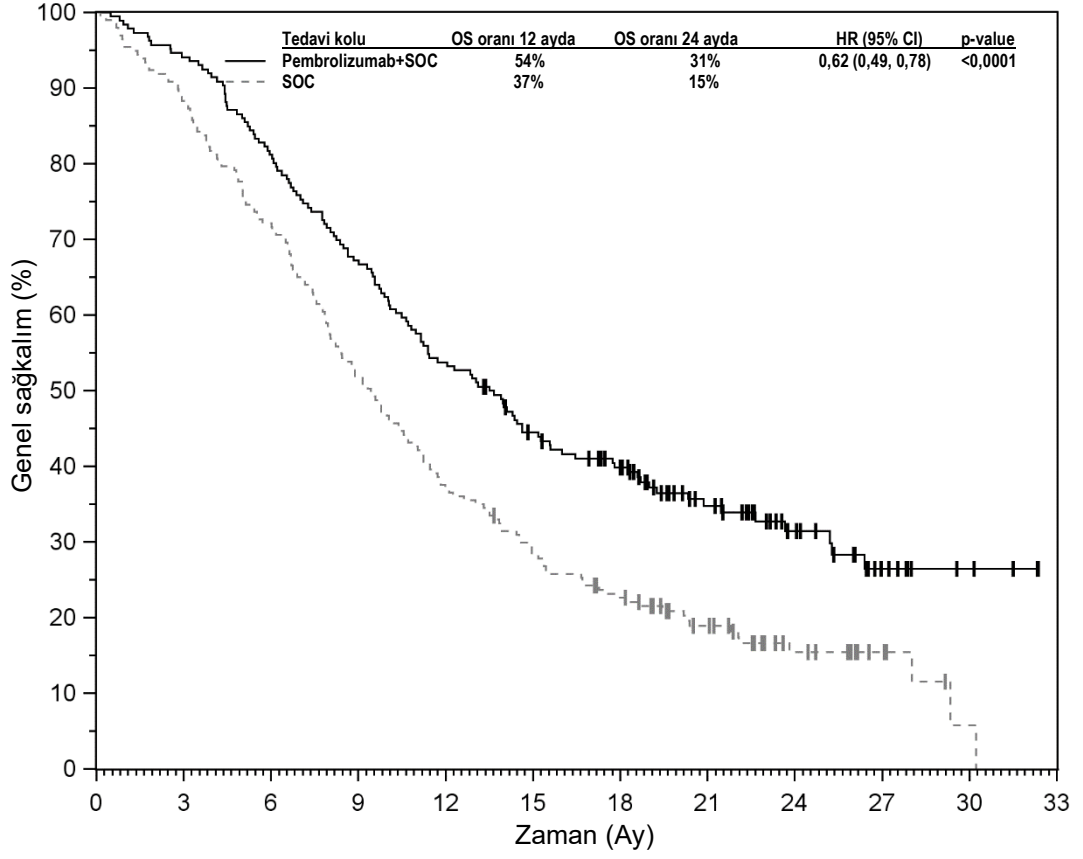
[¶] Araştırmacı tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirilmiştir

[#] Test için tek taraflı p-Değeri. H0: % farkı = 0'a karşı H1: % farkı > 0

^p Onaylanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt.

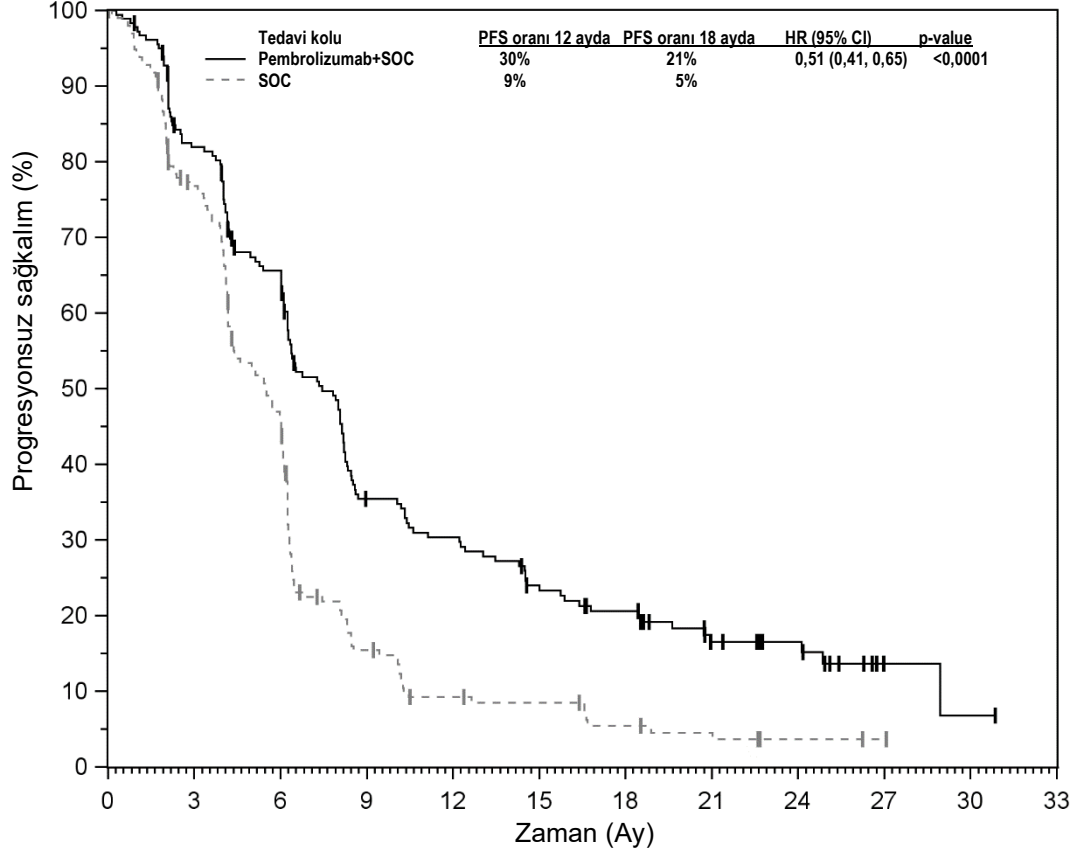
PD-L1 CPS \geq 10 için yaşları \geq 75 olan toplam 32 hasta KEYNOTE 590'a dahil edilmiştir (18 pembrolizumab kombinasyonunda ve 14 kontrolde). Bu hasta popülasyonunda kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın etkililiğine ilişkin veriler çok sınırlıdır.

Şekil 20: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 10) ile KEYNOTE 590'da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



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

Şekil 21: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 10) ile KEYNOTE 590'da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



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

Üçlü Negatif Meme Kanseri

Lokal Olarak Tekrarlayan Rezeke Edilemeyen veya Metastatik TNBC

KEYTRUDA'nın paklitaksel, proteine bağlı paklitaksel veya gemsitabin ve karboplatin ile kombinasyon halinde etkililiği, metastatik evrede daha önce kemoterapi ile tedavi edilmemiş olan, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak, lokal olarak tekrarlayan rezeke edilemeyen veya metastatik TNBC'li 847 hastada yürütülen çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-355'de (NCT02819518) araştırılmıştır. Tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastaların çalışmaya katılımı uygun bulunmamıştır. Randomizasyon kemoterapi tedavisine (paklitaksel veya proteine bağlı paklitaksel ve gemsitabin ve karboplatin), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kitine göre tümör PD-L1 ekspresyonuna (CPS ≥1 ve CPS <1) ve neoadjuvan ortamda aynı sınıf kemoterapi alınıp alınmamasına (evet ve hayır) göre sınıflandırılmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (2:1); tüm çalışma ilaçları intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır:

- 28 günde bir, 1., 8. ve 15. günlerde 100 mg/m² protein bağlı paklitaksel ile kombinasyon halinde, 28 günde bir 1, 8. ve 15. günlerde 90 mg/m² paklitaksel ile kombinasyon halinde veya 21 günde bir 1. ve 8. günlerde 1000 mg/m² gemsitabin ve EAA 2 mg/mL/dk karboplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 200 mg KEYTRUDA.

- 28 günde bir, 1., 8. ve 15. günlerde 100 mg/m² protein bağlı paklitaksel ile kombinasyon halinde, 28 günde bir 1, 8. ve 15. günlerde 90 mg/m² paklitaksel ile kombinasyon halinde veya 21 günde bir 1. ve 8. günlerde 1000 mg/m² gemcitabin ve EAA 2 mg/mL/dk karboplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 1. gün plasebo.

Tümör durumunun değerlendirilmesi 8., 16. ve 24. haftalarda, ardından ilk yıl için 9 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Ana etkililik sonuç ölçütü, CPS \geq 10 olan hasta alt grubunda maksimum 10 hedef lezyonu ve test edilen organ başına maksimum 5 hedef lezyonu takip edecek şekilde modifiye edilmiş, RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen OS ve PFS olmuştur. Ek etkililik sonuç ölçütleri, BICR tarafından değerlendirilen ORR ve DoR (yanıt süresi) olmuştur. Hastalar için çalışma popülasyonu karakteristikleri şu şekildedir: medyan yaş 53 (aralık: 22 ila 85), %21'i 65 yaş veya üzeri; %100'ü kadın; %68'i Beyaz, %21'i Asyalı ve %4'ü Siyah; %60 ECOG PS 0 ve %40 ECOG PS 1; ve %68'i post menopozda. Hastaların %75'inde tümör PD-L1 ekspresyonu CPS \geq 1 ve %38'inde tümör PD-L1 ekspresyonu CPS \geq 10 olarak saptanmıştır. Tablo 28 ve Şekil 22, KEYNOTE-355 için etkililik sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 28: KEYNOTE-355'deki etkililik sonuçları (CPS \geq 10)

Sonlanım noktası	KEYTRUDA Kemoterapi ile birlikte haftada bir 200 mg n=220	Kemoterapi ile birlikte 3 haftada bir plasebo n=103
OS*		
Olay görülen hasta sayısı (%)	155 (%70)	84 (%82)
Medyan (ay) (%95 GA)	23 (19, 26,3)	16,1 (12,6, 18,8)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,73 (0,55, 0,95)	
p değeri [‡]	0,0093	
PFS§		
Olay görülen hasta sayısı (%)	136 (%62)	79 (%77)
Medyan (ay) (%95 GA)	9,7(7,6, 11,3)	5,6 (5,3, 7,5)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,65 (0,49, 0,86)	
p değeri [¶]	0,0012	
ORR (Doğrulanmış)*		
Objektif yanıt oranı (%95 GA)	%53 (46, 59)	%41 (31, 51)
Tam yanıt oranı	%17	%14
Kısmi yanıt oranı	%35	%27
DoR*		
Medyan (ay) (%95 GA)	n=116 12,8 (9,9, 25,9)	n=42 7,3 (5,5, 15,4)

* Önceden belirlenmiş nihai analize göre

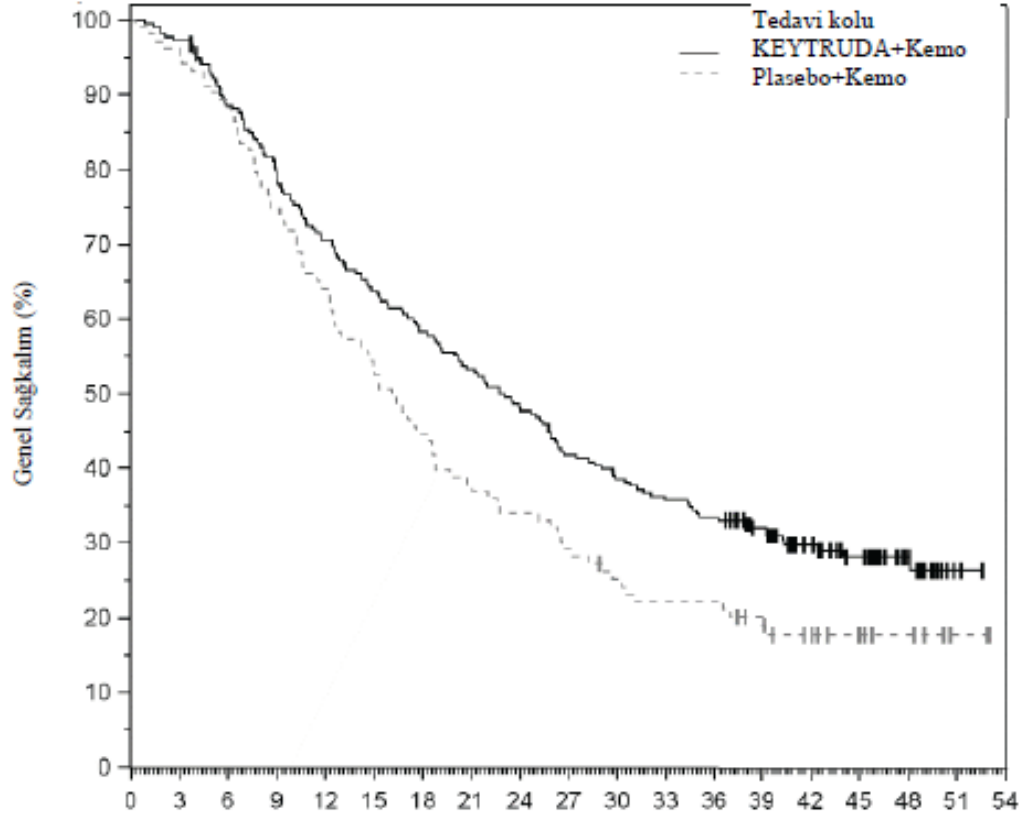
[†] Sınıflandırılmış Cox regresyon modeline göre

[‡] Sınıflandırılmış log-rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri (0,0113 anlamlılık düzeyine kıyasla)

[§] Önceden belirlenmiş bir ara analize dayalıdır

[¶] Sınıflandırılmış log-rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri (0,00411 anlamlılık düzeyine kıyasla)

Şekil 22: KEYNOTE-355’de genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (CPS ≥10)

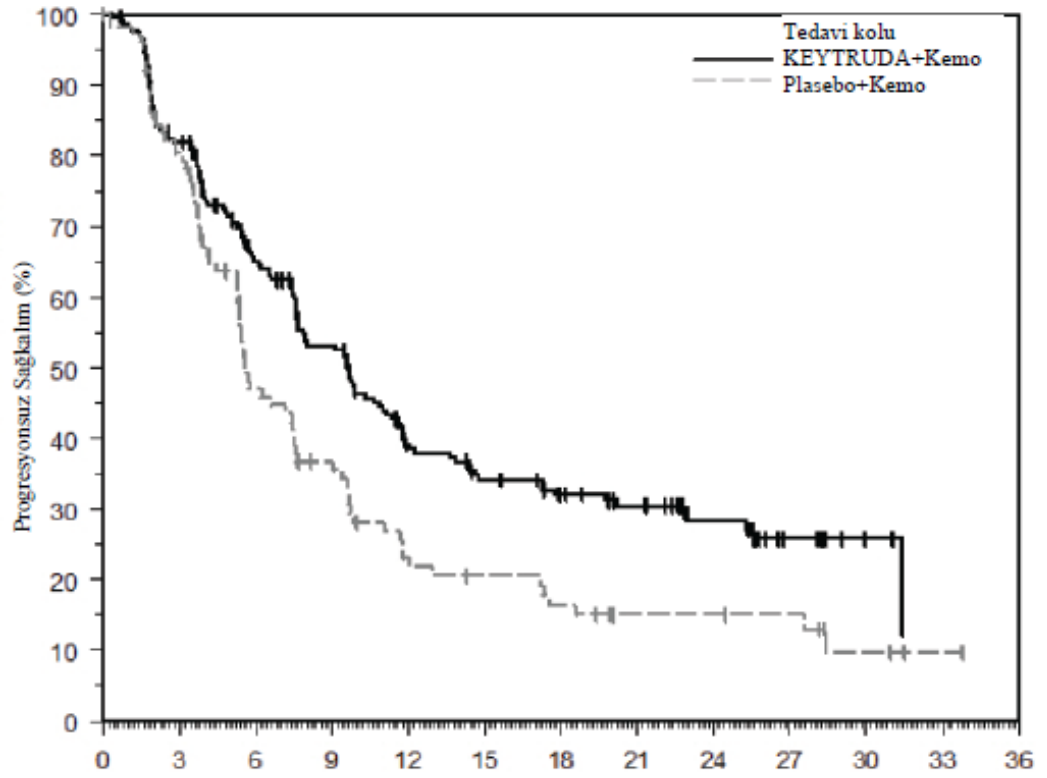


Riskli hasta sayısı

KEYTRUDA+Kemo
Plasebo+Kemo

Zaman (Ay)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
KEYTRUDA+Kemo	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	75	59	43	31	17	2	0
Plasebo+Kemo	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Şekil 23: KEYNOTE-355’de progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (CPS ≥10)



Riskli hasta sayısı	Zaman (Ay)												
KEYTRUDA+Kemo	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
Plasebo+Kemo	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

KEYNOTE-522: Lokal olarak ilerlemiş, inflamatuvar veya erken evre üçlü negatif meme kanseri olan ve yüksek nüks riski taşıyan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavinin kontrollü çalışması

Neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın ve daha sonra cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak monoterapi şeklinde devam etmenin etkililiği, randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü KEYNOTE 522 çalışması ile araştırılmıştır. Eğer endike ise, hastalar adjuvan pembrolizumab veya plasebodan önce veya onunla eş zamanlı olarak adjuvan radyasyon tedavisi almıştır. Bu çalışma için temel uygunluk kriteri, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak yüksek nüks riski taşıyan lokal ileri, inflamatuvar veya erken evre TNBC'dir (tümör boyutu > 1 cm, ancak çapı ≤ 2 cm olan nodal tutulumlu veya tümör boyutu, nodal tutulumdan bağımsız olarak > 2 cm çapında). Tedavideki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar çalışma için uygun değildir. Randomizasyon, nodal duruma (pozitif karşı negatif), tümör boyutuna (T1/T2'ye karşı T3/T4'e) ve karboplatin seçimine (her 3 haftada bir karşı haftalık dozlama) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar intravenöz infüzyon yoluyla pembrolizumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir (2:1):

- Dört siklus her 3 haftada bir neoadjuvan pembrolizumab 200 mg veya plasebo, siklus 1-4'ün 1. gününde kombinasyon halinde:
 - Karboplatin
 - Tedavi rejiminin 1-4 siklusunun 1. gününde her 3 haftada bir EAA 5 mg/mL/dk veya tedavi rejiminin 1-4 siklusunun her hafta 1., 8. ve 15. günlerinde EAA 1,5 mg/mL/dk ve
 - 80 mg/m² Paklitaksel tedavi rejiminin 1-4 siklusunun her hafta 1., 8. ve 15. günlerinde
- Bunu takiben dört ek neoadjuvan pembrolizumab siklusu her 3 haftada bir 200 mg veya plasebo, tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde kombinasyon halinde:
 - Doksorubisin 60 mg/m² veya epirubisin 90 mg/m² her üç haftada bir tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde ve
 - Siklofosamid 600 mg/m² her 3 haftada bir tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde
- Ameliyattan sonra, 9 kür adjuvan pembrolizumab 200 mg her 3 haftada bir veya plasebo uygulandı.

Pembrolizumab veya plasebo ile tedavi, tedavinin tamamlanmasına (17 döngü), definitif cerrahiye engelleyen hastalık ilerlemesine, adjuvan fazda hastalık nüksetmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam ettirilmiştir.

Toplam 1.174 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonu özellikleri şöyledir: medyan yaş 49 (aralık: 22 ila 80); %11 65 yaş ve üzeri; %99,9 kadın; %64 Beyaz; %20 Asyalı, %5 Siyah ve %2 Amerikan Yerlisi veya Alaska Yerlisi; ECOG performans durumu 0 (%87) ve 1 (%13); %56'sı menopoz öncesi durumda ve %44'ü menopoz sonrası durumdadır; %7'si birincil Tümör 1 (T1), %68'si T2, %19'u T3 ve %7'si T4'tür; %49 nodal tutulum 0 (N0), %40 N1, %11 N2 ve %0,2 N3'tür; hastaların %1,4'ünde inflamatuvar meme kanseri vardır; hastaların %75'i genel Evre II ve %25'i Evre III'tür.

İkili birincil etkililik sonuç ölçütleri, patolojik tam yanıt (pCR) oranı ve olaysız sağkalım (EFS) olmuştur. pCR, meme ve lenf düğümlerinde (ypT0/Tis ypN0) invaziv kanserin olmaması olarak tanımlanmış ve definitif cerrahi sırasında körlenmiş yerel patoloj tarafından değerlendirilmiştir. EFS, randomizasyondan aşağıdaki olaylardan herhangi birinin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır: definitif cerrahiye engelleyen hastalığın

ilerlemesi, lokal veya uzak nüks, ikinci primer malignite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm. Çalışma, %13,6 (%95 GA: %5,4, %21,8; p Değeri 0,00055) tedavi farkı ile önceden belirlenmiş birincil analizinde (n=602) pCR oranı farkında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. pCR oranları pembrolizumab kolunda %64,8 (%95 GA: %59,9, %69,5) ve plasebo kolunda %51,2 (%95 GA: %44,1, %58,3) olmuştur. Çalışma ayrıca önceden belirlenmiş analizinde EFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. İkincil bir etkililik sonuç ölçüsü OS olmuştur. EFS analizi sırasında, OS sonuçları henüz olgunlaşmamıştır (nihai analiz için gerekli olayların %45'i). Önceden belirlenmiş bir ara analizde, tüm hastalar için medyan takip süresi 37,8 aydır (aralık: 2,7 - 48 ay). Tablo 29, önceden belirlenmiş analizlerden elde edilen temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. EFS ve OS için Kaplan Meier eğrisi Şekil 24 ve 25'te gösterilmiştir.

Tablo 29: KEYNOTE 522'de etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Kemoterapi ile birlikte/Pembrolizumab	Plasebo Kemoterapi ile birlikte/Plasebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
pCR'lı hasta sayısı	428	182
pCR oranı (%),(95% CI)	64,0 (60,2, 67,6)	54,7 (49,1, 60,1)
Tedavi farklılığı (%) yaklaşık (95% CI)†	9,2 (2,8, 15,6)	
p-Değeri‡	0,00221	
EFS§	n=784	n=390
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	123 (% 15,7)	93 (% 23,8)
24 aylık EFS oranı(95% CI)	87,8 (85,3, 89,9)	81 (76,8, 84,6)
Tehlike oranı (95% CI)¶	0,63 (0,48, 0,82)	
p-Değeri#	0,00031	
OS^p		
Hasta sayısı (%)	80 (% 10,2)	55 (% 14,1)
24 aylık OS oranı(95% CI)	92,3 (90,2, 94)	91 (87,7, 93,5)
Tehlike oranı (95% CI)¶	0,72 (0,51, 1,02)	

* Önceden belirlenmiş bir pCR nihai analizine dayalıdır (0,0028 anlamlılık düzeyine kıyasla)

† Nodal durum, tümör boyutu ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır

‡ Test için tek taraflı p Değeri. H0: % farkı = 0 ve H1: % farkı > 0

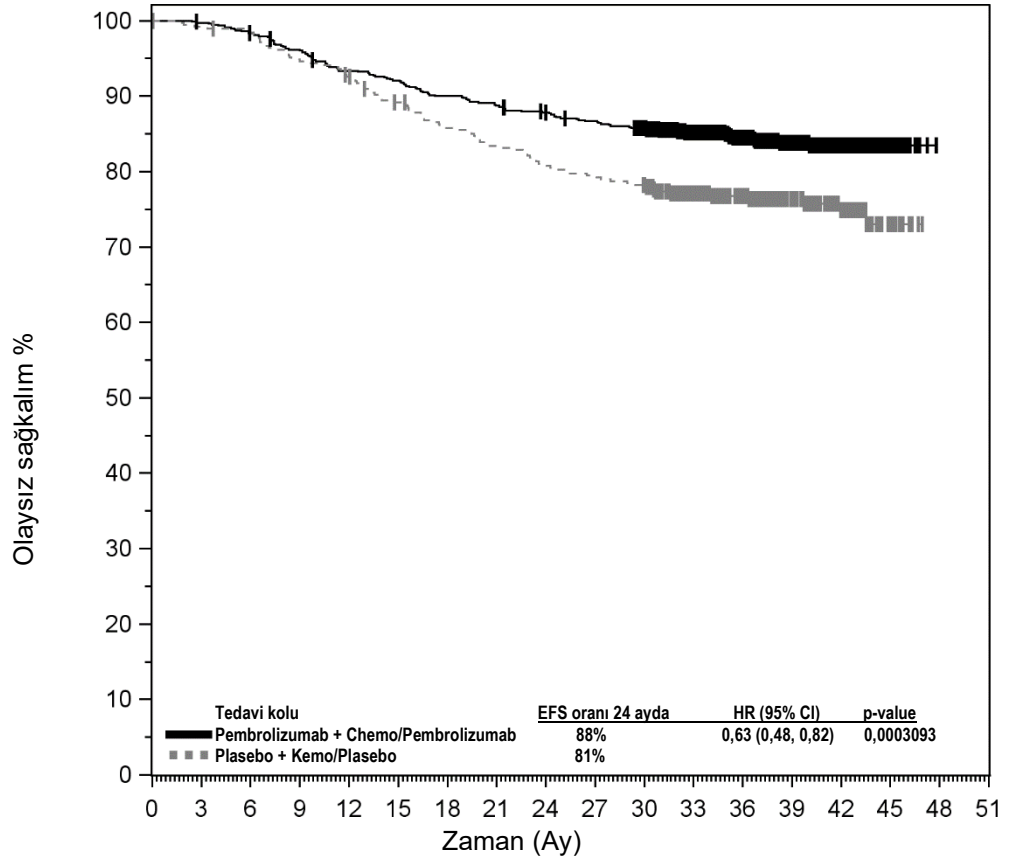
§ Önceden belirlenmiş bir EFS ara analizine dayalı (0,0052 anlamlılık düzeyine kıyasla)

¶ Efron'un bağ işleme yöntemiyle Cox regresyon modeline dayalı nodal durum, tümör boyutu ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan bir ortak değişken olarak tedavi

Tek taraflı p Nodal durumuna, tümör boyutuna ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan log rank testine dayalı değer

^p Ara analizde OS sonuçları istatistiksel anlamlılık için 0,00085861'in önceden belirlenmiş etkililik sınırını karşılayın.

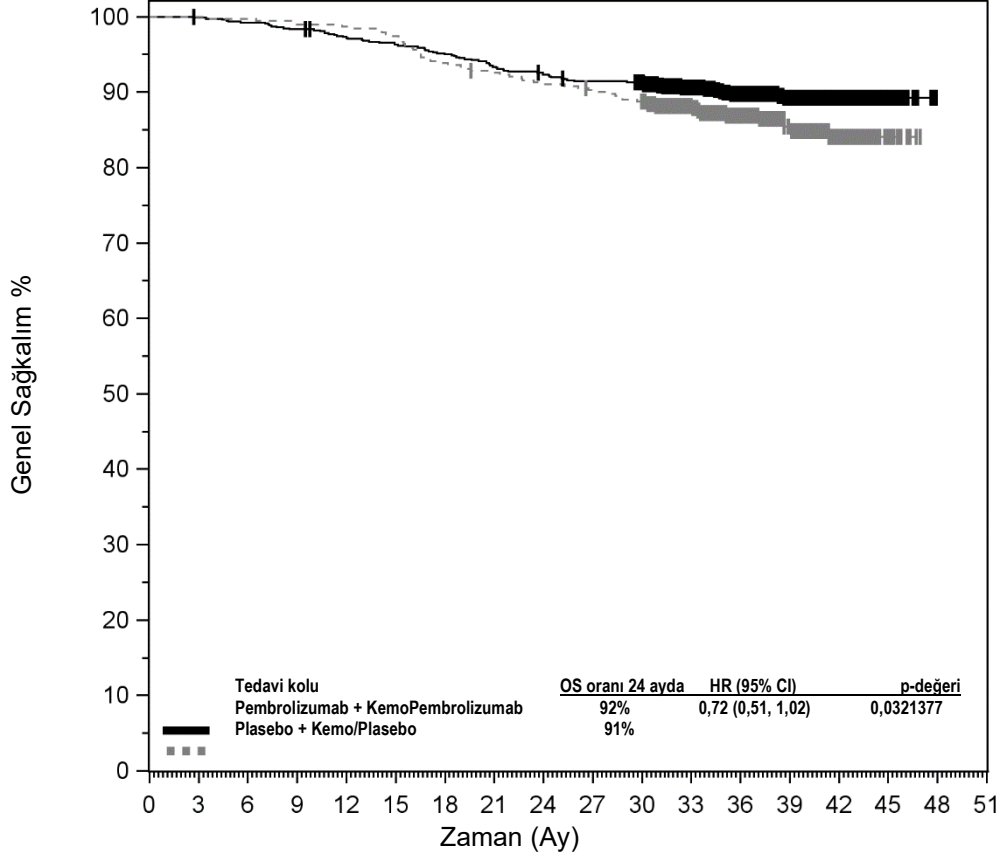
Şekil 24: KEYNOTE 522'de (tedavi amaçlı popülasyon) tedavi koluna göre olaysız sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



Riskli hasta sayısı

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

Şekil 25: KEYNOTE 522'de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli hasta sayısı

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

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) Olan Kanser

KEYTRUDA'nın etkililiği kontrollü olmayan, açık etiketli, çok kohortlu, çok merkezli, tek kollu 5 çalışmadan birine kaydedilen MSI-H veya dMMR görülen solid tümörlü hastalarda araştırılmıştır. Aktif otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar, 5 çalışmaya da alınmamıştır. Hastalar 3 haftada bir 200 mg KEYTRUDA ya da 2 haftada bir 10 mg/kg KEYTRUDA almıştır. Tedavi kabul edilemez toksisiteye veya semptomatik, hızlı ilerleyen, acil müdahale gerektiren veya performans durumunda bir düşüşle ortaya çıkan hastalık progresyonuna kadar devam etmiştir. KEYTRUDA ile maksimum 24 aylık tedavi uygulanmıştır. Bu 5 çalışmada anti-tümör aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla, ana etkililik sonuç ölçütleri, maksimum 10 hedef lezyonu ve organ başına maksimum 5 hedef lezyonu takip edecek şekilde modifiye edilmiş BICR tarafından RECIST v1.1'e göre değerlendirilen ORR ve DoR olmuştur.

Tablo 30: MSI-H Çalışmaları

Çalışma	Tasarım ve hasta popülasyonu	Hasta sayısı	MSI-H/dMMR Testi	Dozaj	Önceki tedavi
KEYNOTE-016 NCT01876511	• Prospektif, araştırmacı tarafından	28 CRC	Lokal PCR veya IHC	2 haftada bir 10 mg/kg	• CRC: ≥ 2 önceki rejim

	<ul style="list-style-type: none"> başlatılmış • 6 merkez • CRC ve diğer tümörlü hastalar 	30 non-CRC			<ul style="list-style-type: none"> • Non-CRC: ≥ 1 önceki rejim
KEYNOTE-164 NCT02460198	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektif uluslararası çok merkezli • CRC 	61	Lokal PCR veya IHC	3 haftada bir 200 mg	Önceden floroprimidin, oksaliptatin ve irinotekan +/- anti-VEGF/EGFR mAb
KEYNOTE-012 NCT01848834	<ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-pozitif gastrik, mesane ya da üçlü negatif meme kanserli retrospektif olarak tanımlanmış hastalar 	6	Santral PCR	2 haftada bir 10 mg/kg	≥ 1 önceki rejim
KEYNOTE-028 NCT02054806	<ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-pozitif özofageal, safra, meme, endometriyal karsinom veya CRC'li retrospektif olarak tanımlanmış hastalar 	5	Santral PCR	2 haftada bir 10 mg/kg	≥ 1 önceki rejim
KEYNOTE-158 NCT02628067	<ul style="list-style-type: none"> • MSI-H/dMMR non-CRC'li hastaların kaydedildiği prospektif, uluslararası çok merkezli çalışma • Spesifik nadir tümörler non-CRC kohortlarına kaydedilmiş retrospektif olarak tanımlanmış hastalar 	19	Lokal PCR veya IHC (nadir tümörlü non-CRC kohortundaki hastalar için santral PCR)	3 haftada bir 200 mg	≥ 1 önceki rejim
Toplam		149			

Bu 5 çalışmada MSI-H veya dMMR'li kanser izlenen toplam 149 hasta tanımlanmıştır. Bu 149 hasta arasında başlangıç karakteristikleri şu şekilde olmuştur: medyan yaş 55, %36'sı 65 yaş ve üzeri, %56'sı erkek, %77'si beyaz, %19'u Asya'lı ve %2'si siyah; ve %36'sı ECOG PS 0 ve %64'ü ECOG PS 1. Hastaların %98'inde metastatik hastalık ve %2'sinde lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen hastalık görülmüştür. Metastatik veya rezeke edilemeyen hastalık için önceki tedavilerin medyan sayısı 2 olarak saptanmıştır. Metastatik CRC'li hastaların %84'ü ve diğer solid tümörleri olan hastaların %53'ü önceden 2 veya daha fazla tedavi basamağı almıştır.

Hastaların çoğu için (135/149) MSI-H veya dMMR tümör durumunun tanımlanması, MSI-H durumu için yerel laboratuvarında geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri veya dMMR için immünohistokimya (IHC) testleri kullanılarak retrospektif olarak belirlenmiştir. 149 hastanın 14'ü, merkezi laboratuvar tarafından geliştirilen bir PCR testi kullanılarak toplam 415 hastadan alınan tümör örneklerinin test edilmesiyle retrospektif şekilde MSI-H olarak tanımlanmıştır. 47 hastada IHC kullanılarak dMMR kanser, 60 hastada PCR kullanılarak MSI-H kanser tanımlanmış olup, 42 hastada ise her iki test kullanılmıştır.

Etkililik sonuçları Tablo 31 ve 32'de özetlenmiştir.

Tablo 31 -MSI-HIGH/dMMR Kanserli Hastalar İçin Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA n=149
Objektif Yanıt Oranı	
OYO (% 95 CI)	% 39,6 (31,7; 47,9)
Tam yanıt oranı	% 7,4
Kısmi yanıt oranı	% 32,2
Yanıt Süresi	
Medyan yanıt süresi (ay) (aralık)	NR (1,6+, 22,7+)
Yanıt süresi \geq 6 ay olan hastaların %'si	% 78

NR: erişilmemiş

Tablo 32: Tümör Tipine Göre Yanıt

	N	Objektif Yanıt Oranı n (%)	% 95 CI	Yanıt Süresi Aralığı (Ay)
CRC	90	32 (% 36)	(% 26, % 46)	(1,6+, 22,7+)
CRC Olmayan	59	27 (% 46)	(% 33, % 59)	(1,9+, 22,1+)
Rahim kanseri	14	5 (% 36)	(% 13, % 65)	(4,2+, 17,3+)
Safra kesesi kanseri	11	3 (% 27)	(% 6, % 61)	(11,6+, 19,6+)
Mide ve MÖ bileşke kanseri	9	5 (% 56)	(% 21, % 86)	(5,8+, 22,1+)
Pankreas kanseri	6	5 (% 83)	(% 36, % 100)	(2,6+, 9,2+)
İnce bağırsak kanseri	8	3 (% 38)	(% 9, % 76)	(1,9+, 9,1+)
Meme kanseri	2		KY, KY	(7,6+, 15,9+)
Prostat kanseri	2		KY, SH	9,8+
Mesane kanseri	1		NE	
Yemek borusu kanseri	1		KY	18,2+
Sarkoma	1		PH	
Tiroid kanseri	1		NE	
Retroperitoneal adenokarsinoma	1		KY	7,5+
Küçük hücreli akciğer kanseri	1		TY	8,9+
Renal hücreli kanser	1		PH	

TY: Tam yanıt
KY: Kısmi yanıt
SH: Stabil hastalık
PH: Progresif hastalık
NE: Değerlendirilmemiş

Rahim ağzı kanseri

KEYNOTE 826: Dirençli, nükseden veya metastatik servikal kanserli hastalarda kombinasyon tedavisine ilişkin kontrollü çalışma

Pembrolizumabın paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin ile kombinasyonu halinde, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumabsız etkililiği, radyo duyarlılaştırıcı ajan olarak aynı anda kullanılmadığı sürece kemoterapi ile tedavi edilmemiş, dirençli, tekrarlayan veya birinci basamak metastatik serviks kanseri olan 617 hastada çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 826'da araştırılmıştır. Hastalar, tümör PD-L1 ekspresyon durumundan bağımsız olarak çalışmaya alınmıştır. Tedavideki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar uygun değildir. Randomizasyon, ilk tanıdaki metastatik duruma, araştırmacının bevasizumab kullanma kararına ve PD-L1 durumuna (CPS < 1 vs. CPS 1 ila < 10 vs. CPS ≥ 10) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar iki tedavi grubundan birine randomize edilmiştir (1:1):

- Tedavi Grubu 1: Pembrolizumab 200 mg artı kemoterapi bevacizumab ile birlikte veya bevacizumabsız
- Tedavi Grubu 2: Plasebo artı kemoterapi bevacizumab ile birlikte veya bevacizumabsız

Araştırmacı, randomizasyondan önce aşağıdaki dört tedavi rejiminden birini seçmiştir:

1. Paklitaksel 175 mg/m² + sisplatin 50 mg/m²
2. Paklitaksel 175 mg/m² + sisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin EAA 5 mg/mL/dk
4. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin EAA 5 mg/mL/dk + bevacizumab 15 mg/kg

Tüm çalışma ilaçları intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Tüm çalışma tedavileri, her 3 haftalık tedavi döngüsünün 1. gününde uygulanmıştır. Sisplatin, her 3 haftalık tedavi döngüsünün 2. gününde uygulanabilir. Bevasizumab kullanma seçeneği, randomizasyondan önce araştırmacı tarafından tercih edilmiştir. Pembrolizumab ile tedavi, RECIST v1.1 hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumabın uygulanmasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda, RECIST tanımlı hastalık progresyonunun ötesinde izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, 9. haftada ve ardından ilk yıl için her 9 haftada bir, ardından her 12 haftada bir yapılmıştır.

Kayıtlı 617 hastanın 548'inde (%89) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS ≥ 1 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardır. PD-L1 eksprese eden tümörleri olan bu 548 kayıtlı hasta arasında 273 hasta, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumabsız kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab'a randomize edilmiş ve 275 hasta, bevasizumab ile veya onuz kemoterapi ile kombinasyon halinde plaseboya randomize edilmiştir. Bu 548 hastanın temel özellikleri şunlardır: medyan yaş 51 (aralık: 22 ila 82), %16 65 yaş veya üzeri; %59 Beyaz, %18 Asyalı ve %1 Siyah; %37 Hispanik veya Latin; Sırasıyla %56 ve %43'lük 0 veya 1 ECOG performans durumu; %63'ü çalışma tedavisi olarak bevacizumab aldı; adenokarsinomlu %21 ve adenoskuamöz histolojili %5; uzak metastazı olan veya olmayan dirençli veya tekrarlayan hastalığı olan hastalar için, %39'u daha önce sadece kemoradyoterapi almış ve %17'si önceden kemoradyoterapi artı cerrahi almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından RECIST v1.1'e göre değerlendirildiği üzere OS ve PFS olmuştur. İkincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, RECIST v1.1'e göre ORR ve yanıt süresidir. Çalışma, genel popülasyonda önceden belirlenmiş bir ara analizde, bevasizumab ile birlikte veya onsu kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab'a randomize edilen hastalarda, bevasizumab ile veya onsu kemoterapi ile kombinasyon halinde plaseboya kıyasla, OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Medyan takip süresi 17,2 aydır (aralık: 0,3 ila 29,4 ay). Tablo 33, tümörleri CPS \geq 1 ile PD-L1 eksprese eden hastalar için KEYNOTE 826'da önceden belirlenmiş ara analize ait temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS için Kaplan Meier eğrileri, Şekil 26 ve 27'de gösterilmektedir.

Tablo 33: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS \geq 1) hastalar için KEYNOTE 826'daki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 200 mg 3 haftada bir Artı Kemoterapi* bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan n=273	Plasebo Artı Kemoterapi*, bevasizumablı veya bevasizumabsız n=275
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	118 (% 43)	154 (% 56)
Medyan, ay (95% CI)	NR (19,8, NR)	16,3 (14.5, 19.4)
Tehlike oranı [†] (95% CI)	0,64 (0,50, 0,81)	
p-Değeri [‡]	0,0001	
PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	157 (% 58)	198 (% 72)
Medyan, ay (95% CI)	10,4 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)
Tehlike oranı [†] (95% CI)	0,62 (0,5, 0,77)	
p-Değeri [§]	< 0,0001	
Objectif cevap oranı		
ORR [¶] % (95% CI)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Tam yanıt	%23	%13
Kısmi yanıt	%45	%37
Yanıt süresi		
Medyan, ay (aralık)	18 (1,3+, 24,2+)	10,4 (1,5+, 22+)
Süre \geq 12 ay sayısı ile % [#]	56	46

* Kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)

[†] Katmanlı Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Katmanlı log sıra testine dayalı (0,00549'luk bir alfa sınırına kıyasla)

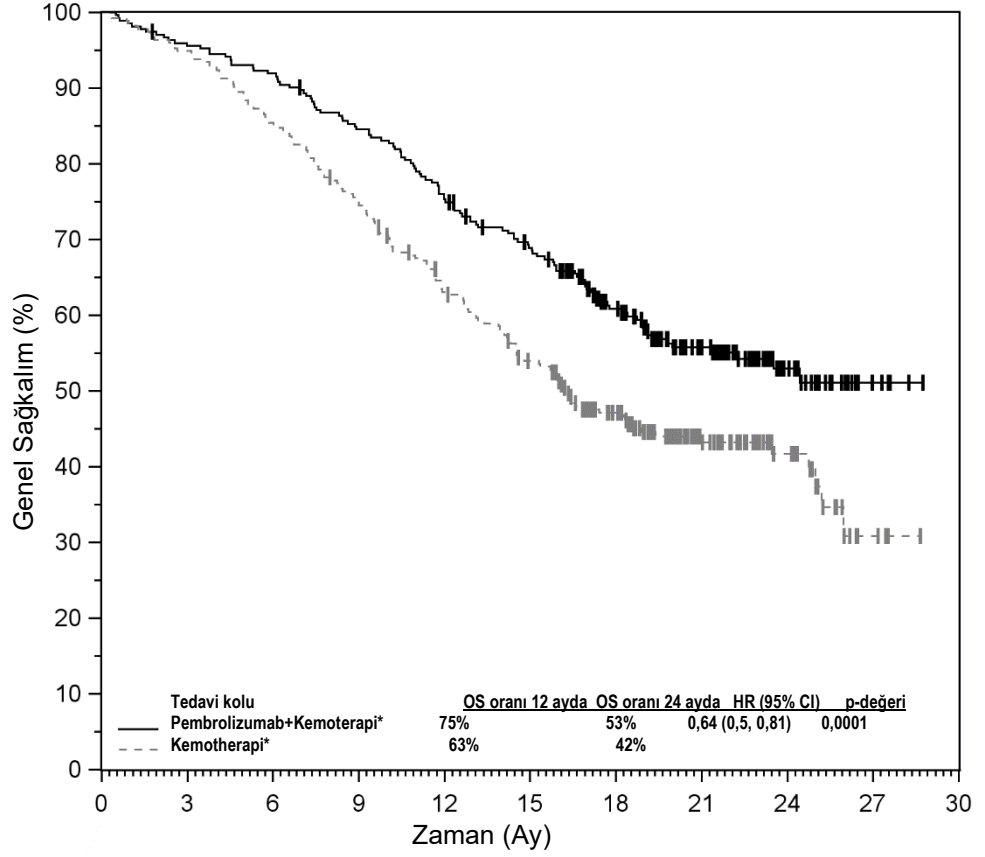
[§] Katmanlı log-sıra testine dayalı (0,00144 alfa sınırıyla karşılaştırıldığında)

[¶] Yanıt: Onaylanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[#] Kaplan Meier tahminine dayalı

NR = ulaşılmadı

Şekil 26: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS ≥ 1) KEYNOTE 826 hastalarında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

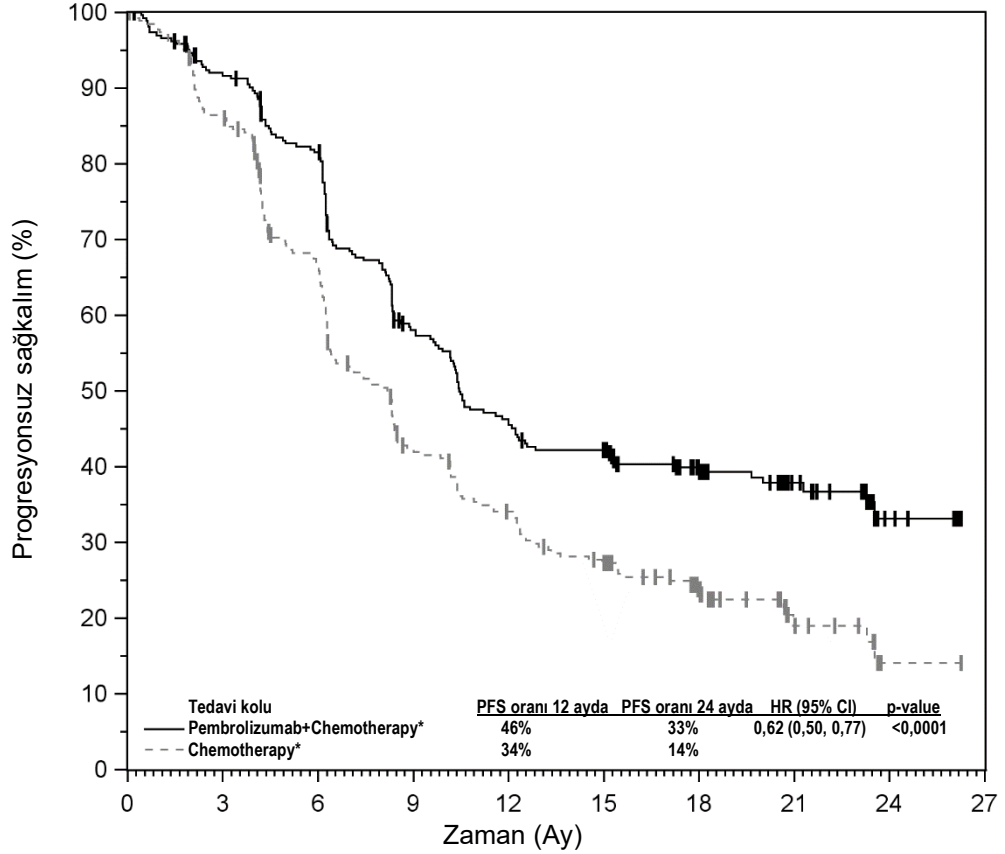


Riskli hasta sayısı

Pembrolizumab+Kemoterapi*	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Kemoterapi*	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

* Bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan uygulanan kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)

Şekil 27: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS ≥ 1) KEYNOTE 826 hastalarında tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Riskli hasta sayısı

Pembrolizumab+Chemotherapy*	273	238	208	143	112	101	66	34	10	0
Chemotherapy*	275	229	170	103	81	63	38	13	1	0

* Bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan uygulanan kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)

Yaşlı popülasyon

Pembrolizumab monoterapisi alan daha genç hastalara kıyasla ≥ 75 yaşındaki hastalarda güvenlik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir. ≥ 75 yaşındaki hastalardan alınan sınırlı güvenlik verilerine dayanarak, kemoterapi ile birlikte uygulandığında pembrolizumab, ≥ 75 yaşındaki hastalarda daha genç hastalara kıyasla daha az tolere edilebilirlik göstermiştir. ≥ 75 yaşındaki hastalarda etkililik verileri için lütfen her endikasyonun ilgili bölümüne bakın.

Pediyatrik popülasyon

KEYNOTE-051'de, ileri evre melanoma veya PD-L1 pozitif ileri evre, nükseden veya dirençli solid tümörleri veya lenfoması olan 161 pediyatrik hastaya (9 aylık ila 12 yaşından küçük 62 çocuk ve 12 ila 17 yaş arası 99 adolesan) 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab uygulanmıştır. Tüm hastalar medyan 4 doz pembrolizumab (aralık 1-35 doz) alırken, 138 hasta (%85,7) 2 veya daha fazla doz pembrolizumab almıştır. Katılımcılar, primer tanıya göre 28 tümör tipinde dahil edilmiştir. Histolojik olarak en sık görülen tümör tipleri cHL (%13,7), glioblastoma multiforme (%9,3), nöroblastom (%6,2), osteosarkom (%6,2) ve melanoma (%5,6) idi. 161 hastanın 137'si solid tümörlü, 22'si cHL ve 2'si diğer lenfomalarla kaydedildi. Solid tümörleri ve diğer lenfomaları olan hastalarda ORR %5,8 iken, hiçbir hastada tam yanıt yoktu ve 8 hastada (%5,8) kısmi yanıt vardı. cHL popülasyonunda (n=22), 11 ila 17 yaş arasındaki hastalarda temel karakteristikler şunlardır: Medyan yaş 15, %64'ü erkek, %68'i

beyaz, %77'sinde Lansky/Karnofsky ölçeği 90-100 ve %23'ünde 70-80. %86'sı daha önce iki veya daha fazla basamak tedavi almışken ve %64'ünde evre 3 veya daha yüksek hastalık izlenmekteydi. cHL'li bu pediatrik hastalarda, BICR tarafından IWG 2007 kriterlerine göre değerlendirilen ORR %54,5 olurken, 1 hastada (%4,5) tam yanıt ve 11 hastada (%50) kısmi yanıt gözlenmiştir. Lugano 2014 kriterlerine göre değerlendirilen ORR ise %63,6 olmuş, 4 hastada (%18,2) tam, 10 hastada (%45,5) kısmi yanıt saptanmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, cHL tedavisinde pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda pembrolizumab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pembrolizumabın farmakokinetik özellikleri 2 haftada bir 1-10 mg/kg arasında, 3 haftada bir 2 - 10 mg/kg arasında değişen dozlar veya 3 haftada bir 200 mg alan metastatik veya rezeke edilemeyen melanoma, KHDAK veya karsinomlu 2.993 hastada çalışılmıştır.

Emilim:

Pembrolizumab intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım:

Sınırlı ekstravasküler dağılımla uyumlu olarak, kararlı durumda pembrolizumabın dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 6,0 L; varyasyon katsayısı (CV): %20). Bir antikordan bekleneceği gibi, pembrolizumab plazma proteinlerine spesifik biçimde bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Pembrolizumab spesifik olmayan yollarla katabolize edilir, metabolizma pembrolizumabın klirensine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon:

Pembrolizumabın klirensi ilk doza kıyasla (252 mL/gün [CV%: %37]) kararlı durumda maksimal değişikliğe ulaştıktan sonra yaklaşık %23 oranında daha düşüktür (geometrik ortalama, 195 mL/gün [CV%: %40]), zaman içinde klirenste gözlenen bu azalma klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir. Terminal yarı ömrün geometrik ortalama değeri (CV%) kararlı durumda 22 gündür (%32).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Zirve konsantrasyon (C_{max}) veya zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen pembrolizumabın maruz kalımı etkililik açısından doz aralığında dozla orantılı şekilde artmıştır. 3 haftada bir uygulama rejimiyle tekrarlı dozlamadan sonra 16. haftada pembrolizumabın kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılmış ve sistemik birikim 2,1 kat olmuştur. Kararlı durumda medyan vadi konsantrasyonlar (C_{min}), 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda yaklaşık 22 mcg/mL ve 3 haftada bir 200 mg dozunda yaklaşık 29 mcg/mL bulunmuştur. 3 hafta boyunca kararlı durum konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi altındaki medyan alan, 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda 794 mcg gün/mL ve 3 haftada bir 200 mg dozunda 1,053 mcg gün/mL bulunmuştur.

cHL hastalarında her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab uygulamasını takiben, kararlı durumda gözlenen medyan C_{min} , aynı dozla tedavi edilen diğer tümör tiplerindekinden %40'a kadar daha yüksek olmuştur, ancak çukur konsantrasyonların aralığı benzer bulunmuştur.

cHL ve diğer tümör tipleri arasında medyan C_{maks} 'ta kayda değer bir fark saptanmamıştır. cHL ve diğer tümör tiplerindeki mevcut güvenilirlik verilerine dayanarak, bu farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Özel Popülasyonlar

Çeşitli eş değişkenlerin pembrolizumabın farmakokinetikleri üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Bu faktörler pembrolizumabın klirensi üzerinde klinik yönden önemli hiçbir etkiye yol açmamıştır; yaş (aralık: 15-94 yaş), cinsiyet, ırk, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği ve tümör yükü. Vücut ağırlığı ve klirens arasındaki ilişki, maruziyetin yeterli ve benzer kontrolünü sağlamak için sabit dozu veya vücut ağırlığına dayalı dozlamayı desteklemektedir. Pediatrik hastalarda (> 3 ila 17 yaş) her 3 haftada bir 2 mg / kg ağırlığa dayalı dozaj ile pembrolizumab maruziyeti, aynı dozdaki yetişkinlerinkine benzerdir.

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin pembrolizumabın klirensine etkisi, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığı popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klirensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin pembrolizumabın klirensine etkisi, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır) olan hastalar karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırılarak popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla karaciğer fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klirensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Pembrolizumabın güvenliliği makak maymunlarında yürütülen 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir; 1 aylık çalışmada maymunlara haftada bir kez 6, 40 veya 200 mg/kg intravenöz dozlar, 6 aylık çalışmada ise aynı dozlar iki haftada bir verilmiş ve dozajı 6 aylık tedavisiz dönem izlemiştir. Toksikolojik yönden anlamlı bulgular gözlenmemiş ve her iki çalışmada hiçbir advers etkinin gözlenmediği düzey (NOAEL) ≥ 200 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Bu doz insanlarda 10 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarıyla ulaşılan maruz kalımdan sırasıyla 19 kat ve 94 kat daha yüksek maruz kalımlara yol açmıştır. NOAEL dozuna maruz kalım ile insanlara uygulanan 200 mg dozunun ulaştığı maruz kalım arasında 74 kat fark vardır.

Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir. PD-1/PD-L1 yolağının gebelik döneminde fetusa toleransın sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalizasyonunun bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir.

Pembrolizumab ile hayvanlarda fertilité çalışmaları yürütülmemiştir. Maymunlarda 1 ay ve 6 ay süren tekrarlı dozlu toksikoloji çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde kaydadeğer etkiler saptanmamıştır, ancak bu çalışmalardaki hayvanların çoğu cinsel yönden olgun değildir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat-80
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen ürün dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 96 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 96 saatlik süre 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C - 8°C'de saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

KEYTRUDA 10 mL tip I renksiz cam flakon içerisinde 4 mL konsantre şeklinde sunulur, flakonda gri klorobutil tıpa ve alüminyum kapak ile birlikte lacivert renkte flip-off kapak mevcuttur, flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Her karton kutuda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyonun hazırlanması ve uygulanması

- Flakonu çalkalayınız.
- KEYTRUDA flakonunun oda sıcaklığına (25°C veya daha düşük) ulaşmasını bekleyiniz.
- Seyreltmeden önce sıvı flakon 24 saate kadar süreyle buzdolabı dışında saklanabilir (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta).
- Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol edilmelidir. Konsantre, renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan bir çözeltilidir. Partiküller gözlenirse flakonu atınız.

- Gereken hacimde (4 mL'ye (100 mg) kadar) konsantreyi çekiniz ve 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya 50 mg/mL (%5) glukoz içeren bir intravenöz torbasına aktararak son konsantrasyonu 1-10 mg/mL arasında değişen bir seyreltik solüsyon hazırlayınız. 4 mL konsantrenin çekilebilmesi için her flakonda fazladan 0,25 mL (flakon başına toplam miktar 4,25 mL) bulunur. Seyreltilen solüsyonu yavaşça alt-üst ederek karıştırınız.
- Mikrobiyolojik yönden ürün seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen solüsyon dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 96 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 96 saatlik süre 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.
- Seyreltilmiş çözeltilerde yarı saydam ila beyaz proteinasöz partiküller görülebilir. İnfüzyon çözeltilisini steril, pirojenik olmayan, proteinlere düşük oranda bağlanan 0,2-5 mikrometrelik bir hat içi ya da ilave filtre kullanarak 30 dakika süreyle intravenöz yolla uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka tıbbi ürünleri aynı anda uygulamayınız.
- KEYTRUDA tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2016/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi:17.06.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ