1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KEYTRUDA® 395 mg injekční roztok
KEYTRUDA® 790 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

KEYTRUDA 395 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička s 2,4 ml injekčního roztoku obsahuje 395 mg pembrolizumabu.

KEYTRUDA 790 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička se 4,8 ml injekčního roztoku obsahuje 790 mg pembrolizumabu.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 165 mg pembrolizumabu.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (*programmed cell death-1*) (izotyp IgG4/κ se stabilizující změnou sekvence v Fc oblasti) vytvářená technologií rekombinantní DNA v buňkách vaječníků čínského křečíka.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok, pH 5,3 – 5,9.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem.

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci (viz bod 5.1).

Nemalobuněčný karcinom plic (*non-small cell lung carcinoma* - NSCLC)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě indikován k léčbě resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy u dospělých (kritéria výběru viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny (kritéria výběru viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (*tumour proportion score* - TPS) ≥50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

Přípravek KEYTRUDA, v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou, je indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých.

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií.

Maligní mezoteliom pleury (MPM)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou indikován v první linii k léčbě dospělých s neresekovatelným jiným než epiteloidním maligním mezoteliomem pleury.

Klasický Hodgkinův lymfom (cHL)

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (*autologous stem cell transplant* - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby.

Uroteliální karcinom

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s enfortumabem vedotinem indikován jako neoadjuvantní léčba a poté po radikální cystektomii pokračující jako adjuvantní léčba k léčbě dospělých s resekovatelným karcinomem močového měchýře infiltrujícím svalovinu (*muscle invasive bladder cancer* - MIBC).

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s enfortumabem vedotinem indikován v první linii k léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých.

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu (viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (*combined positive score*, CPS) ≥ 10 (viz bod 5.1).

Skvamózní karcinom hlavy a krku (*head and neck squamous cell carcinoma* - HNSCC)

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k neoadjuvantní léčbě resekovatelného lokálně pokročilého skvamózního karcinomu hlavy a krku s následnou adjuvantní léčbou v kombinaci s radioterapií a se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní a poté v monoterapii u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1.

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 (viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 % a progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní (viz bod 5.1).

Renální karcinom (*renal cell carcinoma* - RCC)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s axitinibem indikován v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu u dospělých (viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s lenvatinibem indikován v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu u dospělých (viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí (kritéria výběru viz bod 5.1).

Nádory s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (*microsatellite instability-high*, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (*mismatch repair deficient*, dMMR)

Kolorektální karcinom (CRC)
Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován pro dospělé s MSI-H nebo dMMR kolorektálním karcinomem v následujících režimech:
- v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu;
- k léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího kolorektálního karcinomu po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu.

Nádory kromě kolorektálního karcinomu
Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:
- pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii;
- neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě.

Karcinom jícnu

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluorpyrimidinu indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 (viz bod 5.1).

Triple-negativní karcinom prsu (TNBC)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě indikován k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy (viz bod 5.1).

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií indikován k léčbě lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění (viz bod 5.1).

Endometriální karcinom (EC)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem indikován v první linii k léčbě primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii.

Karcinom děložního hrdla

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) indikován k léčbě lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu.

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu indikován k léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1.

Adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s trastuzumabem, fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1.

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 (viz bod 5.1).

Karcinom žlučových cest (*biliary tract carcinoma* - BTC)

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých.

Ovariální karcinom

Přípravek KEYTRUDA je v kombinaci s paklitaxelem, s bevacizumabem nebo bez něj, indikován k léčbě epiteliálního karcinomu vaječníku, vejcovodu nebo primárního karcinomu peritonea rezistentních k terapii na bázi platiny u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 a kteří byli léčeni jedním nebo dvěma předchozími systémovými terapeutickými režimy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a musí na ni dohlížet lékař specialista se zkušenostmi v onkologické léčbě.

Pacienti, kteří dostávají intravenózní pembrolizumab, mohou přejít na subkutánní pembrolizumab při další plánované dávce. Pacienti, kteří dostávají subkutánní pembrolizumab, mohou přejít na intravenózní pembrolizumab při další plánované dávce.

Testování PD-L1

Pokud je tak specifikováno v indikaci, má být výběr pacientů pro léčbu přípravkem KEYTRUDA na základě nádorové exprese PD-L1 potvrzen validovaným testem (viz body 4.1, 4.4, 4.8 a 5.1).

Testování na MSI/MMR

Pokud je to uvedeno v indikaci, výběr pacienta pro léčbu přípravkem KEYTRUDA na základě stavu nádoru MSI-H/dMMR má být potvrzen validovaným testem (viz body 4.1 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg s melanomem nebo cHL je buď:
- 395 mg každé 3 týdny podávaných jako subkutánní injekce po dobu 1 minuty nebo
- 790 mg každých 6 týdnů podávaných jako subkutánní injekce po dobu 2 minut.

Při použití v kombinaci si přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro souběžně podávané přípravky.

Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese onemocnění nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese onemocnění se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí.

K adjuvantní léčbě melanomu, NSCLC nebo RCC se přípravek KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku.

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě resekovatelného NSCLC mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií po 4 cykly v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 2 cykly v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do progrese onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo do nepřijatelné toxicity, následně přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii po 13 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo

po 7 cyklů v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do recidivy onemocnění, nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých dojde k progresi onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo k nepřijatelné toxicitě související s přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií, nemají dostávat přípravek KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii.

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě MIBC, u něhož je chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná, mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s enfortumabem vedotinem po 4 cykly v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 2 cykly v dávce 790 mg každých 6 týdnů nebo do progrese onemocnění, která vylučuje radikální cystektomii, nebo do nepřijatelné toxicity, následně přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v kombinaci s enfortumabem vedotinem po 13 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 7 cyklů v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do recidivy onemocnění, nebo nepřijatelné toxicity.

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě MIBC, u něhož není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná, mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s enfortumabem vedotinem po 3 cykly v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo do progrese onemocnění, která vylučuje radikální cystektomii, nebo do nepřijatelné toxicity, následně přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v kombinaci s enfortumabem vedotinem po 14 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 7 cyklů v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do recidivy onemocnění, nebo nepřijatelné toxicity.

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě resekovatelného lokálně pokročilého HNSCC mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v monoterapii po 2 cykly v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo 1 cyklem v dávce 790 mg, nebo do progrese onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo do nepřijatelné toxicity, následovaným přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v kombinaci s radioterapií se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní po 3 cykly v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 2 cykly v dávce 790 mg každých 6 týdnů, poté přípravkem KEYTRUDA v monoterapii po 12 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 6 cyklů v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do recidivy onemocnění, nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých dojde k progresi onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo k nepřijatelné toxicitě související s přípravkem KEYTRUDA v monoterapii v neoadjuvantním režimu, nemají dostávat přípravek KEYTRUDA v kombinaci s radioterapií se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní v adjuvantním režimu.

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě TNBC mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií po 8 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 4 cykly v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do progrese onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo do nepřijatelné toxicity, následně přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii po 9 cyklů v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo po 5 cyklů v dávce 790 mg každých 6 týdnů, nebo do recidivy onemocnění, nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých dojde k progresi onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, nebo k nepřijatelné toxicitě související s přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií, nemají dostávat přípravek KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii.

U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacientky léčeny přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Přípravek KEYTRUDA lze podávat buď v dávce 395 mg každé 3 týdny nebo v dávce 790 mg každých 6 týdnů až do progrese onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až po dobu 24 měsíců.

Odložení dávky nebo vysazení přípravku (viz také bod 4.4)
Nedoporučuje se žádné snížení dávky přípravku KEYTRUDA. Pro zvládnutí nežádoucích účinků má být léčba přípravkem KEYTRUDA dočasně vysazena nebo ukončena dle pokynů v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy léčby přípravkem KEYTRUDA

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	**Závažnost**	**Úprava léčby**
Pneumonitida	Stupeň 2	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 3 nebo 4, nebo recidivující stupeň 2	Trvale vysadit
Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3	Trvale vysadit
Nefritida	Stupeň 2 s kreatininem > 1,5 až ≤ 3násobek horní hranice normálu (ULN)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň ≥ 3 s kreatininem > 3násobku ULN	Trvale vysadit
Endokrinopatie	Adrenální insuficience stupně 2 a hypofyzitida	Dočasně vysadit, dokud nejsou kontrolovány pomocí hormonální substituce

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	**Závažnost**	**Úprava léčby**
	Adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 nebo symptomatická hypofyzitida Diabetes typu 1 spojený s hyperglykemií stupně ≥ 3 (glukóza > 250 mg/dl neboli > 13,9 mmol/l) nebo spojený s ketoacidózou Hypertyreóza stupně ≥ 3	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1* U pacientů s endokrinopatiemi stupně 3 nebo stupně 4, které se zlepšily na stupeň 2 nebo nižší a jsou kontrolovány pomocí hormonální substituce, pokud je indikována, je možno zvážit v případě potřeby pokračování podávání pembrolizumabu následně po postupném vysazení kortikosteroidů. Jinak má být léčba ukončena.
	Hypotyreóza	Hypotyreózu lze zvládnout substituční terapií bez přerušení léčby.
Hepatitida **POZNÁMKA:** u pacientů s renálním karcinomem léčených **pembrolizumabem v kombinaci s axitinibem** se zvýšenými jaterními enzymy, viz pokyny k dávkování pod touto tabulkou.	Stupeň 2 s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň ≥ 3 s AST nebo ALT > 5násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3násobek ULN	Trvale vysadit
	V případě jaterních metastáz s výchozí zvýšenou hodnotou AST nebo ALT stupně 2, hepatitida, kdy AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden	Trvale vysadit
Kožní reakce	Stupeň 3 nebo podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 4 nebo potvrzený SJS nebo TEN	Trvale vysadit

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	**Závažnost**	**Úprava léčby**
Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Podle závažnosti a typu reakce (stupeň 2 nebo stupeň 3)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Myokarditida stupně 3 nebo 4 Encefalitida stupně 3 nebo 4 Guillainův-Barrého syndrom stupně 3 nebo 4	Trvale vysadit
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3	Trvale vysadit
Syndrom překryvu myokarditidy, myozitidy a myastenie gravis†	Stupeň 2	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit
Reakce spojené s infuzí	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit

Poznámka: stupně toxicity jsou v souladu s *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version* 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Pokud se s léčbou související toxicita do 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nezlepší na stupeň 0 až 1 nebo pokud během 12 týdnů nelze dávkování kortikosteroidu snížit na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den, je nutno přípravek KEYTRUDA trvale vysadit.

† Projevující se jako překryv dvou nebo všech tří těchto onemocnění. Při posuzování doporučené úpravy léčby přípravkem KEYTRUDA je třeba zohlednit nejzávažnější stupeň dle CTCAE u jednotlivých příhod.

Bezpečnost opětovného zahájení léčby pembrolizumabem u pacientů, u nichž se objevila imunitně zprostředkovaná myokarditida, není známá.

Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 uvedeno jinak.

Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1.

Přípravek KEYTRUDA v kombinaci s axitinibem při renálním karcinomu
Ohledně dávkování axitinibu u pacientů s renálním karcinomem léčených přípravkem KEYTRUDA v kombinaci s axitinibem viz SmPC axitinibu. Pokud se používá v kombinaci s pembrolizumabem, lze v intervalech 6 týdnů nebo delších zvážit zvýšení dávky axitinibu nad počáteční 5mg dávku (viz bod 5.1).

Při zvýšení jaterních enzymů u pacientů s renálním karcinomem léčených přípravkem KEYTRUDA v kombinaci s axitinibem:

- pokud je ALT nebo AST ≥ 3násobek horního limitu normálu, ale < 10násobek horního limitu normálu bez současného celkového bilirubinu ≥ 2násobek horního limitu normálu, musí se jak přípravek KEYTRUDA, tak axitinib vysadit, dokud se tyto nežádoucí účinky neupraví na stupeň 0 až 1. Lze zvážit léčbu kortikosteroidy. Po zlepšení lze zvážit obnovené podání jednoho přípravku nebo sekvenční obnovené podání obou přípravků. Pokud se znovu podává axitinib, lze zvážit snížení dávky podle SmPC axitinibu.
- pokud je ALT nebo AST ≥ 10násobek horního limitu normálu nebo > 3násobek horního limitu normálu se současným celkovým bilirubinem ≥ 2násobek horního limitu normálu, musí se jak přípravek KEYTRUDA, tak axitinib vysadit trvale, přičemž lze zvážit léčbu kortikosteroidy.

Přípravek KEYTRUDA v kombinaci s lenvatinibem
Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje.

Pacientům léčeným přípravkem KEYTRUDA musí být poskytnuta karta pacienta a mají být informováni o rizicích přípravku KEYTRUDA (viz také příbalová informace).

Zvláštní populace
Starší osoby
U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.1).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná. Přípravek KEYTRUDA nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná. Přípravek KEYTRUDA nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku u pediatrických pacientů s výjimkou dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem nebo cHL nebyly stanoveny.

Doporučená dávka pro dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností 40 kg nebo nižší nebyla stanovena (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Aby se snížilo riziko chyb při podávání léků, je důležité zkontrolovat štítek na injekční lahvičce, aby bylo zajištěno, že je připravována a podávána pacientovi správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní) podle předpisu.

Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je určen výhradně k subkutánnímu podání. Nepodávejte přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku intravenózně.
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku nesmí být zaměňován za intravenózní pembrolizumab nebo jím nahrazován, protože mají odlišná doporučená dávkování a způsoby podání.
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je určen výhradně pro subkutánní injekci do stehna nebo břicha.

Před podáním vyjměte přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku z chladničky a nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu po dobu alespoň 30 minut. Pokyny k použití a zacházení s přípravkem KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku před podáním naleznete v bodě 6.6.
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku aplikujte do podkožní tkáně stehna nebo břicha, vyhněte se 5cm oblasti kolem pupku. Neaplikujte do kůže, která je poškozená, bolavá, pohmožděná, zjizvená, šupinatá nebo má červené skvrny. Pro následné injekce měňte místa aplikace.
Během léčby přípravkem KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku nepodávejte jiné léčivé přípravky určené pro subkutánní podání na stejné místo jako přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku.

Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s intravenózní chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první.

Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabu vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Vyhodnocení stavu PD-L1
Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku, aby se minimalizovalo riziko falešně negativních nebo falešně pozitivních stanovení.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky
U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních. Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které se vyskytly během léčby pembrolizumabem, byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly také po podání poslední dávky pembrolizumabu. Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky má být zajištěno odpovídající vyšetření, aby se etiologie potvrdila, nebo aby se vyloučily jiné příčiny. Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být pembrolizumab vysazen a podávány kortikosteroidy. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 má být zahájeno postupné vysazování kortikosteroidů a ve vysazování se má pokračovat nejméně 1 měsíc. Na základě omezených údajů z klinických studií u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nemohly být kontrolovány použitím kortikosteroidů, může být zváženo podávání jiných systémových imunosupresiv.

Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den.

Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s již existujícím autoimunitním onemocněním (*autoimmune disease,* AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již existujícího AID. Kromě toho byla častá vzplanutí základního AID, ale většina z nich byla mírná a zvládnutelná.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida
U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena pneumonitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiografickou zobrazovací metodou a mají být vyloučeny jiné příčiny. Při příhodách stupně ≥ 2 mají být podávány kortikosteroidy (zahajovací dávka 1 - 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu následovaná postupným vysazováním); při pneumonitidě stupně 2 má být pembrolizumab dočasně vysazen a při pneumonitidě stupně 3, stupně 4 nebo recidivující pneumonitidě stupně 2 má být pembrolizumab trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná kolitida
U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena kolitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky kolitidy a mají být vyloučeny jiné příčiny. Při příhodách stupně ≥ 2 mají být podávány kortikosteroidy (zahajovací dávka 1 - 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu následovaná postupným vysazováním); při kolitidě stupně 2 nebo stupně 3 má být pembrolizumab dočasně vysazen a při kolitidě stupně 4 nebo recidivujícího stupně 3 trvale vysazen (viz bod 4.2). Je nutno vzít v úvahu potenciální riziko vzniku gastrointestinální perforace.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida
U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena hepatitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány změny jaterních funkcí (na začátku léčby, pravidelně během léčby a dle klinického stavu) a příznaky hepatitidy a mají být vyloučeny jiné příčiny. Mají být podávány kortikosteroidy (zahajovací dávka 0,5 - 1 mg/kg/den (u příhod stupně 2) a 1 - 2 mg/kg/den (u příhod stupně ≥ 3) prednisonu nebo jeho ekvivalentu následovaná postupným vysazováním) a na základě závažnosti zvýšení jaterních enzymů má být pembrolizumab dočasně nebo trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná nefritida
U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena nefritida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány změny renální funkce a mají být vyloučeny jiné příčiny renální dysfunkce. U příhod stupně ≥ 2 mají být podávány kortikosteroidy (zahajovací dávka 1 - 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu následovaná postupným vysazováním) a na základě závažnosti zvýšení kreatininu má být pembrolizumab při nefritidě stupně 2 dočasně vysazen a při nefritidě stupně 3 nebo 4 trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkované endokrinopatie
Při léčbě pembrolizumabem byly pozorovány těžké endokrinopatie, včetně adrenální insuficience, hypofyzitidy, diabetu mellitu typu 1, diabetické ketoacidózy, hypotyreózy a hypertyreózy.

V případech imunitně zprostředkovaných endokrinopatií může být nezbytná dlouhodobá substituční hormonální léčba.

U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena adrenální insuficience (primární a sekundární). U pacientů léčených pembrolizumabem byla také hlášena hypofyzitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky adrenální insuficience a hypofyzitidy (včetně hypopituitarismu) a mají být vyloučeny jiné příčiny. K léčbě adrenální insuficience mají být podávány kortikosteroidy a další hormonální substituce podle klinické indikace. Při adrenální insuficienci stupně 2 nebo hypofyzitidě má být pembrolizumab dočasně vysazen, dokud příhoda nebude kontrolována pomocí hormonální substituce. Léčba pembrolizumabem má být dočasně vysazena nebo ukončena v případě adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 nebo symptomatické hypofyzitidy. Pokud je potřeba, o pokračování v léčbě pembrolizumabem lze uvažovat po postupném vysazení kortikosteroidů (viz bod 4.2). Je nezbytné monitorovat funkci hypofýzy a hladiny hormonů, aby byla zajištěna vhodná hormonální substituce.

U pacientů léčených pembrolizumabem byl hlášen diabetes mellitus typu 1, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8). U pacientů má být sledována hyperglykemie nebo jiné známky a příznaky diabetu. U diabetu typu 1 má být podáván inzulin a v případech diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně ≥3 nebo ketoacidózou má být pembrolizumab dočasně vysazen, dokud se metabolická situace nedostane pod kontrolu (viz bod 4.2).

U pacientů léčených pembrolizumabem byly hlášeny poruchy štítné žlázy, zahrnující hypotyreózu, hypertyreózu a tyroiditidu, které se mohou objevit kdykoli během léčby. Hypotyreóza je častěji hlášena u pacientů s HNSCC s předchozí radioterapeutickou léčbou. U pacientů mají být sledovány změny funkce štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a dle klinického stavu) a klinické známky a příznaky poruch štítné žlázy. Hypotyreózu lze zvládnout substituční terapií bez přerušení léčby a bez kortikosteroidů. Hypertyreózu lze zvládnout symptomaticky. Při hypertyreóze stupně ≥ 3 má být pembrolizumab dočasně vysazen, dokud nebude znovu dosaženo stupně ≤ 1. Je nezbytné monitorovat funkci štítné žlázy a hladiny hormonů, aby byla zajištěna vhodná hormonální substituce.

U pacientů s endokrinopatiemi stupně 3 nebo stupně 4, které se zlepšily na stupeň 2 nebo nižší a které jsou kontrolovány hormonální substitucí, pokud je indikována, lze v případě potřeby zvážit pokračování v léčbě pembrolizumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Jinak má být léčba ukončena (viz body 4.2 a 4.8).

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky
U pacientů léčených pembrolizumabem byly hlášeny závažné imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Pacienty je nutno sledovat s ohledem na závažné kožní reakce, přičemž je nutno vyloučit jiné příčiny. Na základě závažnosti nežádoucích účinků se pembrolizumab musí dočasně vysadit u kožních nežádoucích účinků stupně 3, dokud nedojde k jejich zlepšení na stupeň ≤ 1, nebo trvale vysadit u kožních nežádoucích účinků stupně 4, a musí se podat kortikosteroidy (viz bod 4.2).

U pacientů léčených pembrolizumabem byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.8). Při podezření na SJS nebo TEN se pembrolizumab musí vysadit a pacient se musí odeslat k vyšetření a léčbě na specializované oddělení. Pokud se SJS nebo TEN potvrdí, musí se pembrolizumab trvale vysadit (viz bod 4.2).

Při zvažování použití pembrolizumabu u pacientů, u nichž se v minulosti při léčbě jinými imunostimulačními cytostatiky vyskytly závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky, je nutná opatrnost.

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky
V klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující klinicky významné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: uveitida, artritida, myozitida, myokarditida, pankreatitida, Guillainův-Barrého syndrom, myastenický syndrom, hemolytická anémie, sarkoidóza, encefalitida, myelitida, vaskulitida, sklerozující cholangitida, gastritida, neinfekční cystitida,

hypoparatyreóza, perikarditida a syndrom překryvu myokarditidy, myozitidy a myastenie gravis (viz body 4.2 a 4.8).

Na základě závažnosti a typu nežádoucího účinku má být pembrolizumab vysazen při výskytu nežádoucích účinků stupně 2 nebo 3 a mají být podány kortikosteroidy.

Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den.

Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4.

V případě výskytu myokarditidy, encefalitidy nebo Guillainova-Barrého syndromu stupně 3 nebo 4 má být pembrolizumab trvale vysazen (viz body 4.2 a 4.8).

Nežádoucí účinky spojené s transplantací

Rejekce transplantátu solidního orgánu
U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla po uvedení přípravku na trh hlášena rejekce transplantátu solidního orgánu. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby pembrolizumabem oproti riziku možné orgánové rejekce.

Komplikace alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplant, HSCT)

Alogenní HSCT po léčbě pembrolizumabem
U pacientů s cHL, podstupujících alogenní HSCT po předchozí léčbě pembrolizumabem, byly pozorovány případy reakce štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host-disease*, GVHD) a jaterní venookluzivní choroby (*veno-occlusive disease*, VOD). Dokud nebudou k dispozici další údaje, je třeba důkladně zvážit přínos HSCT a možného zvýšení rizika potransplantačních komplikací (viz bod 4.8).

Alogenní HSCT před léčbou pembrolizumabem
U pacientů, kteří podstoupili alogenní HSCT, byla pozorována po léčbě pembrolizumabem akutní GVHD včetně fatálních případů. U pacientů s anamnézou GVHD po transplantaci může být zvýšené riziko GVHD po léčbě pembrolizumabem. U pacientů s anamnézou alogenní HSCT je nutné zvážit přínos léčby pembrolizumabem oproti riziku možné GVHD.

Reakce spojené s infuzí
U pacientů léčených pembrolizumabem byly hlášeny těžké reakce spojené s infuzí, včetně hypersenzitivity a anafylaxe (viz bod 4.8). Při reakcích spojených s infuzí stupně 3 nebo 4 má být

injekce ukončena a pembrolizumab trvale vysazen (viz bod 4.2). Pacienti s reakcemi spojenými s infuzí stupně 1 nebo 2 mohou pod pečlivým dohledem pembrolizumab nadále používat; lze uvažovat o premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Použití pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií
Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika (viz bod 5.1).

Opatření specifická podle onemocnění

Použití pembrolizumabu u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu
Před zahájením léčby pacientů s horšími prognostickými charakteristikami a/nebo s agresivním onemocněním lékaři mají vzít v úvahu možný opožděný nástup účinku léčby pembrolizumabem. U uroteliálního karcinomu byl pozorován vyšší počet úmrtí v průběhu prvních 2 měsíců léčby pembrolizumabem v porovnání s chemoterapií (viz bod 5.1). Faktory spojené s časnými úmrtími byly rychle progredující nemoc při předchozí léčbě platinou a jaterní metastázy.

Použití pembrolizumabu u pacientů s uroteliálním karcinomem, u nichž se léčba založená na chemoterapii cisplatinou nepovažuje za vhodnou a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s CPS ≥ 10
Výchozí a prognostické charakteristiky nemoci v hodnocené populaci studie KEYNOTE-052 zahrnovaly podíl pacientů, u kterých byla vhodná kombinace založená na karboplatině a u kterých byl přínos léčby hodnocen v komparativní studii (KEYNOTE-361). Ve studii KEYNOTE-361 byl pozorován vyšší počet úmrtí během 6 měsíců od zahájení léčby, následovaný přínosem z hlediska dlouhodobého přežití u pembrolizumabu v monoterapii ve srovnání s chemoterapií (viz bod 5.1). Nebylo možné identifikovat žádné specifické faktory spojené s časným úmrtím. Lékaři mají vzít v úvahu opožděný nástup efektu pembrolizumabu před zahájením léčby pacientů s uroteliálním karcinomem, u kterých je považována za vhodnou kombinovaná chemoterapie obsahující karboplatinu. Studie KEYNOTE-052 rovněž zahrnovala pacienty, u kterých byla vhodná monochemoterapie a pro které nejsou k dispozici žádné randomizované údaje. Navíc, pro křehké pacienty (např. výkonnostní stav 3 dle ECOG), u kterých není léčba chemoterapií vhodná, nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti. Vzhledem k absenci těchto údajů se u této populace musí pembrolizumab používat opatrně po pečlivém individuálním zvážení potenciálních rizik-přínosů.

Použití pembrolizumabu v prvoliniové léčbě pacientů s NSCLC
Obecně platí, že pozorovaná frekvence nežádoucích účinků při kombinované terapii pembrolizumabem je vyšší než při léčbě pembrolizumabem v monoterapii nebo při léčbě chemoterapií samotnou, což odráží vlivy obou těchto složek (viz body 4.2 a 4.8). Přímé srovnání pembrolizumabu při použití v kombinaci s chemoterapií s pembrolizumabem v monoterapii není k dispozici.

Před zahájením léčby dosud neléčených pacientů s NSCLC, jejichž nádory exprimují PD-L1, mají lékaři zvážit poměr přínosů/rizik dostupných léčebných možností (pembrolizumab v monoterapii nebo pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií).

Ve studii KEYNOTE-042 byl pozorován vyšší počet úmrtí během 4 měsíců po zahájení léčby následovaný přínosem dlouhodobého přežití při použití pembrolizumabu v monoterapii v porovnání s chemoterapií (viz bod 5.1).

Použití pembrolizumabu v prvoliniové léčbě pacientů s HNSCC
Celkově je zaznamenána vyšší frekvence nežádoucích účinků u kombinované terapie pembrolizumabem než u pembrolizumabu v monoterapii nebo při chemoterapii samotné, což odráží příspěvky každé z těchto složek (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby pacientů s HNSCC, jejichž nádor exprimuje PD-L1, mají lékaři zvážit poměr přínosů a rizik dostupných léčebných možností (pembrolizumab v monoterapii nebo pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií) (viz bod 5.1).

Použití pembrolizumabu k léčbě pacientek s pokročilým nebo recidivujícím MSI-H nebo dMMR endometriálním karcinomem
Přímé srovnání pembrolizumabu podávaného v kombinaci s lenvatinibem s pembrolizumabem v monoterapii není k dispozici. Před zahájením léčby pacientek s pokročilým nebo recidivujícím MSI-H nebo dMMR endometriálním karcinomem mají lékaři zvážit poměr přínosů a rizik dostupných léčebných možností (pembrolizumab v monoterapii nebo pembrolizumab v kombinaci s lenvatinibem).

Použití pembrolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s melanomem
Byl pozorován trend zvýšené frekvence těžkých a závažných nežádoucích účinků u pacientů ve věku ≥ 75 let. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 75 let, u kterých je melanom léčen adjuvantní léčbou, jsou omezené.

Použití pembrolizumabu v kombinaci s axitinibem v první linii léčby pacientů s renálním karcinomem
Pokud se pembrolizumab podává s axitinibem, byly u pacientů s pokročilým renálním karcinomem hlášeny vyšší než předpokládané frekvence zvýšení hladin ALT a AST stupně 3 a 4 (viz bod 4.8). Jaterní enzymy je nutno sledovat před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu. Lze zvážit častější sledování jaterních enzymů než při podávání těchto přípravků v monoterapii. Je nutno dodržovat lékařské pokyny pro oba přípravky (viz bod 4.2 a SmPC axitinibu).

Použití pembrolizumabu v první linii léčby u pacientů s MSI-H/dMMR kolorektálním karcinomem
Ve studii KEYNOTE-177 byla vyšší míra rizika pro příhody celkového přežití při použití pembrolizumabu ve srovnání s chemoterapií během prvních 4 měsíců od zahájení léčby, následována přínosem z hlediska dlouhodobého přežití při použití pembrolizumabu (viz bod 5.1).

Použití pembrolizumabu v první linii léčby u pacientů s BTC
Cholangitida a infekce žlučových cest nejsou u pacientů s BTC neobvyklé. Příhody cholangitidy byly hlášeny ve studii KEYNOTE-966 v obou léčebných skupinách (11,2 % [n=59] účastníků v rameni s pembrolizumabem plus chemoterapií a 10,3 % [n=55] účastníků v rameni s placebem plus chemoterapií). Pacienti s biliárními stenty a drény (n=74) ve studii KEYNOTE-966 měli zvýšené riziko cholangitidy a infekcí žlučových cest (39,4 % [n=13] účastníků v rameni s pembrolizumabem plus chemoterapií vs. 29,3 % [n=12] účastníků v rameni s placebem plus chemoterapií). Pacienti s BTC (zejména pacienti s biliárními stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně i poté pečlivě sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest.

Pacienti vyloučení z klinických studií
Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti s následujícími stavy: aktivní metastázy v CNS; ECOG skóre fyzické aktivity ≥ 2 (s výjimkou uroteliálního karcinomu a renálního karcinomu); infekce HIV, virem hepatitidy B nebo hepatitidy C (s výjimkou karcinomu žlučových cest); aktivní systémové autoimunitní onemocnění; intersticiální plicní proces; prodělaná pneumonitida vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy; těžká hypersenzitivita na jinou monoklonální protilátku v anamnéze; užívání imunosupresivní léčby a závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky po léčbě ipilimumabem v anamnéze, definované jako jakákoli toxicita stupně 4 nebo toxicita stupně 3 vyžadující léčbu kortikosteroidy (> 10 mg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu) po dobu delší než 12 týdnů. Pacienti s aktivními infekcemi byli z klinických studií vyloučeni a předtím, než začali užívat pembrolizumab, se požadovalo, aby jejich infekce byla vyléčena. Pacienti s aktivními infekcemi vyskytujícími se během léčby pembrolizumabem byli příslušně léčeni. Pacienti s klinicky významnými renálními (kreatinin > 1,5 x ULN) nebo jaterními (bilirubin > 1,5 x ULN, ALT, AST > 2,5 x ULN při absenci jaterních metastáz) abnormalitami při zařazování do studie byli vyloučeni z klinických studií, proto jsou informace o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin a středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater omezeny.

O bezpečnosti a účinnosti přípravku KEYTRUDA u pacientů s očním melanomem jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.1).

U těchto pacientů lze pembrolizumab používat po pečlivém zvážení potenciálního zvýšeného rizika a za vhodné léčebné strategie.

Pomocné látky se známým účinkem
Polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jednom ml roztoku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sodík
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Karta pacienta
Každý, kdo předepisuje přípravek KEYTRUDA, musí být seznámen s informací pro lékaře a léčebnými postupy. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem KEYTRUDA. Pacientovi bude s každým receptem poskytnuta karta pacienta.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S pembrolizumabem nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Jelikož se pembrolizumab odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají.

Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Při současném podávání pembrolizumabu s chemoterapií mohou být kortikosteroidy také použity jako premedikace za účelem antiemetické profylaxe a/nebo zmírnění nežádoucích účinků spojených s chemoterapií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby pembrolizumabem a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství
Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s pembrolizumabem provedeny; nicméně na modelech březích myší bylo prokázáno, že blokáda signálu zprostředkovaného receptorem PD-L1 narušuje toleranci vůči plodu a vede ke zvýšeným ztrátám plodů (viz bod 5.3). Tyto výsledky naznačují potenciální riziko, že by podávání pembrolizumabu během těhotenství mohlo způsobit poškození plodu, včetně zvýšeného výskytu potratu nebo porodu mrtvého plodu. Je známo, že lidské imunoglobuliny G4 (IgG4) prostupují placentární bariérou; proto má pembrolizumab, který je IgG4, potenciál k tomu, aby byl přenesen z matky do vyvíjejícího se plodu. Pembrolizumab se v těhotenství nemá používat, ledaže by klinický stav ženy léčbu pembrolizumabem vyžadoval.

Kojení
Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož je ale známo, že protilátky mohou být vylučovány do lidského mateřského mléka, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos léčby pembrolizumabem pro ženu.

Fertilita
O možném vlivu pembrolizumabu na fertilitu nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Na základě jednoměsíční a šestiměsíční studie toxicity po opakovaných dávkách u opic nebyly zjištěny žádné pozorovatelné účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pembrolizumab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byly u některých pacientů hlášeny závrať a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Pembrolizumab je nejčastěji spojován s imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně těžkých reakcí, byla vyřešena po zahájení příslušné léčby nebo vysazení pembrolizumabu (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže). Frekvence uvedené dále a v tabulce 2 jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na to, jak zkoušející hodnotil příčinnou souvislost.

Subkutánní léková forma
Bezpečnostní profil přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny (hodnoceno u 126 pacientů léčených intravenózní lékovou formou a 251 pacientů léčených subkutánní lékovou formou) byl celkově konzistentní se známým bezpečnostním profilem intravenózního pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií, s dalším nežádoucím účinkem reakcí v místě injekce (2,4 % v rameni se subkutánním pembrolizumabem), které byly všechny stupně 1.

Pembrolizumab v monoterapii (viz bod 4.2)
Bezpečnost intravenózního pembrolizumabu v monoterapii byla v klinických studiích hodnocena u 7 631 pacientů napříč typy nádorů a ve čtyřech dávkách (2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw – *bodyweight*) každé 3 týdny, 200 mg každé 3 týdny nebo 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny). U této populace pacientů byl medián doby sledování 8,5 měsíce (rozmezí: 1 den až 39 měsíců), přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky pembrolizumabu byly únava (31 %), průjem (22 %) a nauzea (20 %). Většina nežádoucích účinků hlášených při monoterapii byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky spojené s infuzí (viz bod 4.4). Incidence imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků byly 37 % pro všechny stupně a 9 % pro stupeň 3-5 u pembrolizumabu v monoterapii v adjuvantní léčbě a 25 % pro všechny stupně a 6 % pro stupeň 3-5 u metastazujícího onemocnění. Při adjuvantní léčbě nebyly identifikovány žádné nové imunitně zprostředkované nežádoucí účinky.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií, radioterapií (RT) nebo chemoradioterapií (CRT) (viz bod 4.2)
Pokud se pembrolizumab podává v kombinaci, přečtěte si před zahájením léčby SmPC příslušných složek kombinované terapie.

Bezpečnost intravenózního pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií, RT nebo CRT byla hodnocena v klinických studiích napříč typy nádorů u 7 015 pacientů léčených 200 mg, 2 mg/kg bw nebo 10 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týdny nebo 400 mg pembrolizumabu každých 6 týdnů. U této populace pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky anémie (51 %), nauzea (50 %), únava (36 %), průjem (35 %), zácpa (32 %), zvracení (27 %) a snížení chuti k jídlu (26 %). Incidence nežádoucích účinků stupně 3 až 5 u pacientů s NSCLC byly 69 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 61 % u chemoterapie samotné, u pacientů s HNSCC byly 80 % u pembrolizumabu v kombinované terapii (chemoterapie nebo RT s chemoterapií nebo bez ní) a 79 % u chemoterapie plus cetuximab nebo RT s chemoterapií nebo bez ní, u pacientů s karcinomem jícnu byly 86 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 83 % u chemoterapie samotné, u pacientů s TNBC byly 80 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 77 % u chemoterapie samotné, u pacientek s karcinomem děložního hrdla byly 77 % u pembrolizumabu v kombinované terapii (chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj nebo v kombinaci s CRT) a 71 % u chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj nebo u CRT samotné, u pacientů s karcinomem žaludku byly 74 % u pembrolizumabu v kombinované terapii (chemoterapie s trastuzumabem nebo bez něj) a 68 % u chemoterapie s trastuzumabem nebo bez něj, u pacientů s karcinomem žlučových cest byly 85 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 84 % u chemoterapie samotné, u pacientek s EC byly 59 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 46 % u chemoterapie samotné, u pacientů s maligním mezoteliomem pleury byly 44 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 30 % u chemoterapie samotné a u pacientek s ovariálním karcinomem byly 83 % u pembrolizumabu v kombinované terapii (chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj) a 71 % u chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj.

Pembrolizumab v kombinaci s inhibitorem tyrosinkinázy (TKI) (viz bod 4.2)
Pokud se pembrolizumab podává v kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem, přečtěte si před zahájením léčby SmPC axitinibu nebo lenvatinibu. Další informace o bezpečnosti lenvatinibu při pokročilém RCC naleznete v SmPC přípravku Kisplyx a při pokročilém EC v SmPC přípravku Lenvima. Další informace o bezpečnosti axitinibu s ohledem na zvýšené jaterní enzymy naleznete také v bodě 4.4.

Bezpečnost intravenózního pembrolizumabu v kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem při pokročilém RCC a v kombinaci s lenvatinibem při pokročilém EC byly hodnoceny v příslušných klinických studiích u celkem 1 456 pacientů s pokročilým RCC nebo pokročilým EC léčených 200 mg pembrolizumabu každé 3 týdny buď s axitinibem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo lenvatinibem v dávce 20 mg jednou denně. U těchto populací pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem (58 %), hypertenze (54 %), hypotyreóza (46 %), únava (41 %), snížení chuti k jídlu (40 %), nauzea (40 %), artralgie (30 %), zvracení (28 %), snížení tělesné hmotnosti (28 %), dysfonie (28 %), bolest břicha (28 %), proteinurie (27 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (26 %), vyrážka (26 %), stomatitida (25 %), zácpa (25 %), muskuloskeletální bolest (23 %), bolest hlavy (23 %) a kašel (21 %). Nežádoucí účinky stupně 3 až 5 se u pacientů s RCC vyskytly u 80 % při léčbě pembrolizumabem v kombinaci buď s axitinibem nebo lenvatinibem a u 71 % při léčbě samotným sunitinibem. U pacientek s EC se nežádoucí účinky stupně 3 až 5

vyskytly u 89 % při léčbě pembrolizumabem v kombinaci s lenvatinibem a u 73 % při samotné chemoterapii.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pembrolizumabu pozorované v klinických studiích intravenózního pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, RT nebo CRT nebo jinými protinádorovými léčivy nebo hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 2. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti. Nežádoucí účinky, o nichž je známo, že se vyskytují při podávání samotného pembrolizumabu nebo jednotlivých složek kombinované terapie podávaných samostatně, se mohou objevit během léčby těmito léčivými přípravky v kombinaci, i když tyto nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích kombinované terapie hlášeny.
Ohledně dalších informacích o bezpečnosti při podávání pembrolizumabu v kombinaci si přečtěte SmPC příslušných složek kombinované terapie.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených pembrolizumabem†

Kategorie dle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence	**Monoterapie**	**V kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo chemoradioterapií**	**V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem**
Infekce a infestace			
Velmi časté			infekce močových cest
Časté	pneumonie	pneumonie	pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	anémie	anémie, neutropenie, trombocytopenie	anémie
Časté	trombocytopenie, neutropenie, lymfopenie	febrilní neutropenie, leukopenie, lymfopenie	neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie
Méně časté	leukopenie, imunitní trombocytopenie, eozinofilie	hemolytická anémie*, eozinofilie	eozinofilie
Vzácné	hemolytická anémie*, hemofagocytující lymfohistiocytóza, čistá erytroidní aplazie	imunitní trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			
Časté	reakce spojená s infuzí*	reakce spojená s infuzí*	reakce spojená s infuzí*
Méně časté	sarkoidóza*		

Kategorie dle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence	**Monoterapie**	**V kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo chemoradioterapií**	**V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem**
Vzácné		sarkoidóza	
Není známo	rejekce transplantovaného solidního orgánu		
Endokrinní poruchy			
Velmi časté	hypotyreóza*	hypotyreóza*	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza	adrenální insuficience*, hypertyreóza*, tyroiditida*	adrenální insuficience*, hypertyreóza, tyroiditida*
Méně časté	adrenální insuficience*, hypofyzitida*, tyroiditida*	hypofyzitida*	hypofyzitida*
Vzácné	hypoparatyreóza	hypoparatyreóza	hypoparatyreóza
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	snížení chuti k jídlu	hypokalemie, snížení chuti k jídlu	snížení chuti k jídlu
Časté	hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie	hyponatremie, hypokalcemie	hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie
Méně časté	diabetes mellitus typu 1*	diabetes mellitus typu 1*	diabetes mellitus typu 1*
Psychiatrické poruchy			
Velmi časté		insomnie	
Časté	insomnie		insomnie
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	bolest hlavy	periferní neuropatie, bolest hlavy	bolest hlavy, dysgeuzie
Časté	závrať, periferní neuropatie, letargie, dysgeuzie	závrať, dysgeuzie	závrať, periferní neuropatie, letargie
Méně časté	myastenický syndrom*¶, epilepsie	encefalitida*, letargie	myastenický syndrom*¶, encefalitida*
Vzácné	Guillainův-Barrého syndrom*, encefalitida*, myelitida*, optická neuritida, meningitida (aseptická)*	myastenický syndrom*¶, Guillainův-Barrého syndrom*, myelitida, optická neuritida, epilepsie, meningitida (aseptická)	optická neuritida

Kategorie dle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence	**Monoterapie**	**V kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo chemoradioterapií**	**V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem**
Poruchy oka			
Časté	suché oko	suché oko	suché oko
Méně časté	uveitida*	uveitida*	uveitida*
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom		Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom
Srdeční poruchy			
Časté	srdeční arytmie‡ (včetně fibrilace síní)	srdeční arytmie‡ (včetně fibrilace síní)	srdeční arytmie‡ (včetně fibrilace síní)
Méně časté	myokarditida¶, perikarditida*, perikardiální výpotek	myokarditida*¶, perikarditida*, perikardiální výpotek	myokarditida¶, perikardiální výpotek
Cévní poruchy			
Velmi časté			hypertenze
Časté	hypertenze	hypertenze	
Méně časté		vaskulitida*	vaskulitida*
Vzácné	vaskulitida*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	dyspnoe, kašel	dyspnoe, kašel	dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida*	pneumonitida*	pneumonitida*
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	průjem, bolest břicha*, nauzea, zvracení, zácpa	průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha*, zácpa	průjem, bolest břicha*, nauzea, zvracení, zácpa
Časté	kolitida*, suchá ústa	kolitida*, gastritida*, suchá ústa	kolitida*, pankreatitida*, gastritida*, suchá ústa
Méně časté	pankreatitida*, gastritida*, gastrointestinální ulcerace*	pankreatitida*, gastrointestinální ulcerace*	gastrointestinální ulcerace*
Vzácné	exokrinní pankreatická insuficience, perforace tenkého střeva, celiakie	exokrinní pankreatická insuficience, perforace tenkého střeva, celiakie	perforace tenkého střeva
Není známo			exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
Poruchy jater a žlučových cest			
Časté	hepatitida*	hepatitida*	hepatitida*
Vzácné	sklerozující cholangitida	sklerozující cholangitida*	

Kategorie dle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence	Monoterapie	V kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo chemoradioterapií	V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	pruritus*, vyrážka*	alopecie, pruritus*, vyrážka*	vyrážka*, pruritus*
Časté	těžké kožní reakce*, erytém, dermatitida, suchá kůže, vitiligo*, ekzém, alopecie, akneiformní dermatitida	těžké kožní reakce*, dermatitida, erytém, suchá kůže, akneiformní dermatitida, ekzém	těžké kožní reakce*, dermatitida, suchá kůže, erytém, akneiformní dermatitida, alopecie
Méně časté	psoriáza, lichenoidní keratóza*, papula, změny barvy vlasů	psoriáza, lichenoidní keratóza*, vitiligo*, papula	ekzém, lichenoidní keratóza*, psoriáza, vitiligo*, papula, změny barvy vlasů
Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema nodosum, toxická epidermální nekrolýza	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema nodosum, změny barvy vlasů	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	muskuloskeletální bolest*, artralgie	artralgie, muskuloskeletální bolest*	artralgie, muskuloskeletální bolest*, myozitida*¶, bolest v končetině
Časté	myozitida*¶, bolest v končetině, artritida*	myozitida*¶, bolest v končetině, artritida*	artritida*
Méně časté	tendosynovitida*	tendosynovitida*	tendosynovitida*
Vzácné	Sjögrenův syndrom	Sjögrenův syndrom	Sjögrenův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest			
Časté		akutní poškození ledvin	nefritida*
Méně časté	nefritida*	nefritida*, neinfekční cystitida	
Vzácné	neinfekční cystitida		neinfekční cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	únava, astenie, edém*, pyrexie	únava, astenie, pyrexie, edém*	únava, astenie, edém*, pyrexie
Časté	onemocnění podobné chřipce, zimnice	onemocnění podobné chřipce, zimnice, reakce v místě injekce§	onemocnění podobné chřipce, zimnice

Kategorie dle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence	Monoterapie	V kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo chemoradioterapií	V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem
Vyšetření			
Velmi časté		zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza	zvýšená lipáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený kreatinin v krvi
Časté	zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, hyperkalcemie, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšený kreatinin v krvi	zvýšený bilirubin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, hyperkalcemie	zvýšená amyláza, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, hyperkalcemie
Méně časté	zvýšená amyláza	zvýšená amyláza	

†Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 nemusí být zcela přisuzovány samotnému pembrolizumabu, ale mohou obsahovat podíl ze základního onemocnění nebo jiných léčivých přípravků používaných v kombinaci.
‡Na základě standardního požadavku, včetně bradyarytmií a tachyarytmií.
¶Myokarditida, myozitida a myastenia gravis se mohou vyskytovat současně (jako syndrom překryvu myokarditidy, myozitidy a myastenie gravis).
§Hlášeno ve studii mimo souhrnný soubor dat (související se subkutánní injekcí). Frekvence je založena na expozici přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku ve studii MK-3475A-D77 a zahrnuje reakci v místě injekce, erytém v místě injekce, krvácení v místě injekce, induraci v místě injekce a bolest v místě injekce.
*Následující pojmy představují skupinu příbuzných příhod, které spíše než jednotlivou příhodu popisují zdravotní stav:

- hemolytická anémie (autoimunitní hemolytická anémie a hemolytická anémie s negativním Coombsovým testem)
- reakce spojené s infuzí (přecitlivělost na lék, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita, hypersenzitivní reakce související s infuzí, syndrom z uvolňování cytokinů a sérová nemoc)
- sarkoidóza (kožní sarkoidóza a plicní sarkoidóza)
- hypotyreóza (myxedém, imunitně zprostředkovaná hypotyreóza a autoimunitní hypotyreóza)
- adrenální insuficience (Addisonova choroba, akutní adrenokortikální insuficience, sekundární adrenokortikální insuficience a primární adrenální insuficience)
- tyroiditida (autoimunitní tyroiditida, němá tyroiditida, porucha štítné žlázy, akutní tyroiditida a imunitně zprostředkovaná tyroiditida)
- hypertyreóza (Gravesova choroba)
- hypofyzitida (hypopituitarismus a lymfocytární hypofyzitida)
- diabetes mellitus typu 1 (diabetická ketoacidóza)
- myastenický syndrom (myastenia gravis, včetně exacerbace)
- encefalitida (autoimunitní encefalitida a neinfekční encefalitida)
- syndrom Guillainův-Barrého (axonální neuropatie a demyelinizační polyneuropatie)
- myelitida (včetně transverzální myelitidy)
- aseptická meningitida (meningitida a neinfekční meningitida)
- uveitida (chorioretinitida, iritida a iridocyklitida)

- myokarditida (autoimunitní myokarditida a imunitně zprostředkovaná myokarditida)
- perikarditida (autoimunitní perikarditida, pleuroperikarditida a myoperikarditida)
- vaskulitida (vaskulitida centrálního nervového systému, aortitida a obrovskobuněčná arteritida)
- pneumonitida (intersticiální plicní proces, organizující se pneumonie, imunitně zprostředkovaná pneumonitida, imunitně zprostředkovaná plicní nemoc a autoimunitní onemocnění plic)
- bolest břicha (břišní diskomfort, bolest v epigastriu a bolest v hypogastriu)
- kolitida (mikroskopická kolitida, enterokolitida, hemoragická enterokolitida, autoimunitní kolitida a imunitně zprostředkovaná enterokolitida)
- gastritida (erozivní gastritida, hemoragická gastritida a imunitně zprostředkovaná gastritida)
- pankreatitida (autoimunitní pankreatitida, akutní pankreatitida a imunitně zprostředkovaná pankreatitida)
- gastrointestinální ulcerace (žaludeční vřed a duodenální vřed)
- hepatitida (autoimunitní hepatitida, imunitně zprostředkovaná hepatitida, lékové poškození jater a akutní hepatitida)
- sklerozující cholangitida (imunitně zprostředkovaná cholangitida)
- pruritus (kopřivka, papulózní kopřivka a genitální pruritus)
- vyrážka (erytematózní vyrážka, folikulární vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědící vyrážka, vezikulózní vyrážka a genitální vyrážka)
- závažné kožní reakce (exfoliativní vyrážka, pemfigus a následující nežádoucí účinky stupně 3 a vyššího: kožní vaskulitida, bulózní dermatitida, exfoliativní dermatitida, generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, lichen planus, orální lichen planus, pemfigoid, pruritus, genitální pruritus, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka, kožní nekróza a toxický kožní výsev)
- vitiligo (kožní depigmentace, kožní hypopigmentace a hypopigmentace očního víčka)
- lichenoidní keratóza (lichen planus a lichen sclerosus)
- muskuloskeletální bolest (muskuloskeletální diskomfort, bolest zad, muskuloskeletální ztuhlost, muskuloskeletální bolest na hrudi a tortikolis)
- myozitida (myalgie, myopatie, nekrotizující myozitida, polymyalgia rheumatica a rhabdomyolýza)
- artritida (otok kloubů, polyartritida, kloubní výpotek, autoimunitní artritida a imunitně zprostředkovaná artritida)
- tendosynovitida (tendinitida, synovitida a bolest šlach)
- nefritida (autoimunitní nefritida, imunitně zprostředkovaná nefritida, tubulointersticiální nefritida, selhání ledvin, akutní selhání ledvin nebo akutní poškození ledvin se známkami nefritidy, nefrotický syndrom, glomerulonefritida, membranózní glomerulonefritida a akutní glomerulonefritida)
- edém (periferní edém, generalizovaný edém, nadměrná zátěž tekutinami, retence tekutin, otok víček, otok rtů, otok obličeje, lokalizovaný edém, periorbitální edém)

Pembrolizumab v kombinaci s enfortumabem vedotinem (viz bod 4.2)

Pokud se pembrolizumab podává v kombinaci s enfortumabem vedotinem, přečtěte si před zahájením léčby SmPC enfortumabu vedotinu.

Bezpečnost intravenózního pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem byla hodnocena u 564 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den a enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu.

Celkově byla pozorována vyšší incidence nežádoucích účinků u pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem než u pembrolizumabu v monoterapii, což odráží vliv enfortumabu vedotinu a delší trvání léčby kombinovanou terapií.

Nežádoucí účinky byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u pacientů užívajících pembrolizumab nebo enfortumab vedotin v monoterapii. Incidence makulopapulózní vyrážky všech stupňů byla 36 % (10 % stupně 3-4), což je více než bylo pozorováno u pembrolizumabu v monoterapii.

Obecně byly frekvence nežádoucích účinků vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let, zejména u závažných nežádoucích účinků (56,3 %, resp. 35,3 %) a nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (80,3 %, resp. 64,2 %), podobně jako u srovnávací chemoterapie.

Bezpečnost intravenózního pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem byla hodnocena u 570 pacientů s MIBC, kteří dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den a enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu jako neoadjuvantní léčbu a poté po radikální cystektomii jako adjuvantní léčbu. Celkově byla pozorována vyšší incidence nežádoucích účinků u pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem než u pembrolizumabu v monoterapii, což odráží vliv enfortumabu vedotinu. Nežádoucí účinky byly obecně podobné těm, které se vyskytly u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem léčených pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích jsou založeny na pacientech, kteří dostávali intravenózní pembrolizumab ve čtyřech dávkách (2 mg/kg bw každé 3 týdny, 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny, nebo 200 mg každé 3 týdny) v klinických studiích (viz bod 5.1). Léčebná strategie těchto nežádoucích účinků je popsána v bodě 4.4.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (viz bod 4.4)

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 324 (4,2 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 143 (1,9 %) pacientů, stupně 3 u 81 (1,1 %), stupně 4 u 19 (0,2 %) nebo stupně 5 u 9 (0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu pneumonitidy byl 3,9 měsíce (rozmezí: 2 dny až 27,2 měsíce). Medián trvání byl 2,0 měsíce (rozmezí: 1 den až 51,0+ měsíce). Pneumonitida se vyskytovala častěji u pacientů s předchozím ozařováním hrudníku v anamnéze (8,1 %) než u pacientů, kteří předtím ozařování hrudníku nepodstoupili (3,9 %). Pneumonitida vedla k vysazení pembrolizumabu u 131 (1,7 %) pacientů. Pneumonitida vymizela u 196 pacientů, 6 mělo následky.

U pacientů s NSCLC se u 230 (6,1 %) vyskytla pneumonitida, zahrnující 103 (2,7 %) případů stupně 2, 63 (1,7 %) případů stupně 3, 17 (0,4 %) případů stupně 4 a 10 (0,3 %) případů stupně 5. U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se pneumonitida vyskytla u 8,9 % s předchozím ozařováním hrudníku v anamnéze. U pacientů s cHL se incidence pneumonitidy (všechny stupně) pohybovala mezi 5,2 % ve studii KEYNOTE-087 (n=210) a 10,8 % ve studii KEYNOTE-204 (n=148).

Imunitně zprostředkovaná kolitida

Kolitida se vyskytla u 158 (2,1 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 49 (0,6 %) pacientů, stupně 3 u 82 (1,1 %) pacientů a stupně 4 u 6 (0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu kolitidy byl 4,3 měsíce (rozmezí: 2 dní až 24,3 měsíce). Medián trvání byl 1,1 měsíc (rozmezí: 1 den až 45,2 měsíce). Kolitida vedla k vysazení pembrolizumabu u 48 (0,6 %) pacientů. Kolitida vymizela u 132 pacientů, 2 měli následky. U pacientů s CRC léčených pembrolizumabem

v monoterapii (n=153) byla incidence kolitidy 6,5 % (všechny stupně), přičemž u stupně 3 byla 2,0 % a u stupně 4 byla 1,3 %.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida
Hepatitida se vyskytla u 80 (1,0 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 12 (0,2 %) pacientů, stupně 3 u 55 (0,7 %) pacientů a stupně 4 u 8 (0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu hepatitidy byl 3,5 měsíce (rozmezí: 8 dní až 26,3 měsíce). Medián trvání byl 1,3 měsíce (rozmezí: 1 den až 29,0+ měsíce). Hepatitida vedla k vysazení pembrolizumabu u 37 (0,5 %) pacientů. Hepatitida vymizela u 60 pacientů.

Imunitně zprostředkovaná nefritida
Nefritida se vyskytla u 37 (0,5 %) pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii, včetně případů stupně 2 u 11 (0,1 %) pacientů, stupně 3 u 19 (0,2 %) pacientů a stupně 4 u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu nefritidy byl 4,2 měsíce (rozmezí: 12 dní až 21,4 měsíce). Medián trvání byl 3,3 měsíce (rozmezí: 6 dní až 28,2+ měsíce). Nefritida vedla k vysazení pembrolizumabu u 17 (0,2 %) pacientů. Nefritida vymizela u 25 pacientů, 5 mělo následky. U pacientů s neskvamózním NSCLC léčených pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou (n=488) byla incidence nefritidy 1,4 % (všechny stupně), přičemž u stupně 3 byla 0,8 % a u stupně 4 byla 0,4 %.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie
Adrenální insuficience se vyskytla u 74 (1,0 %) pacientů, včetně případů stupně 2 u 34 (0,4 %), stupně 3 u 31 (0,4 %) a stupně 4 u 4 (0,1 %) pacientů léčených pembrolizumabem. Medián doby do nástupu adrenální insuficience byl 5,4 měsíce (rozmezí: 1 den až 23,7 měsíce). Mediánu trvání nebylo dosaženo (rozmezí: 3 dny až 40,1+ měsíce). Adrenální insuficience vedla k vysazení pembrolizumabu u 13 (0,2 %) pacientů. Adrenální insuficience vymizela u 28 pacientů, 11 mělo následky.

Hypofyzitida se vyskytla u 52 (0,7 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 23 (0,3 %) pacientů, stupně 3 u 24 (0,3 %) pacientů a stupně 4 u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do nástupu hypofyzitidy byl 5,9 měsíce (rozmezí: 1 den až 17,7 měsíce). Medián trvání byl 3,6 měsíce (rozmezí: 3 dny až 48,1+ měsíce). Hypofyzitida vedla k vysazení pembrolizumabu u 14 (0,2 %) pacientů. Hypofyzitida vymizela u 23 pacientů, 8 mělo následky.

Hypertyreóza se vyskytla u 394 (5,2 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 108 (1,4 %) pacientů a stupně 3 u 9 (0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu hypertyreózy byl 1,4 měsíce (rozmezí: 1 den až 23,2 měsíce). Medián trvání byl 1,6 měsíce (rozmezí: 4 dny až 43,1+ měsíce). Hypertyreóza vedla k vysazení pembrolizumabu u 4 (0,1 %) pacientů. Hypertyreóza vymizela u 326 (82,7 %) pacientů, 11 mělo následky. U pacientů s melanomem, NSCLC a RCC léčených pembrolizumabem v monoterapii v adjuvantní léčbě (n=2 060) byla incidence hypertyreózy 11,0 %, z nichž většina byla stupně 1 nebo 2.

Hypotyreóza se vyskytla u 939 (12,3 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 687 (9,0 %) pacientů a stupně 3 u 8 (0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu hypotyreózy byl

3,4 měsíce (rozmezí: 1 den až 25,9 měsíce). Mediánu trvání nebylo dosaženo (rozmezí: 2 dny až 63,0+ měsíce). Hypotyreóza vedla k vysazení pembrolizumabu u 6 (0,1 %) pacientů. Hypotyreóza vymizela u 216 (23,0 %) pacientů, u 16 z nich s následky. U pacientů s cHL (n=389) byla incidence hypotyreózy 17 %, všechny případy byly stupně 1 nebo 2. U pacientů s recidivujícím nebo metastazujícím HNSCC léčených pembrolizumabem v monoterapii (n=909) se hypotyreóza vyskytla u 16,1 % (všechny stupně), u 0,3 % stupeň 3. U pacientů s recidivujícím nebo metastazujícím HNSCC léčených pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií platinou a 5-FU (n=276) byla incidence hypotyreózy 15,2 %, všechny případy byly stupně 1 nebo 2. U pacientů s resekovatelným lokálně pokročilým HNSCC léčených pembrolizumabem v neoadjuvantní léčbě a v kombinaci s radioterapií se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní v adjuvantní léčbě (n=361) byla incidence hypotyreózy 24,7 %, všechny případy byly stupně 1 nebo 2. U pacientů léčených pembrolizumabem v kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem (n = 1 456) byla incidence hypotyreózy 46,2 % (všechny stupně), přičemž u stupně 3 nebo 4 byla 0,8 %. U pacientů s melanomem, NSCLC a RCC léčených pembrolizumabem v monoterapii v adjuvantní léčbě (n=2 060) byla incidence hypotyreózy 18,5 %, z nichž většina byla stupně 1 nebo 2.

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky
Závažné imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 130 (1,7 %) pacientů léčených pembrolizumabem, včetně případů stupně 2 u 11 (0,1 %), stupně 3 u 103 (1,3 %), stupně 4 u 1 (<0,1 %) a stupně 5 u 1 (<0,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu závažných kožních reakcí byl 2,8 měsíce (rozmezí: 2 dny až 25,5 měsíce). Medián trvání byl 1,9 měsíce (rozmezí: 1 den až 47,1+ měsíce). Závažné kožní reakce vedly k vysazení pembrolizumabu u 18 (0,2 %) pacientů. Závažné kožní reakce vymizely u 95 pacientů, 2 měli následky.

Byly pozorovány vzácné případy SJS a TEN, některé s fatálním zakončením (viz bod 4.2 a 4.4).

Komplikace alogenní HSCT u cHL
Ze 14 pacientů ve studii KEYNOTE-013, kteří po léčbě pembrolizumabem pokračovali k alogenní HSCT, byla u 6 pacientů hlášena akutní GVHD a u 1 pacienta byla hlášena chronická GVHD, z nichž žádná nebyla fatální. U 2 pacientů se vyvinula jaterní VOD, z nichž jedna byla fatální. U jednoho pacienta se po transplantaci vyvinul syndrom z přihojení (*engraftment syndrome*).

Ze 32 pacientů ve studii KEYNOTE-087, kteří po léčbě pembrolizumabem pokračovali k alogenní HSCT, byla u 16 pacientů hlášena akutní GVHD a u 7 pacientů byla hlášena chronická GVHD, z nichž 2 byly fatální. U žádného pacienta se nevyvinula jaterní VOD. U žádného pacienta se po transplantaci nevyvinul syndrom z přihojení.

Ze 14 pacientů ve studii KEYNOTE-204, kteří po léčbě pembrolizumabem pokračovali k alogenní HSCT, byla u 8 pacientů hlášena akutní GVHD a u 3 pacientů byla hlášena chronická GVHD, z nichž žádná nebyla fatální. U žádného pacienta se nevyvinula jaterní VOD. U jednoho pacienta se po transplantaci vyvinul syndrom z přihojení.

Zvýšené jaterní enzymy při kombinaci pembrolizumabu s axitinibem u renálního karcinomu
V klinické studii dosud neléčených pacientů s renálním karcinomem, jimž byl podáván pembrolizumab v kombinaci s axitinibem, byla pozorována vyšší incidence zvýšení ALT (20 %) a zvýšení AST (13 %) stupně 3 a 4, než se předpokládalo. Medián doby do nástupu zvýšení ALT byl 2,3 měsíce (rozmezí: 7 dní až 19,8 měsíce). U pacientů s ALT ≥ 3násobek horní hranice normálu (stupně 2 až 4, n=116) se ALT navrátila na stupeň 0 až 1 v 94 %. Padesát devět procent pacientů se zvýšením ALT dostalo systémové kortikosteroidy. Z pacientů, u kterých došlo k návratu na normální hodnoty, byl u 92 (84 %) znovu nasazen buď pembrolizumab (3 %) nebo axitinib (31 %) v monoterapii, nebo oba přípravky najednou (50 %). Z těchto pacientů u 55 % nedošlo k recidivě ALT > 3násobek horní hranice normálu, přičemž u všech pacientů, u kterých došlo k recidivě ALT > 3násobek horní hranice normálu, došlo k návratu na normální hodnoty. Nedošlo k žádným jaterním příhodám stupně 5.

Laboratorní abnormality
U pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii byl podíl těch, u nichž došlo k posunu od výchozích laboratorních hodnot na abnormalitu stupně 3 nebo 4, následující: 9,9 % s poklesem lymfocytů, 7,3 % s poklesem sodíku, 5,7 % s poklesem hemoglobinu, 4,6 % se zvýšením glukózy, 4,5 % s poklesem fosfátu, 3,1 % se zvýšením ALT, 2,9 % se zvýšením AST, 2,6 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 2,2 % s poklesem draslíku, 2,1 % s poklesem neutrofilů, 1,7 % se zvýšením bilirubinu, 1,7 % s poklesem počtu trombocytů, 1,7 % se zvýšením draslíku, 1,6 % se zvýšením vápníku, 1,4 % s poklesem albuminu, 1,3 % s poklesem vápníku, 1,2 % se zvýšením kreatininu, 0,8 % s poklesem leukocytů, 0,8 % se zvýšením hořčíku, 0,6 % s poklesem glukózy, 0,2 % s poklesem hořčíku a 0,2 % se zvýšením sodíku.

U pacientů léčených pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií, RT nebo CRT byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu výchozích laboratorních hodnot k abnormalitám stupně 3 nebo 4, následující: 36,4 % s poklesem počtu neutrofilů, 31,7 % s poklesem počtu lymfocytů, 23,7 % s poklesem počtu leukocytů, 20,2 % s poklesem hemoglobinu, 11,4 % s poklesem počtu trombocytů, 9,5 % s poklesem sodíku, 7,8 % s poklesem draslíku, 7,2 % s poklesem fosfátu, 5,5 % se zvýšením glukózy, 5,3 % se zvýšením ALT, 4,7 % se zvýšením AST, 3,4 % s poklesem vápníku, 3,1 % se zvýšením kreatininu, 3,0 % se zvýšením bilirubinu, 3,0 % se zvýšením draslíku, 2,4 % s poklesem albuminu, 2,3 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 1,6 % se zvýšením vápníku, 0,9 % s poklesem glukózy, 0,4 % se zvýšením sodíku a 0,2 % se zvýšením hemoglobinu.

U pacientů léčených pembrolizumabem v kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu laboratorních abnormalit z výchozích hodnot na stupeň 3 nebo 4, následující: 23,0 % se zvýšením lipázy (nebylo měřeno u pacientů léčených pembrolizumabem a axitinibem), 12,3 % s poklesem lymfocytů, 11,4 % s poklesem sodíku, 11,2 % se zvýšením amylázy, 11,2 % se zvýšením triglyceridů, 10,4 % se zvýšením ALT, 8,9 % se zvýšením AST, 7,8 % se zvýšením glukózy, 6,8 % s poklesem fosfátu, 6,1 % s poklesem draslíku, 5,1 % se zvýšením draslíku, 4,5 % se zvýšením cholesterolu, 4,4 % se zvýšením kreatininu, 4,2 % s poklesem hemoglobinu, 4,0 % s poklesem neutrofilů, 3,1 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 3,0 % s poklesem trombocytů, 2,8 % se zvýšením bilirubinu, 2,2 % s poklesem vápníku, 2,2 % se zvýšením hořčíku, 1,7 % s poklesem leukocytů, 1,5 % s poklesem hořčíku, 1,5 % s prodloužením protrombinového INR,

1,4 % s poklesem glukózy, 1,2 % s poklesem albuminu, 1,0 % se zvýšením vápníku, 0,4 % se zvýšením sodíku a 0,1 % se zvýšením hemoglobinu.

Imunogenita
V klinické studii u pacientů léčených subkutánním podáním přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku v dávce 790 mg každých 6 týdnů nebo intravenózním podáním pembrolizumabu v dávce 400 mg každých 6 týdnů, s mediánem délky léčby subkutánním pembrolizumabem přesahujícím 6 měsíců (rozmezí: 1 den až 12,5 měsíce), 1,4 % (3/211) pacientů vyvinulo protilátky proti pembrolizumabu vzniklé během léčby a 0,5 % (1/211) vyvinulo neutralizační protilátky. V rameni s intravenózním pembrolizumabem 0,9 % (1/114) pacientů vyvinulo protilátky proti pembrolizumabu vzniklé během léčby a 0 % (0/114) vyvinulo neutralizační protilátky. Při vzniku protilátek vážících nebo neutralizujících pembrolizumab nebyl nalezen žádný důkaz změněné farmakokinetiky nebo bezpečnostního profilu. Profil imunogenity subkutánního pembrolizumabu byl konzistentní se známým profilem imunogenity intravenózního pembrolizumabu.

Incidence protilátek proti rekombinantní berahyaluronidáze alfa vzniklých během léčby byla 1,5 % (3/194) s nízkými hodnotami titrů hlášenými u všech tří subjektů a bez detekovatelné systémové koncentrace rekombinantní berahyaluronidázy alfa. Klinický význam vývoje protilátek proti rekombinantní berahyaluronidáze alfa po léčbě subkutánním pembrolizumabem není znám.

Pediatrická populace
Subkutánní léková forma
Bezpečnost pembrolizumabu ve formě injekčního roztoku při léčbě melanomu a cHL u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg je extrapolována ze studií intravenózního pembrolizumabu u dospělých. Kromě toho analýzy farmakokinetického modelování a simulací prokázaly podobnou expozici pembrolizumabu u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg ve srovnání s dospělými, což naznačuje podobný bezpečnostní profil jako u dospělých pacientů (viz body 5.1 a 5.2).

Intravenózní léková forma
Bezpečnost pembrolizumabu v monoterapii při dávce 2 mg/kg bw každé 3 týdny byla hodnocena ve studii fáze I/II KEYNOTE-051 u 161 pediatrických pacientů ve věku od 9 měsíců do 17 let s pokročilým melanomem, lymfomem, nebo PD-L1 pozitivními pokročilými, relabujícími nebo refrakterními solidními nádory. Populace pacientů s cHL (n=22) zahrnovala pacienty ve věku od 11 do 17 let. Bezpečnostní profil byl u pediatrických pacientů obecně podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých léčených pembrolizumabem. Nejčastější nežádoucí účinky (hlášené u nejméně 20 % pediatrických pacientů) byly pyrexie (33 %), zvracení (30 %), bolest hlavy (26 %), bolest břicha (22 %), anémie (21 %), kašel (21 %) a zácpa (20 %). Většina nežádoucích účinků hlášených při monoterapii byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Sedmdesát šest (47,2 %) pacientů mělo 1 nebo více nežádoucích účinků stupně 3 až 5, z nichž 5 (3,1 %) pacientů mělo 1 nebo více nežádoucích účinků, které vedly k úmrtí. Frekvence jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na to, jak zkoušející hodnotil příčinnou souvislost. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti pembrolizumabu u dospívajících s melanomem stadia IIB, IIC a III léčených v adjuvantním režimu nejsou v současné době k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

O předávkování pembrolizumabem nejsou žádné informace.

Při předávkování je nutno u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti / ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF02

Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku obsahuje léčivou látku pembrolizumab, která zajišťuje terapeutický účinek tohoto léčivého přípravku, a rekombinantní berahyaluronidázu alfa (varianta lidské hyaluronidázy PH20), enzym, který dočasně a lokálně rozkládá hyaluronan. Hyaluronan je polysacharid nacházející se v extracelulární matrix podkožní tkáně. Aktivita rekombinantní berahyaluronidázy alfa vede k lepšímu rozptýlení a prostupnosti, což usnadňuje transport současně podávaných subkutánních léčivých přípravků.

Mechanismus účinku
Přípravek KEYTRUDA je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na receptor programované buněčné smrti PD-1 (*programmed cell death-1*) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk, u kterého bylo prokázáno, že se podílí na regulaci T-buněčné imunitní odpovědi. Přípravek KEYTRUDA posiluje T-buněčnou odpověď, včetně protinádorové odpovědi prostřednictvím blokády vazby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, které se exprimují v buňkách prezentujících antigeny a mohou být exprimovány nádorovými nebo jinými buňkami v mikroprostředí nádoru.

Antiangiogenní účinek lenvatinibu (multi-TKI) v kombinaci s imunitu stimulujícím účinkem pembrolizumabu (anti-PD-1) vede v nádoru ke vzniku mikroprostředí s vyšší aktivací T-buněk, což napomáhá překonat primární a získanou rezistenci na imunoterapii a může zlepšit odpovědi nádoru v porovnání s každou z terapií samotnou. V předklinických modelech na myších vykázaly inhibitory PD-1 plus TKI zesílenou protinádorovou aktivitu v porovnání s každou ze samotných látek.

Klinická účinnost a bezpečnost
Dávky intravenózního pembrolizumabu 2 mg/kg bw každé 3 týdny, 10 mg/kg bw každé 3 týdny a 10 mg/kg bw každé 2 týdny byly hodnoceny v klinických studiích s melanomem nebo již dříve léčeným NSCLC. Podle modelování a simulace vztahů dávky/expozice s ohledem na účinnost a bezpečnost pembrolizumabu neexistují žádné klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkami 200 mg každé 3 týdny, 2 mg/kg bw každé 3 týdny a 400 mg každých 6 týdnů pro intravenózní podání pembrolizumabu v rámci schválených dávkovacích režimů.
Expozice při subkutánních dávkách pembrolizumabu 790 mg každých 6 týdnů nebo 395 mg každé 3 týdny jsou v rozmezí expozic při intravenózních dávkách pembrolizumabu.

Subkutánní léková forma

Studie MK-3475A-D77
Studie MK-3475A-D77 byla randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie provedená za účelem porovnání subkutánního pembrolizumabu s intravenózním pembrolizumabem, oba v kombinaci s chemoterapií, u pacientů s metastazujícím, skvamózním nebo neskvamózním NSCLC, kteří dosud nebyli léčeni systémovou terapií pro metastazující NSCLC a u nichž nebyly přítomny genomové nádorové aberace EGFR, ALK nebo ROS1. Studie MK-3475A-D77 byla navržena k hodnocení neinferiority $AUC_{0\text{-}6\ týdnů}$ pembrolizumabu v 1. cyklu a C_{trough} v ustáleném stavu (ve 3. cyklu) založených na modelu u subkutánního pembrolizumabu ve srovnání s intravenózním pembrolizumabem (primární cílový parametr). Sekundární cílové parametry zahrnovaly míru objektivní odpovědi (ORR) a přežití bez progrese nemoci (PFS) hodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (*blinded independent central review*; BICR) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; [RECIST], verze 1.1) a celkové přežití (OS).

Pacienti s autoimunitním onemocněním, které v průběhu 2 let léčby vyžadovalo systémovou léčbu; se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi; nebo kteří v předchozích 26 týdnech byli v oblasti hrudníku ozářeni dávkou větší než 30 Gy, nebyli zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle výkonnostního stavu ECOG (0 vs. 1), histologie (skvamózní vs. neskvamózní), TPS pro PD-L1 (< 50 % vs. ≥ 50 %) a geografické oblasti (východní Asie vs. Severní Amerika/západní Evropa/Austrálie/Nový Zéland vs. zbytek světa).

Pacienti byli randomizováni (2:1) k podávání buď pembrolizumabu v dávce 790 mg subkutánně každých 6 týdnů s chemoterapií na bázi platiny, nebo pembrolizumabu v dávce 400 mg intravenózně každých 6 týdnů s chemoterapií na bázi platiny. Chemoterapeutické režimy podle histologie jsou následující:

- Neskvamózní NSCLC: pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 a chemoterapie na bázi platiny (cisplatina v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatina AUC 5 mg/ml/min) intravenózně každé 3 týdny po dobu 4 cyklů, následně pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 intravenózně každé 3 týdny.

- Skvamózní NSCLC: karboplatina AUC 6 mg/ml/min a taxan (paklitaxel v dávce 200 mg/m^2 1. den každého 21denního cyklu nebo nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu) intravenózně každé 3 týdny po dobu 4 cyklů.

Léčba subkutánním pembrolizumabem nebo intravenózním pembrolizumabem pokračovala až do zkoušejícím stanovené progrese onemocnění definované podle RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity nebo maximálně po dobu 18 cyklů (přibližně 24 měsíců). Léčba subkutánním pembrolizumabem nebo intravenózním pembrolizumabem mohla být znovu zahájena při následné progresi onemocnění a podávána až po dobu dalších 9 cyklů (přibližně 1 rok). Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno každých 6 týdnů do 18. týdne, každých 9 týdnů do 45. týdne a poté každých 12 týdnů.

U 377 pacientů ve studii MK-3475A-D77 (251 pacientů v rameni se subkutánním pembrolizumabem a 126 pacientů v rameni s intravenózním pembrolizumabem) byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 65 let (rozmezí: 37 až 87 let); 53 % ve věku 65 let nebo starší a 14 % ve věku 75 let nebo starší; 71 % muži; 63 % běloši, 29 % Asijci, 3% černoši, 4% multirasoví; 31% Hispánci nebo latinskoamerického původu; 35 % s výkonnostním stavem dle ECOG 0 a 65 % s výkonnostním stavem dle ECOG 1. Devatenáct procent mělo PD-L1 s TPS ≥ 50 %; 34 % mělo nádory se skvamózní histologií a 66 % nádory s neskvamózní histologií; 9 % s anamnézou metastáz v mozku.

Medián doby potřebné k podání 790 mg pembrolizumabu subkutánně byl 2 minuty (rozmezí: 1 až 12 minut).

Medián doby sledování byl 8,6 měsíce (rozmezí: 0,2 - 16,4 měsíce). Výsledky hodnocení účinnosti pro ORR jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii MK-3475A-D77

Cílový parametr	**Subkutánní pembrolizumab + chemoterapie na bázi platiny** **n=251**	**Intravenózní pembrolizumab + chemoterapie na bázi platiny** **n=126**
Míra objektivní odpovědi*		
ORR† % (95% CI)	45,4 % (39,1; 51,8)	42,1 % (33,3; 51,2)
Rozdíl v ORR‡ (95% CI)	3,5 % (-7,0; 13,7)	

* Popisná analýza

† Založeno na pacientech s nejlepší celkovou odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

‡ s.c. rameno minus i.v. rameno; založeno na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě

Intravenózní léková forma

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrolovaná studie pacientů s melanomem, kteří dosud nebyli léčeni ipilimumabem

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-006, což byla multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie fáze III léčby pokročilého melanomu u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni ipilimumabem. Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do skupin léčených pembrolizumabem v dávce 10 mg/kg bw každé 2 (n=279) nebo 3 týdny (n=277) nebo ipilimumabem v dávce 3 mg/kg bw každé 3 týdny (n=278). U pacientů s melanomem s mutací BRAF V600E nebylo požadováno, aby předtím byli léčeni inhibitorem BRAF.

Pacienti byli léčeni pembrolizumabem do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progrese onemocnění bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progrese onemocnění. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno po 12 týdnech, poté každých 6 týdnů až do 48. týdne a následně každých 12 týdnů.

Z 834 pacientů bylo 60 % mužů, 44 % bylo ve věku ≥ 65 let (medián věku byl 62 let [rozmezí: 18-89 let]) a 98 % byli běloši. Stadium M1c mělo 65 % pacientů, 9 % mělo mozkové metastázy v anamnéze, 66 % nemělo žádnou a 34 % podstoupilo jednu přechozí léčbu. U 31 % byla hodnota výkonnostního stavu dle ECOG 1, 69 % mělo hodnotu výkonnostního stavu dle ECOG 0 a 32 % mělo zvýšené LDH. Mutace BRAF byly hlášeny u 302 (36 %) pacientů. Z pacientů s mutací BRAF bylo 139 (46 %) již léčeno inhibitorem BRAF.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS hodnocené pomocí Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) s využitím RECIST 1.1 a OS. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi. Tabulka 4 shrnuje klíčové parametry účinnosti u pacientů dosud neléčených ipilimumabem při konečné analýze provedené po minimálně 21 měsících následného sledování. Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití (OS) a přežití bez progrese nemoci (PFS) založené na konečné analýze jsou uvedené na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-006

Cílový parametr	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týdny n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 týdny n=279	Ipilimumab 3 mg/kg bw každé 3 týdny n=278
Celkové přežití (OS)			
Počet (%) pacientů s příhodou	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	Nebylo dosaženo (24; NA)	Nebylo dosaženo (22; NA)	16 (14; 22)
Přežití bez progrese nemoci (PFS)			
Počet (%) pacientů s příhodou	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Nejlepší objektivní odpověď			
Míra objektivní odpovědi (ORR) % (95% CI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Úplná odpověď	13 %	12 %	5 %
Částečná odpověď	23 %	25 %	8 %
Trvání odpovědi‡			
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (2,0; 22,8+)	Nebylo dosaženo (1,8; 22,8+)	Nebylo dosaženo (1,1+; 23,8+)
% přetrvávající odpovědi po 18 měsících	68 %§	71 %§	70 %§

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s ipilimumabem) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

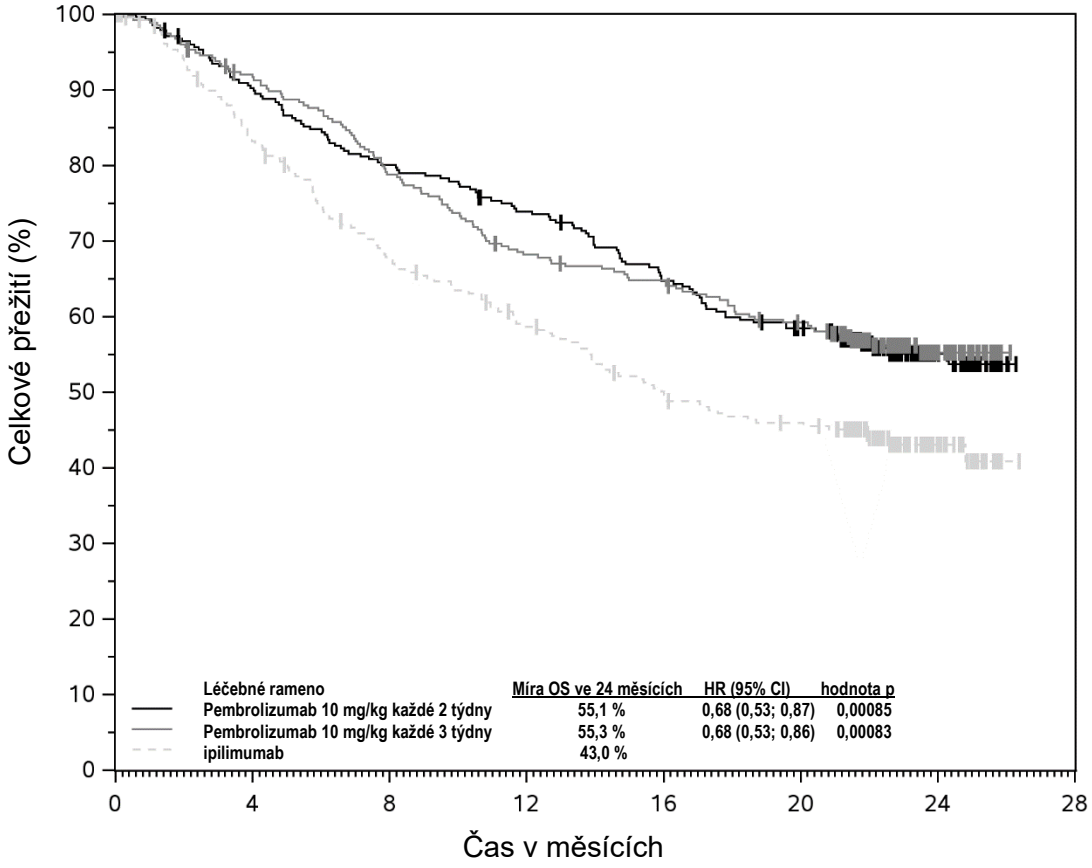
† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

‡ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

§ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

NA = není k dispozici (*not available*)

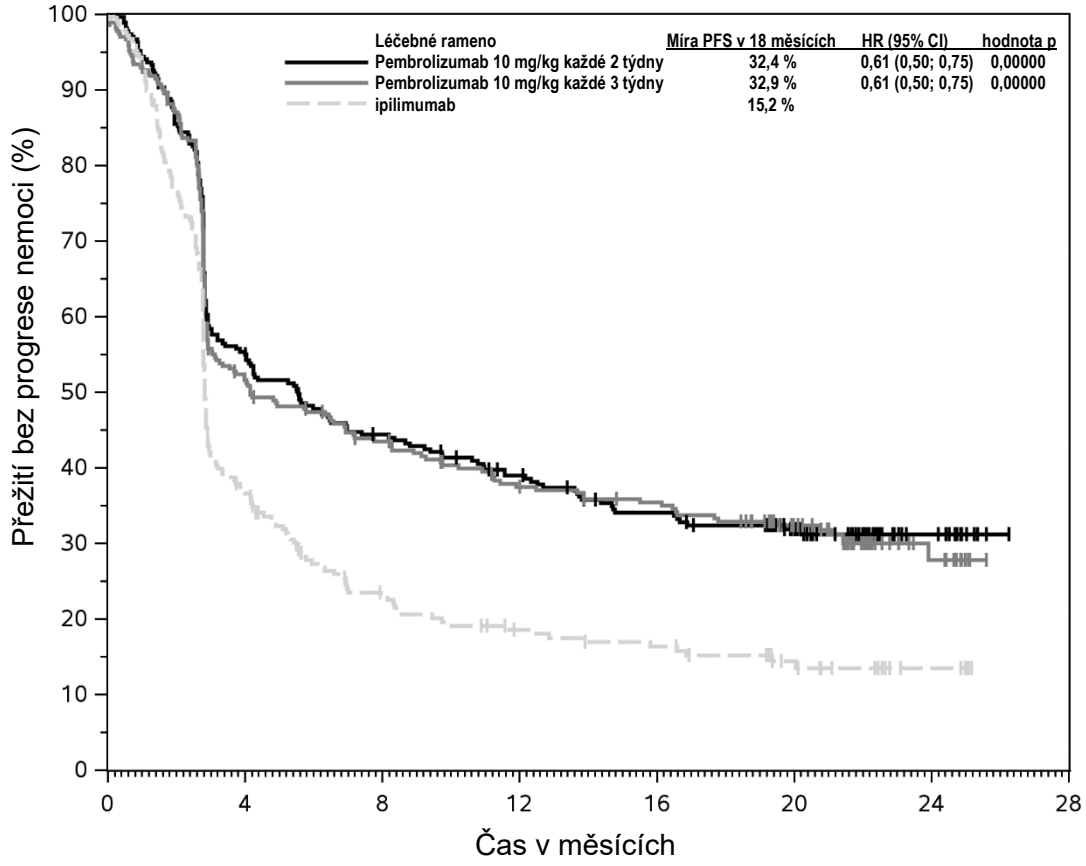
Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-006 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab 10 mg/kg každé 2 týdny:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg každé 3 týdny:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci (PFS) podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-006 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab 10 mg/kg každé 2 týdny:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg každé 3 týdny:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrolovaná studie u pacientů s melanomem, kteří již byli léčeni ipilimumabem

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla zjišťována ve studii KEYNOTE-002, což je multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie léčby pokročilého melanomu u pacientů, kteří byli léčeni ipilimumabem, a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, léčeni inhibitorem BRAF nebo MEK. Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do skupin s pembrolizumabem v dávce 2 (n=180) nebo 10 mg/kg bw (n=181) každé 3 týdny nebo chemoterapií (n=179; včetně dakarbazinu, temozolomidu, karboplatiny, paklitaxelu nebo karboplatiny+paklitaxelu). Do studie nebyli zařazeni pacienti s autoimunitním onemocněním nebo pacienti léčení imunosupresivy; dalšími kritérii pro

nezařazení byl těžký nebo život ohrožující imunitně zprostředkovaný nežádoucí účinek léčby ipilimumabem v anamnéze, definovaný jako jakákoli toxicita stupně 4 nebo toxicita stupně 3 vyžadující léčbu kortikosteroidem (> 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní dávka) po dobu delší než 12 týdnů; probíhající nežádoucí účinky v důsledku předchozí léčby ipilimumabem stupně ≥ 2; předchozí těžká hypersenzitivita na jiné monoklonální protilátky; pneumonitida nebo intersticiální plicní proces v anamnéze; infekce HIV, virem hepatitidy B nebo hepatitidy C a hodnota výkonnostního stavu dle ECOG ≥ 2.

Pacienti byli léčeni pembrolizumabem do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progrese onemocnění bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progrese nemoci. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno po 12 týdnech, poté každých 6 týdnů až do 48. týdne a následně každých 12 týdnů. Pacientům na chemoterapii, u kterých po prvním plánovaném vyhodnocení nemoci došlo k nezávisle potvrzené progresi, byl umožněn přechod do dvojitě zaslepeného uspořádání, kde dostávali 2 mg/kg bw nebo 10 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týdny.

Z 540 pacientů bylo 61 % mužů, 43 % mělo ≥ 65 let (medián věku byl 62 let [rozmezí: 15-89 let]) a 98 % byli běloši. Stadium M1c mělo 82 % pacientů, 73 % podstoupilo nejméně dvě a 32 % pacientů podstoupilo tři nebo více předchozích systémových terapií pokročilého melanomu. U 45 % byla hodnota výkonnostního stavu dle ECOG 1, 40 % mělo zvýšené LDH a 23 % mělo nádor s mutací BRAF.

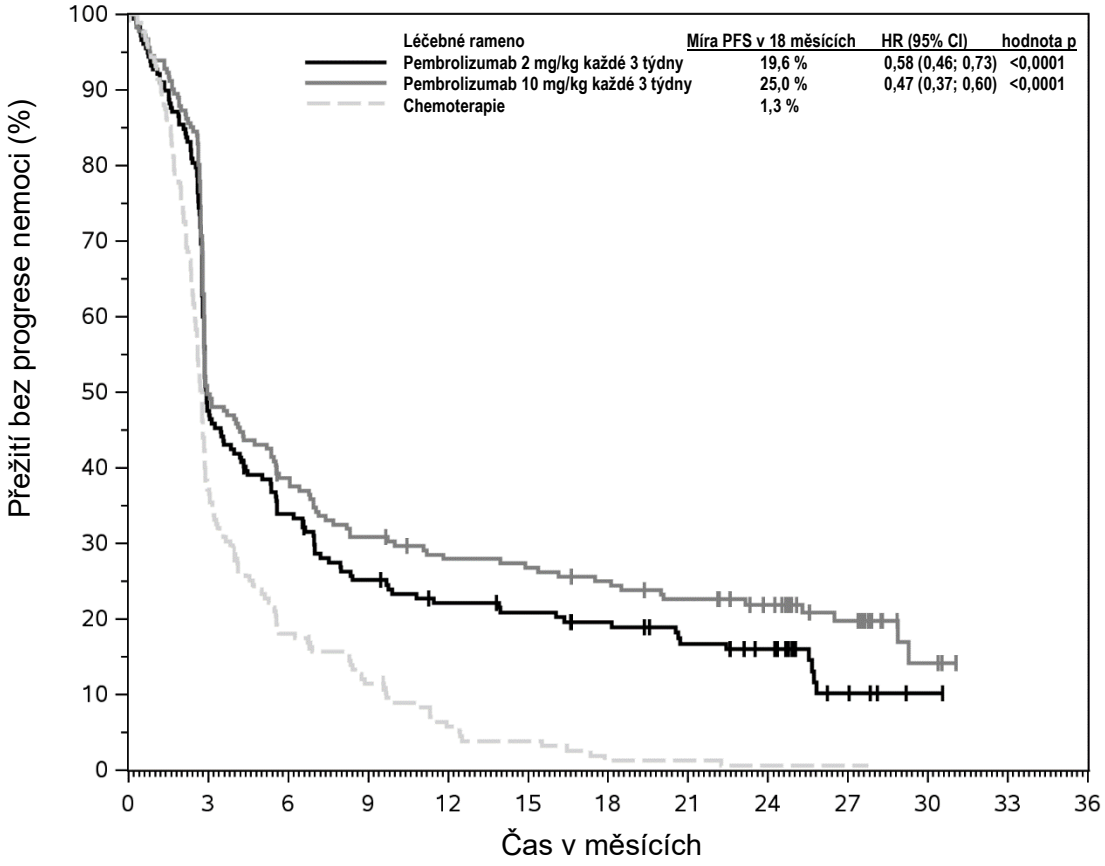
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS hodnocené pomocí IRO s využitím RECIST verze 1.1 a OS. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi. Tabulka 5 shrnuje klíčové parametry v konečné analýze měření účinnosti u pacientů již léčených ipilimumabem, přičemž na obrázku 3 je uvedena Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci. V obou ramenech léčených pembrolizumabem bylo přežití bez progrese nemoci vyšší než při chemoterapii a nebyly zde žádné rozdíly mezi dávkami pembrolizumabu. V konečné analýze celkového přežití, která nebyla upravena na potenciálně matoucí vliv přechodu některých pacientů léčených ve skupině chemoterapií do skupiny léčených pembrolizumabem, nebyl rozdíl mezi pembrolizumabem a chemoterapií statisticky významný. Z pacientů randomizovaných do skupiny léčené chemoterapií přešlo do skupin léčených pembrolizumabem 55 %.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-002

Cílový parametr	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týdny n=181	Chemoterapie n=179
Přežití bez progrese nemoci (PFS)			
Počet (%) pacientů s příhodou	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Celkové přežití (OS)			
Počet (%) pacientů s příhodou	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Hodnota p†	0,1173	0,0106‡	---
Medián v měsících (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Nejlepší objektivní odpověď			
Míra objektivní odpovědi % (95% CI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Úplná odpověď	3 %	7 %	0 %
Částečná odpověď	19 %	20 %	5 %
Trvání odpovědi§			
Medián v měsících (rozmezí)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nebylo dosaženo (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% přetrvávající po 12 měsících	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
† Založeno na stratifikovaném log-rank testu
‡ Není statisticky významné po úpravě multiplicity
§ Založeno na konečné analýze pacientů s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí
¶ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci (PFS) podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-002 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab 2 mg/kg každé 3 týdny:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg každé 3 týdny:	181	69	48	42	30	5	0
Chemoterapie:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Otevřená studie pacientů s melanomem, kteří dosud nebyli léčeni ipilimumabem, a pacientů, kteří již byli léčeni ipilimumabem

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu u pacientů s pokročilým melanomem byla hodnocena v nekontrolované otevřené studii KEYNOTE-001. Účinnost byla hodnocena u 276 pacientů ze dvou definovaných kohort, jedna zahrnovala pacienty již léčené ipilimumabem (a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, již léčené inhibitorem BRAF nebo MEK) a druhá zahrnovala pacienty, kteří ipilimumabem dosud léčeni nebyli. Pacienti byli náhodně přiřazeni do skupin s pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg bw každé 3 týdny nebo 10 mg/kg bw každé 3 týdny. Pacienti byli léčeni pembrolizumabem do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progrese nemoci bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progrese nemoci. Vylučovací kritéria byla podobná jako ve studii KEYNOTE-002.

Z 89 pacientů léčených 2 mg/kg bw pembrolizumabu, kteří byli předtím léčeni ipilimumabem, bylo 53 % mužů, 33 % bylo ve věku ≥ 65 let a medián věku byl 59 let (rozmezí: 18 až 88 let). Kromě 2 byli všichni pacienti běloši. Stadium M1c mělo 84 % pacientů a 8 % mělo mozkové metastázy v anamnéze. Sedmdesát procent podstoupilo nejméně dvě a 35 % pacientů podstoupilo tři nebo více předchozích systémových terapií pokročilého melanomu. Mutace BRAF byly hlášeny u 13 % hodnocené populace. Všichni pacienti s nádory s mutací BRAF byli předtím léčeni inhibitorem BRAF.

Z 51 pacientů léčených 2 mg/kg bw pembrolizumabu, kteří dosud nebyli léčeni ipilimumabem, bylo 63 % mužů, 35 % bylo ve věku ≥ 65 let a medián věku byl 60 let (rozmezí: 35 až 80 let). Kromě jednoho pacienta byli všichni běloši. Stadium M1c mělo 63 % pacientů a 2 % měla mozkové metastázy v anamnéze. Čtyřicet pět procent nepodstoupilo žádné předchozí terapie pokročilého melanomu. Mutace BRAF byly hlášeny u 20 (39 %) pacientů. Z pacientů s nádory s mutací BRAF bylo 10 (50 %) předtím léčeno inhibitorem BRAF.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byla míra objektivní odpovědi vyhodnocená nezávislým vyšetřením pomocí RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly míra kontroly onemocnění (včetně úplné odpovědi, částečné odpovědi a stabilizace onemocnění), trvání odpovědi, přežití bez progrese nemoci (PFS) a celkové přežití (OS). Odpověď nádoru byla hodnocena ve 12týdenních intervalech. Klíčové parametry účinnosti u již léčených pacientů nebo u pacientů dosud neléčených ipilimumabem dostávajících pembrolizumab v dávce 2 mg/kg bw uvádí tabulka 6 na základě minimální doby následného sledování 30 měsíců u všech pacientů.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-001

Cílový parametr	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny u pacientů dříve léčených ipilimumabem n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny u pacientů dosud ipilimumabem neléčených n=51
Nejlepší objektivní odpověď[*] stanovená pomocí IRO[†]		
Míra objektivní odpovědi (ORR) % (95% CI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Úplná odpověď	7 %	12 %
Částečná odpověď	19 %	24 %
Míra kontroly onemocnění %[‡]	48 %	49 %
Trvání odpovědi[§]		
Medián v měsících (rozmezí)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% přetrvávající po 24 měsících[¶]	75 %	71 %
Přežití bez progrese nemoci (PFS)		
Medián v měsících (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Přežití bez progrese nemoci po 12 měsících	34 %	38 %
Celkové přežití (OS)		
Medián v měsících (95% CI)	18,9 (11; není k dispozici)	28,0 (14; není k dispozici)
Celkové přežití po 24 měsících	44 %	56 %

[*] Zahrnuje pacienty, kteří při zařazení nemají pomocí nezávislého radiologického vyhodnocení zjištěnu žádnou měřitelnou nemoc

[†] IRO = *Integrated radiology and oncologist assessment* (integrované rentgenové a onkologické vyhodnocení) s využitím RECIST 1.1

[‡] Založeno na nejlepší odpovědi „stabilizovaná nemoc" nebo lepší

[§] Založeno na pacientech s odpovědí potvrzenou nezávislou kontrolou, od data, kdy byla odpověď poprvé zaznamenána; n=23 u pacientů již léčených ipilimumabem; n=18 u pacientů dosud ipilimumabem neléčených

[¶] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Výsledky byly u pacientů již léčených ipilimumabem (n=84) a pacientů dosud ipilimumabem neléčených (n=52), kteří dostávali 10 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týdny, podobné, jako výsledky pozorované u pacientů, kteří dostávali 2 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týdny.

Analýzy subpopulací

Stav mutací BRAF u melanomu

Jako součást konečné analýzy byla provedena analýza podskupin studie KEYNOTE-002 u pacientů, kteří měli gen BRAF divokého typu (n=414; 77 %) nebo mutaci BRAF s předchozí léčbou cílenou na BRAF (n=126; 23 %), jak je shrnuto v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti dle stavu mutace BRAF ve studii KEYNOTE-002

	BRAF divokého typu		**Mutace BRAF s předchozí léčbou cílenou na BRAF**	
Cílový parametr	**Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny (n=136)**	**Chemoterapie (n=137)**	**Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny (n=44)**	**Chemoterapie (n=42)**
Přežití bez progrese nemoci Poměr rizik* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Celkové přežití Poměr rizik* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Jako součást konečné analýzy byla provedena analýza podskupin studie KEYNOTE-006 u pacientů, kteří měli BRAF divokého typu (n=525; 63 %), mutaci BRAF bez předchozí léčby cílené na BRAF (n=163; 20 %) a mutaci BRAF s předchozí léčbou cílenou na BRAF (n=139; 17 %), jak je shrnuto v tabulce 8.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti dle stavu mutace BRAF ve studii KEYNOTE-006

	BRAF divokého typu		**Mutace BRAF bez předchozí léčby cílené na BRAF**		**Mutace BRAF s předchozí léčbou cílenou na BRAF**	
Cílový parametr	**Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny (souhrnně)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny (souhrnně)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny (souhrnně)**	**Ipilimumab (n=52)**
Přežití bez progrese nemoci Poměr rizik* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Celkové přežití Poměr rizik* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s ipilimumabem) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Stav PD-L1 u melanomu

Jako součást konečné analýzy byla provedena analýza podskupin studie KEYNOTE-002 u pacientů, kteří byli PD-L1 pozitivní (exprese PD-L1 u ≥ 1 % nádorových a nádorově asociovaných imunitních buněk ve srovnání se všemi viabilními nádorovými buňkami – MEL skóre) vs. pacienti, kteří byli PD-L1 negativní. Exprese PD-L1 byla testována retrospektivně imunohistochemickým (IHC) stanovením pomocí protilátky 22C3 proti PD-L1. Z pacientů, u kterých bylo možné expresi PD-L1 vyhodnotit (79 %), bylo 69 % (n=294) PD-L1 pozitivních a 31 % (n=134) bylo PD-L1 negativních. Tabulka 9 shrnuje výsledky účinnosti dle exprese PD-L1.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti dle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-002

Cílový parametr	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny	Chemoterapie	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny	Chemoterapie
	PD-L1 pozitivní		PD-L1 negativní	
Přežití bez progrese nemoci Poměr rizik* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Celkové přežití Poměr rizik* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Jako součást konečné analýzy byla provedena analýza podskupin studie KEYNOTE-006 u pacientů, kteří byli PD-L1 pozitivní (n=671; 80 %) vs. PD-L1 negativní (n=150; 18 %). Z pacientů, u kterých byla měřitelná exprese PD-L1 (98 %), bylo 82 % PD-L1 pozitivních a 18 % bylo PD-L1 negativních. Tabulka 10 shrnuje výsledky účinnosti dle exprese PD-L1.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti dle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-006

Cílový parametr	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny (souhrnně)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny (souhrnně)	Ipilimumab
	PD-L1 pozitivní		PD-L1 negativní	
Přežití bez progrese nemoci Poměr rizik* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Celkové přežití Poměr rizik* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s ipilimumabem) založený na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Oční melanom

U 20 subjektů s očním melanomem zařazených do studie KEYNOTE-001 nebyly hlášeny žádné objektivní odpovědi; u 6 pacientů byla hlášena stabilizace onemocnění.

KEYNOTE-716: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s resekovaným melanomem stadia IIB nebo IIC

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-716, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s resekovaným melanomem stadia IIB nebo IIC. Celkem 976 pacientů bylo randomizováno (1:1) k léčbě pembrolizumabem v dávce 200 mg každé tři týdny (nebo v pediatrické [ve věku 12 až 17 let] dávce 2 mg/kg intravenózně [až do maxima 200 mg] každé tři týdny) (n=487) nebo k podávání placeba (n=489) po dobu až jednoho roku nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle kategorie T dle 8. vydání *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo slizničním nebo očním melanomem nebyli zařazeni. Pacienti, kteří dříve podstoupili jinou léčbu melanomu než chirurgický výkon, nebyli zařazeni. Pacienti podstupovali zobrazovací vyšetření každých šest měsíců v období od randomizace do 4. roku a poté jednou ročně v 5. roce od randomizace, nebo do recidivy, podle toho, co nastalo dříve.

U 976 pacientů byly výchozí charakteristiky: medián věku 61 let (rozmezí: 16-87 let; 39 % ve věku 65 let nebo vyšším; 2 dospívající pacienti [1 v každém rameni]); 60 % muži; a výkonnostní stav dle ECOG 0 (93 %) a 1 (7 %). Šedesát čtyři procent mělo stadium IIB a 35 % mělo stadium IIC.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo zkoušejícím hodnocené přežití bez recidivy (*recurrence-free survival* - RFS) v celé populaci, kde RFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy) nebo úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly přežití bez vzdálených metastáz (*distant metastasis-free survival* - DMFS) a OS v celé populaci. OS nebylo v době této analýzy formálně hodnoceno. V předem specifikované průběžné analýze studie z počátku prokazovala statisticky významné zlepšení RFS (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; hodnota p = 0,00658) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s placebem. Výsledky z předem specifikované konečné analýzy pro RFS při mediánu doby sledování 20,5 měsíce jsou shrnuty v tabulce 11. Aktualizované výsledky RFS při mediánu doby sledování 38,5 měsíce byly v souladu s konečnou analýzou pro RFS u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s placebem (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (viz obrázek 4). V předem specifikované průběžné analýze prokázala studie statisticky významné zlepšení DMFS (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; hodnota p = 0,00292) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s placebem při mediánu doby sledování 26,9 měsíce. Výsledky z předem specifikované konečné analýzy pro DMFS při mediánu doby sledování 38,5 měsíce jsou shrnuty v tabulce 11 a na obrázku 5.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-716

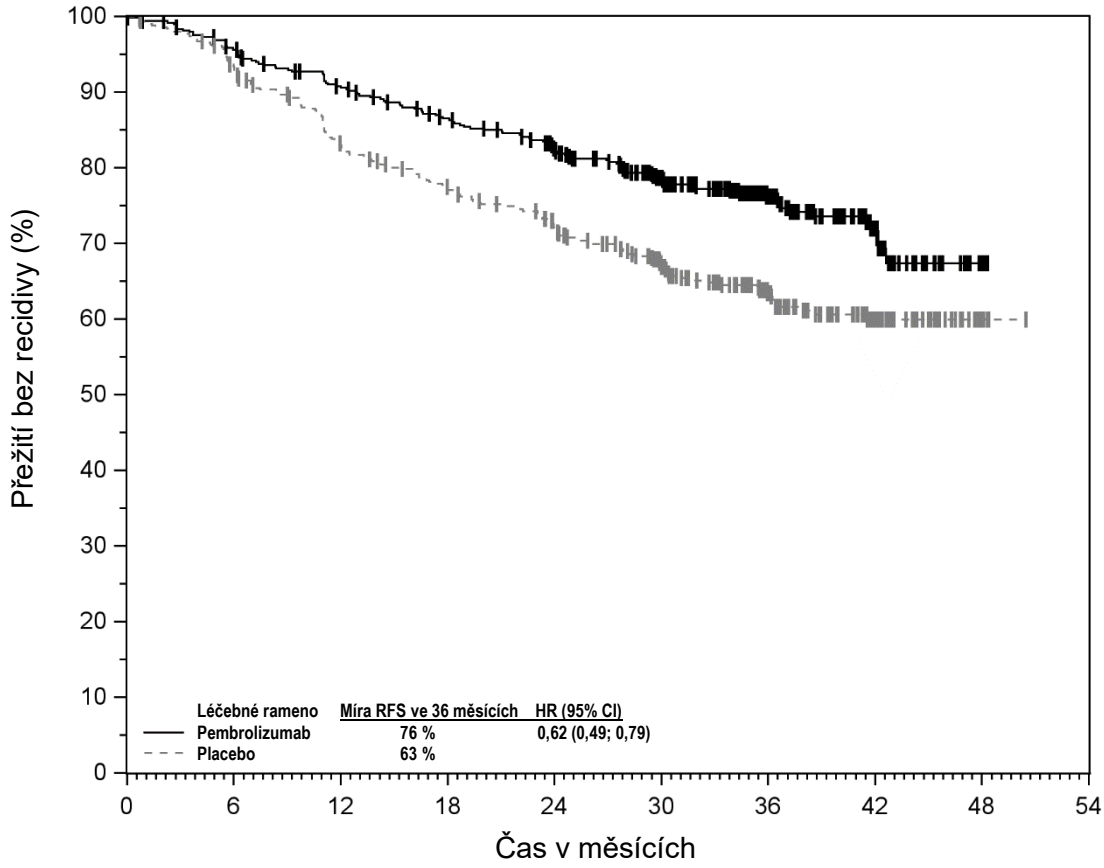
Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=487**	**Placebo n=489**
RFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	72 (15 %)	115 (24 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
Hodnota p (stratifikovaná log-rank)†	0,00046	
DMFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Nominální hodnota p založena na log-rank testu stratifikovaném podle kategorie T dle 8. vydání *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

NR = nebylo dosaženo

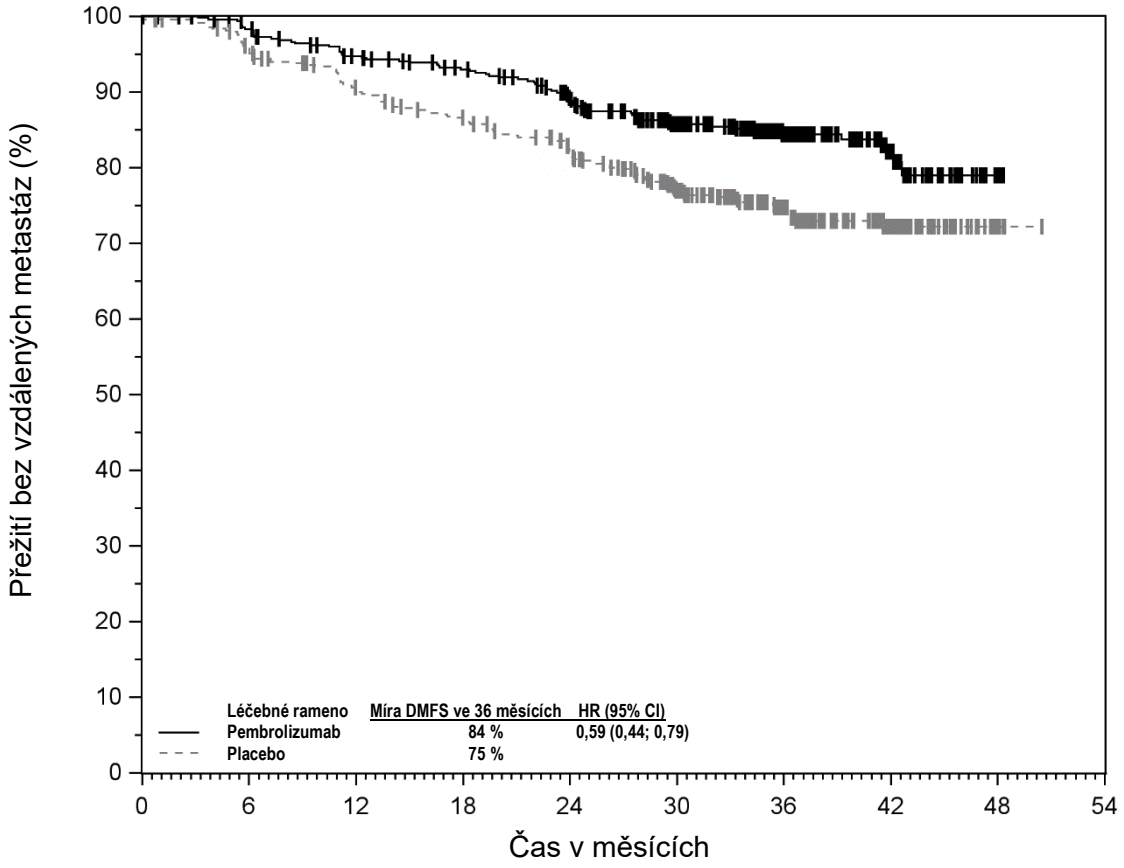
Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez recidivy podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-716 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

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

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez vzdálených metastáz podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-716 (populace podle původního léčebného záměru)



KEYNOTE-054: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s kompletně resekovaným melanomem stadia III

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-054, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u pacientů s kompletně resekovaným melanomem stadia IIIA (> 1mm metastázy v lymfatických uzlinách), IIIB nebo IIIC. Celkem bylo randomizováno (1:1) 1 019 dospělých pacientů do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 200 mg každé tři týdny (n=514) nebo placebem (n=505), a to po dobu až jednoho roku do recidivy nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle stadia dle 7. vydání AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 pozitivní lymfatické uzliny vs. IIIC ≥ 4 pozitivní lymfatické uzliny) a podle geografické oblasti (Severní Amerika, evropské země, Austrálie a další určené země). Pacienti museli v průběhu 13 týdnů před zahájením léčby podstoupit disekci lymfatické uzliny a, pokud to bylo indikováno, radioterapii. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo melanomem sliznice nebo očním melanomem nebyli zařazeni. Pacienti, kteří byli dříve léčeni jinak než chirurgicky nebo interferonem pro primárně hluboko se šířící melanom bez průkazu postižení lymfatických uzlin, nebyli zařazeni. Pacienti první dva roky podstupovali zobrazovací vyšetření každých 12 týdnů od první dávky pembrolizumabu, poté mezi 3. a 5. rokem každých 6 měsíců a pak jednou ročně.

U těchto 1 019 pacientů byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 54 let (25 % ve věku 65 nebo vyšším); 62 % muži a výkonnostní stav dle ECOG 0 (94 %) a 1 (6 %). Šestnáct procent mělo stadium IIIA; 46 % mělo stadium IIIB; 18 % mělo stadium IIIC (1-3 pozitivní lymfatické uzliny) a

20 % mělo stadium IIIC (≥ 4 pozitivní lymfatické uzliny); 50 % bylo pozitivních na mutaci BRAF V600 a 44 % bylo BRAF divokého typu. Exprese PD-L1 byla testována retrospektivně IHC stanovením za využití protilátky 22C3 proti PD-L1; 84 % pacientů mělo melanom pozitivní na PD-L1 (exprese PD-L1 ≥ 1 % v nádoru a nádorově asociovaných imunitních buňkách v poměru ke všem viabilním nádorovým buňkám). Stejný systém hodnocení byl použit pro metastazující melanom (MEL skóre).

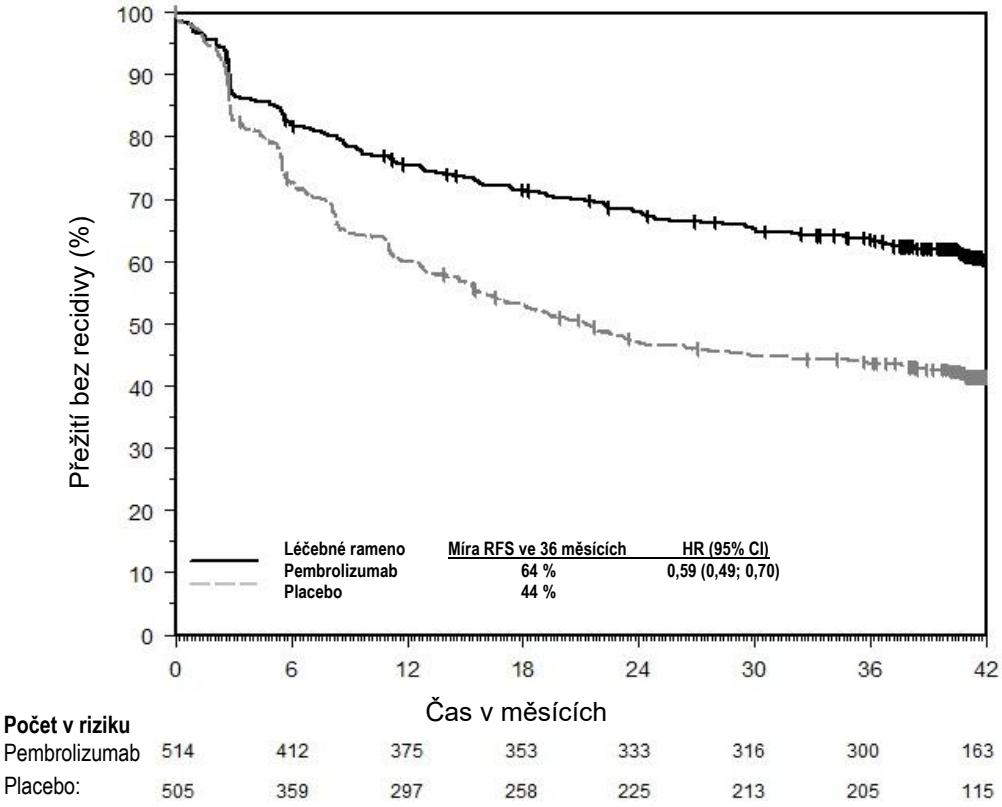
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo zkoušejícím hodnocené RFS v celé populaci a v populaci s PD-L1 pozitivními nádory, kde RFS bylo definováno jako doba od randomizace do doby první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálená metastáza) nebo úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Sekundárními parametry hodnocení byly DMFS a OS v celé populaci a v populaci s PD-L1 pozitivními nádory. OS nebylo formálně hodnoceno v době těchto analýz. V předem specifikované průběžné analýze studie zpočátku ukazovala statisticky signifikantní zlepšení RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; hodnota p < 0,0001) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem, ve srovnání s placebem. Aktualizované výsledky účinnosti po mediánu sledování 45,5 měsíce jsou shrnuty v tabulce 12 a na obrázcích 6 a 7.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-054

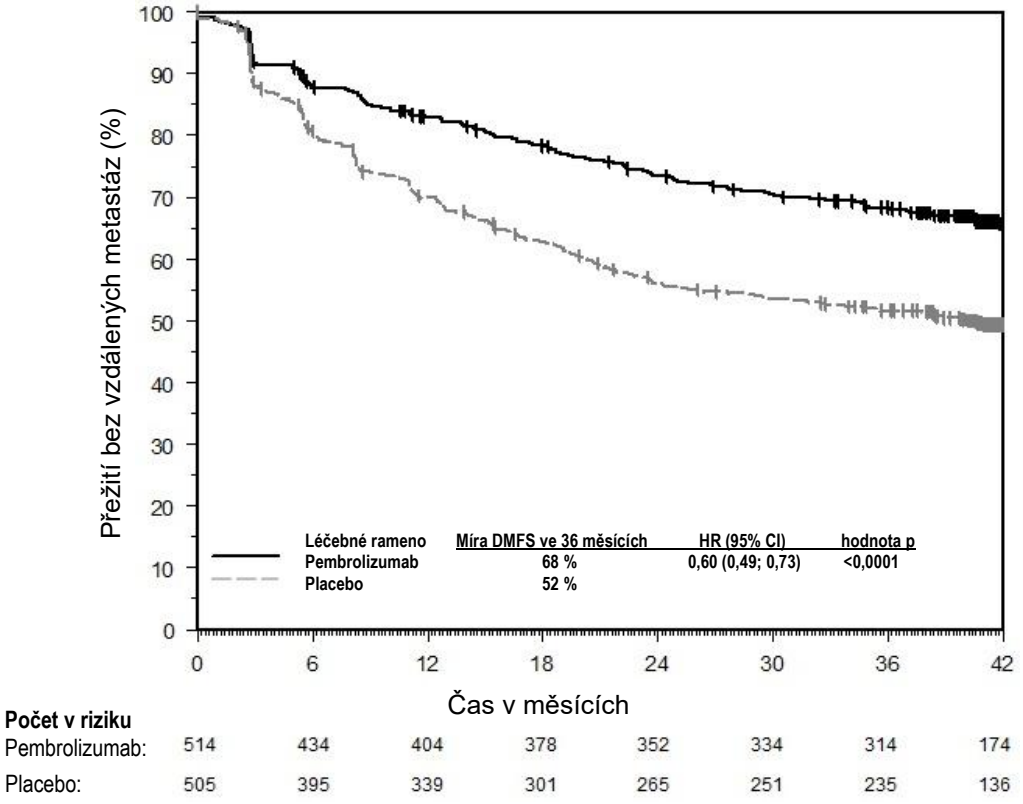
Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=514**	**Placebo n=505**
RFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	203 (40 %)	288 (57 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Poměr rizik* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	173 (34 %)	245 (49 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
Hodnota p (stratifikovaná log-rank)	< 0,0001	

* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez recidivy podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-054 (populace podle původního léčebného záměru)



Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez vzdálených metastáz podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-054 (populace podle původního léčebného záměru)



Přínos pro RFS a DMFS byl konzistentně demonstrován napříč podskupinami, včetně podskupin dle nádorové exprese PD-L1, stavu mutace BRAF a stadia onemocnění (s použitím 7. vydání AJCC). Tyto výsledky byly konzistentní i po reklasifikaci v post-hoc analýze podle aktuálního stagingového systému 8. vydání AJCC.

Nemalobuněčný karcinom plic
KEYNOTE-671: Kontrolovaná studie neoadjuvantní a adjuvantní léčby pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC)
Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu podávaného v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě byla zkoumána ve studii KEYNOTE-671, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Klíčovými kritérii pro zařazení byli dříve neléčení pacienti s resekovatelným NSCLC, kteří jsou ve vysokém riziku recidivy (stadium II, IIIA nebo IIIB (N2) podle 8. vydání AJCC), bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Testování na genomové nádorové aberace nebo onkogenní řídící mutace nebylo pro zařazení povinné.

Následující kritéria výběru definují pacienty s vysokým rizikem recidivy, kteří jsou zahrnuti v terapeutické indikaci, a odrážejí populaci pacientů se stadiem II – IIIB (N2) podle 8. vydání stagingového systému: velikost nádoru > 4 cm; nebo nádory jakékoli velikosti, které mají status buď N1, nebo N2; nebo nádory, které jsou invazivní do hrudních struktur (přímo napadají parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, nervus phrenicus, mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, průdušnici, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu); nebo nádory, které postihují hlavní bronchus, o velikosti > 4 cm; nebo nádory o velikosti > 4 cm, které způsobují obstrukční atelektázu zasahující do oblasti hilu; nebo nádory se samostatným uzlem (uzly) v témže laloku nebo jiném stejnostranném laloku jako primární nádor plic.

Pokud to bylo indikováno, pacienti dostávali adjuvantní radiační terapii před adjuvantní léčbou pembrolizumabem nebo placebem. Do studie nebyli zařazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, které v průběhu 2 let léčby vyžadovalo systémovou léčbu, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle stadia (II vs. III), nádorové exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 % nebo < 50 %), histologie (skvamózní vs. neskvamózní) a geografické oblasti (východní Asie vs. jiná oblast než východní Asie).

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Léčebné rameno A: neoadjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den v kombinaci s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 a buď pemetrexedem v dávce 500 mg/m^2 1. den, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 1. a 8. den každého 21denního cyklu po dobu až 4 cyklů. Po operaci byl pembrolizumab v dávce 200 mg podáván každé 3 týdny po dobu až 13 cyklů.
- Léčebné rameno B: neoadjuvantní placebo 1. den v kombinaci s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 a buď pemetrexedem v dávce 500 mg/m^2 1. den, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 1. a 8. den každého 21denního cyklu po dobu až 4 cyklů. Po operaci bylo placebo podáváno každé 3 týdny po dobu až 13 cyklů.

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí. Léčba pembrolizumabem nebo placebem pokračovala až do dokončení léčby (17 cyklů), progrese onemocnění, která vylučovala definitivní chirurgický výkon, recidivy onemocnění v adjuvantní fázi, progrese onemocnění u těch, kteří nepodstoupili chirurgický výkon nebo měli nekompletní resekci a vstoupili do adjuvantní fáze, nebo nepřijatelné toxicity. Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno při vstupu, v 7. týdnu a ve 13. týdnu v neoadjuvantní fázi a během 4 týdnů před začátkem adjuvantní fáze. Po zahájení adjuvantní fáze bylo hodnocení stavu nádoru prováděno každých 16 týdnů do konce 3. roku a poté každých 6 měsíců.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a zkoušejícím hodnocené přežití bez příhody (*event-free survival*, EFS).

Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly míra patologické kompletní odpovědi (*pathological complete response*, pCR) a míra významné patologické odpovědi (*major pathological response*, mPR) hodnocené zaslepeným nezávislým patologickým hodnocením (BIPR).

Ve studii KEYNOTE-671 bylo randomizováno celkem 797 pacientů: 397 pacientů do ramene s pembrolizumabem a 400 do ramene s placebem. Výchozí charakteristiky byly: medián věku 64 let (rozmezí: 26 až 83 let), 45 % ve věku 65 let nebo starší; 71 % muži; 61 % běloši, 31 % Asijci a 2 % černoši. Šedesát tři procent mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 37 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1; 30 % mělo stadium II a 70 % mělo stadium III; 33 % mělo TPS ≥ 50 % a 67 % mělo TPS < 50 %; 43 % mělo nádory se skvamózní histologií a 57 % mělo nádory s neskvamózní histologií; 31 % bylo z oblasti východní Asie. Čtyři procenta pacientů měla mutace EGFR a u 66 % byl stav mutace EGFR neznámý. Tři procenta pacientů měla translokace ALK a u 68 % byl stav translokace ALK neznámý.

Osmdesát jedna procent pacientů v rameni s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu podstoupilo definitivní chirurgický výkon ve srovnání se 76 % pacientů v rameni s chemoterapií obsahující platinu.

Studie prokázala statisticky významná zlepšení OS, EFS, pCR a mPR u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu s následnou monoterapií pembrolizumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu následovanou samotným placebem. Při předem specifikované průběžné analýze (medián doby sledování 21,4 měsíce (rozmezí: 0,4 až 50,6 měsíce)) bylo HR pro EFS 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; hodnota p < 0,0001) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu s následnou monoterapií pembrolizumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu následovanou samotným placebem. V době této analýzy nebyly výsledky OS úplné.

Tabulka 13 shrnuje klíčové parametry hodnocení účinnosti v předem specifikované průběžné analýze při mediánu doby sledování 29,8 měsíce (rozmezí: 0,4 až 62,0 měsíců). Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a EFS jsou znázorněny na obrázcích 8 a 9.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-671

Cílový parametr	**Pembrolizumab s chemoterapií/ Pembrolizumab n=397**	**Placebo s chemoterapií/ Placebo n=400**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	110 (28 %)	144 (36 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
Hodnota p‡	0,00517	
EFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	174 (44 %)	248 (62 %)
Medián v měsících* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Poměr rizik† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

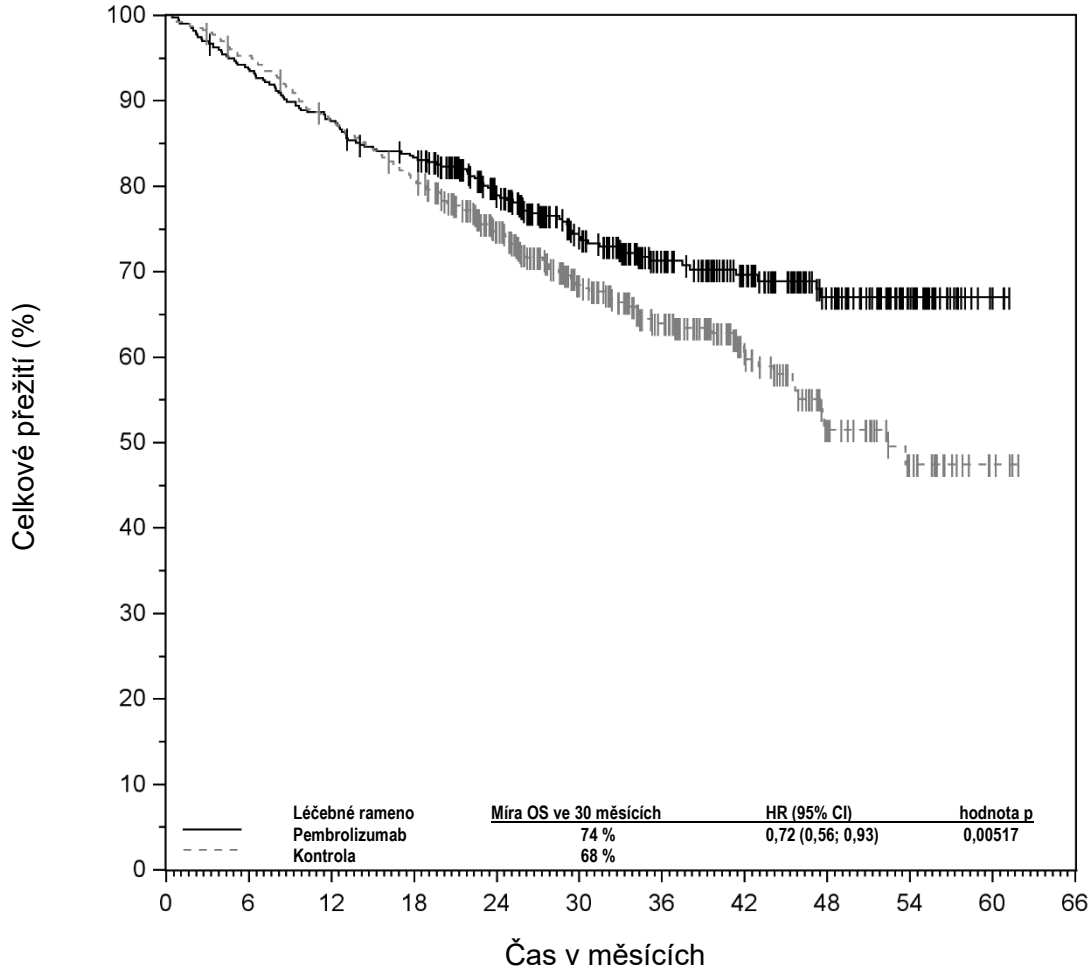
* Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech

† Založeno na Coxově regresním modelu s léčbou jako kovariátou stratifikovanou dle stadia, nádorové exprese PD-L1, histologie a geografické oblasti

‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu

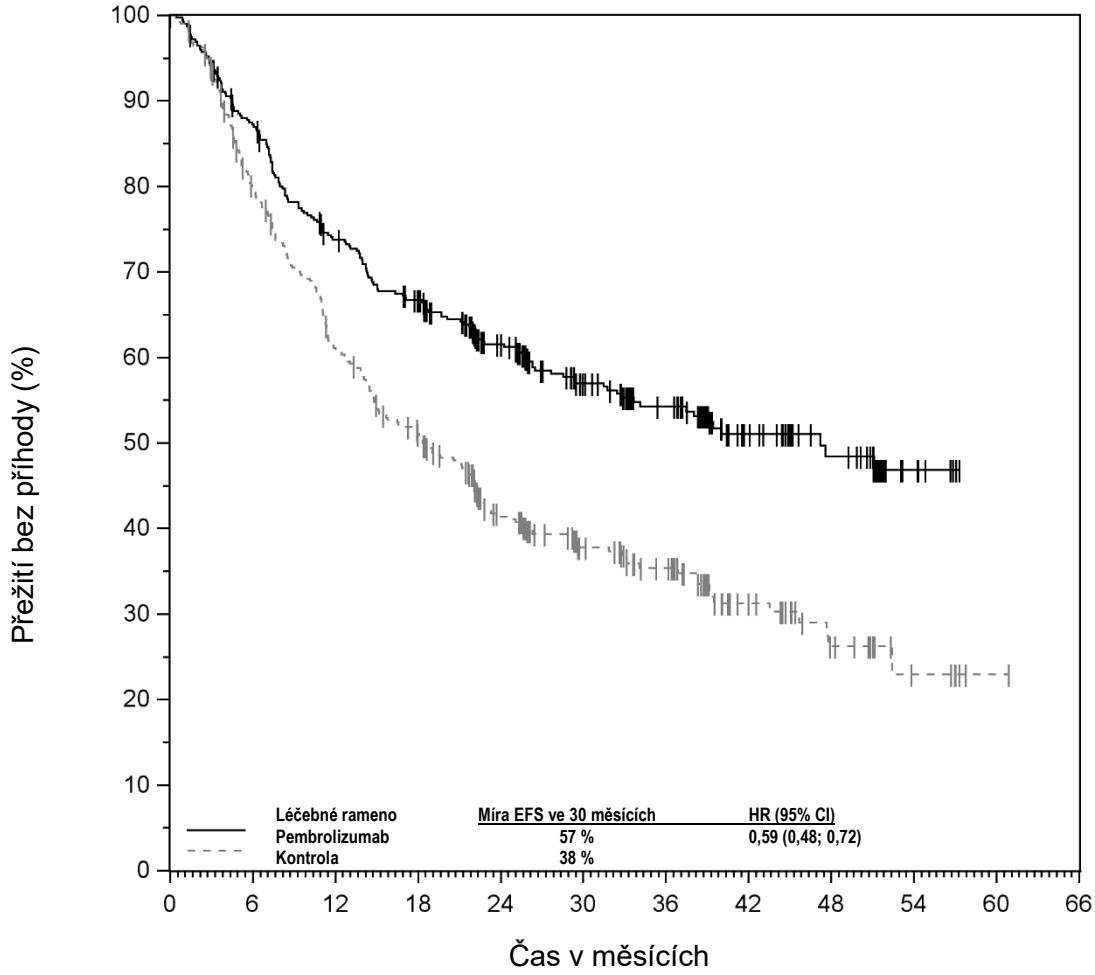
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-671 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku												
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Kontrola	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-671 (populace podle původního léčebného záměru)



Ve studii KEYNOTE-671 byla provedena post-hoc exploratorní analýza podskupin u pacientů, kteří měli PD-L1 s TPS ≥ 50 % (rameno s pembrolizumabem [n=132; 33 %] vs. rameno s placebem [n=134; 34 %]); s TPS = 1 - 49 % (rameno s pembrolizumabem [n=127; 32 %] vs. rameno s placebem [n=115; 29 %]) a s TPS < 1 % (rameno s pembrolizumabem [n=138; 35 %] vs. rameno s placebem [n=151; 38 %]). HR pro EFS byl 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) u pacientů s TPS ≥ 50 %, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) u pacientů s TPS = 1 - 49 % a 0,75 (95 % CI: 0,56; 1,01) u pacientů s TPS < 1 %. HR pro OS byl 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) u pacientů s TPS ≥ 50 %, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) u pacientů s TPS = 1 - 49 % a 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) u pacientů s TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s resekovaným NSCLC
Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-091, multicentrické, randomizované, trojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s NSCLC, kteří mají vysoké riziko (stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II nebo IIIA dle 7. vydání AJCC) recidivy po kompletní resekci, bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru, a kteří jsou bez předchozí neoadjuvantní radioterapie a/nebo neoadjuvantní chemoterapie a bez předchozí nebo plánované adjuvantní radioterapie pro současnou malignitu. Testování na genomové nádorové aberace/onkogenní řídící mutace nebylo pro zařazení povinné.

Následující kritéria výběru definují pacienty s vysokým rizikem recidivy, kteří jsou zahrnuti v terapeutické indikaci a odrážejí populaci pacientů se stadiem IB [T2a ≥ 4 cm], II nebo IIIA podle 7. vydání stagingového systému: velikost nádoru ≥ 4 cm; nebo nádory jakékoli velikosti, které mají status buď N1, nebo N2; nebo nádory, které jsou invazivní do hrudních struktur (přímo napadají

parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, nervus phrenicus, mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, průdušnici, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu); nebo nádory, které postihují hlavní bronchus < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo nádory, které jsou spojeny s atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou celé plíce; nebo nádory se samostatným uzlem (uzly) v témže laloku nebo jiném stejnostranném laloku jako primární nádor. Studie nezahrnovala pacienty, kteří měli status N2 s nádory napadajícími také mediastinum, srdce, velké cévy, průdušnici, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu, nebo se samostatným nádorovým uzlem (uzly) v jiném stejnostranném laloku.

Pacienti mohli dostávat nebo nedostávali adjuvantní chemoterapii podle doporučení jejich lékaře. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu během 2 let od začátku léčby; zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi; nebo kteří byli léčeni více než 4 cykly adjuvantní chemoterapie, nebyli zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle stadia (IB vs. II vs. IIIA), adjuvantní chemoterapie (žádná adjuvantní chemoterapie vs. adjuvantní chemoterapie), stavu exprese PD-L1 (TPS < 1 % [negativní] vs. TPS 1-49 % vs. TPS ≥ 50 %) a geografické oblasti (západní Evropa vs. východní Evropa vs. Asie vs. zbytek světa). Pacienti byli randomizováni (1:1) k podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg (n = 590) nebo placeba (n = 587) intravenózně každé 3 týdny.

Léčba pokračovala až do recidivy onemocnění definované zkoušejícím podle RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity, nebo přibližně 1 rok (18 dávek). Pacienti podstupovali vyšetření zobrazovacími metodami každých 12 týdnů po první dávce pembrolizumabu během prvního roku, poté každých 6 měsíců během 2. a 3. roku a poté jednou ročně až do konce 5. roku. Po 5. roce se vyšetření zobrazovacími metodami provádí podle místního standardu péče.

Z 1 177 randomizovaných pacientů dostalo 1 010 (86 %) adjuvantní léčbu chemoterapií na bázi platiny po kompletní resekci. U těchto 1 010 pacientů ve studii KEYNOTE-091 byly výchozí charakteristiky: medián věku 64 let (rozmezí: 35 až 84 let), 49 % ve věku 65 let nebo více; 68 % muži; a 77 % běloši, 18 % Asijci, 86 % současní nebo bývalí kuřáci. Šedesát jedna procent mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 39 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Dvanáct procent mělo stadium IB (T2a ≥ 4 cm), 57 % mělo stadium II a 31 % mělo stadium IIIA. Třicet devět procent mělo nádorovou expresi PD-L1 s TPS < 1 % [negativní], 33 % mělo s TPS 1-49 %, 28 % mělo s TPS ≥ 50 %. Sedm procent mělo známé mutace EGFR, třicet osm procent bylo bez mutací EGFR a u padesáti šesti procent byl stav mutace EGFR neznámý. Padesát dva procent bylo ze západní Evropy, 20 % z východní Evropy, 17 % z Asie a 11 % ze zbytku světa.

Primárními parametry hodnocení účinnosti bylo přežití bez známek onemocnění (DFS – *disease-free survival*) hodnocené zkoušejícím v celkové populaci a v populaci s nádorovou expresí PD-L1 s TPS ≥ 50 %, kde DFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální/regionální recidivy, vzdálené metastázy), druhé malignity nebo úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly DFS hodnocené zkoušejícím v populaci s nádorovou expresí PD-L1 s TPS ≥ 1 % a OS v celkové populaci a v populacích s nádorovou expresí PD-L1 s TPS ≥ 50 % a s TPS ≥ 1 %.

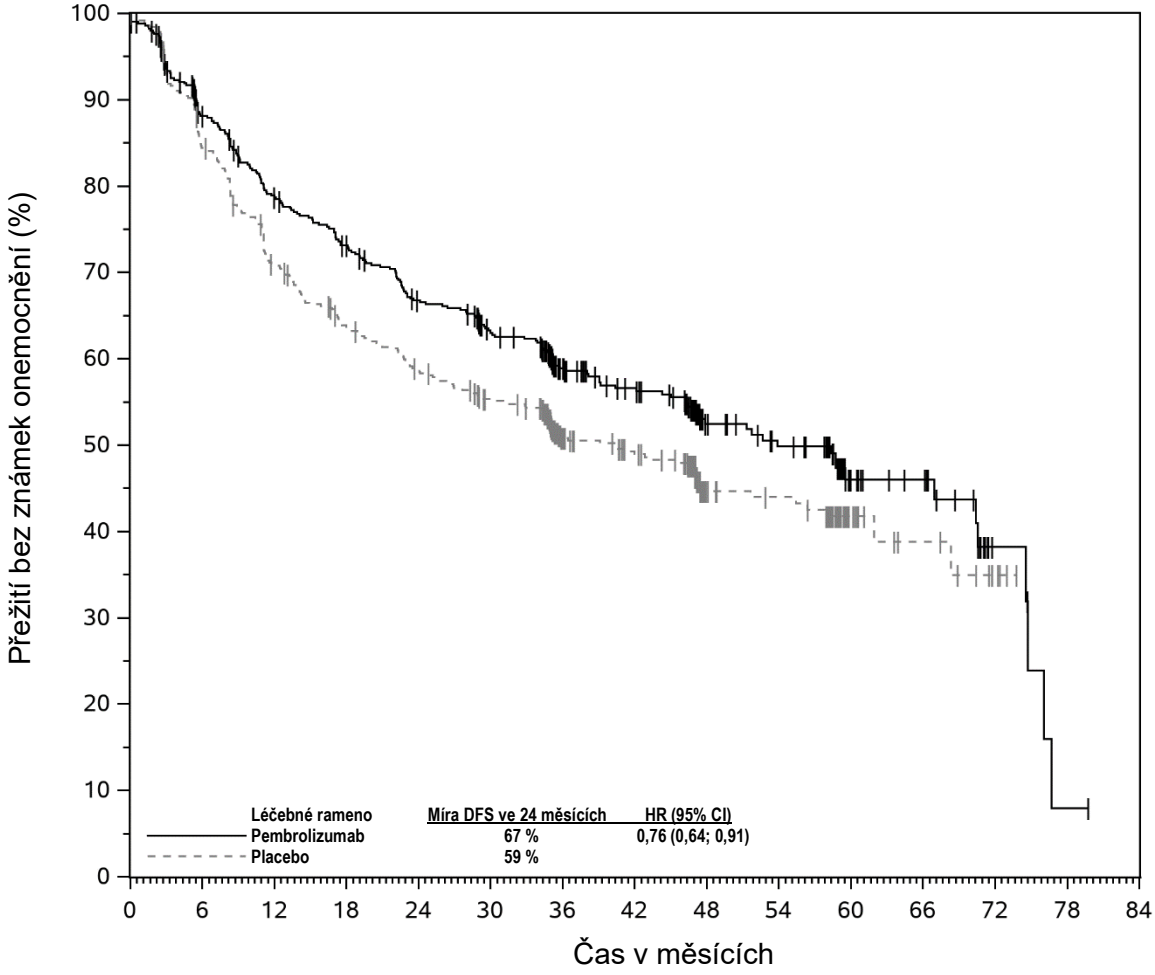
Studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS v celkové populaci (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) při předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 32,4 měsíce (rozmezí: 0,6 až 68 měsíců) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem. Tabulka 14 a obrázek 10 shrnují výsledky účinnosti u pacientů, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii při konečné analýze DFS provedené při mediánu doby sledování 46,7 měsíce (rozmezí: 0,6 až 84,2). V době této analýzy nebyly výsledky OS úplné s pouze 58 % předem specifikovaných příhod OS v celkové populaci. Exploratorní analýza OS naznačila trend ve prospěch pembrolizumabu ve srovnání s placebem s HR 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) u pacientů, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-091 u pacientů, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii

Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=506	Placebo n=504
DFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	225 (44 %)	262 (52 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Medián v měsících (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Založeno na multivariačním Coxově regresním modelu

Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez známek onemocnění podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-091 (u pacientů, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii)



Počet v riziku

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

KEYNOTE-024: Kontrolovaná studie u pacientů s NSCLC, kteří dosud nebyli léčeni

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byly hodnoceny ve studii KEYNOTE-024, což byla multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie léčby dosud neléčeného metastazujícího NSCLC. Pacienti měli expresi PD-L1 s TPS ≥ 50%. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Pacienti byli randomizováni (1:1) do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=154) nebo chemoterapií obsahující platinu dle volby zkoušejícího (n=151; včetně pemetrexed+karboplatina, pemetrexed+cisplatina, gemcitabin+cisplatina, gemcitabin+karboplatina

nebo paklitaxel+karboplatina. Pacienti s neskvamózním NSCLC mohli dostávat udržovací léčbu pemetrexedem). Pacienti byli pembrolizumabem léčeni do nepřijatelné toxicity nebo do progrese nemoci. Léčba mohla pokračovat i po progresi nemoci, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že má z léčby klinický přínos. Pacienti bez progrese nemoci mohli být léčeni po dobu až 24 měsíců. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aberacemi nádorového genomu kódujícího EGFR nebo ALK; autoimunitním onemocněním, které v průběhu 2 let léčby vyžadovalo systémovou léčbu; zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo kteří v předchozích 26 měsících byli v oblasti hrudníku ozářeni dávkou větší než 30 Gy. Vyhodnocení stavu nádoru se provádělo každých 9 týdnů. Pacienti léčení chemoterapií, u kterých došlo k nezávisle ověřené progresi nemoci, mohli přejít na léčbu pembrolizumabem.

U 305 pacientů studie KEYNOTE-024 byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 65 let (54 % ve věku 65 nebo vyšším); 61 % muži; 82 % běloši, 15 % Asijci a stav výkonnosti dle ECOG 0 u 35 % a 1 u 65 % pacientů. 18 % pacientů mělo skvamózní karcinom, 82 % neskvamózní; stadium M1 mělo 99 % pacientů a 9 % mělo metastázy v mozku.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo přežití bez progrese nemoci (PFS) hodnocené BICR za využití RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly celkové přežití (OS) a míra objektivní odpovědi (ORR) (hodnocené BICR za využití RECIST 1.1). Měřítka účinnosti pro celou populaci podle původního léčebného záměru (ITT) shrnuje tabulka 15. Výsledky PFS a ORR jsou hlášeny z průběžné analýzy při mediánu sledování 11 měsíců. Výsledky OS jsou hlášeny z konečných analýz při mediánu sledování 25 měsíců.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-024

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=154**	**Chemoterapie n=151**
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	73 (47 %)	116 (77 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
Hodnota p†	< 0,001	
Medián v měsících (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	73 (47 %)	96 (64 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
Hodnota p†	0,002	
Medián v měsících (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Míra objektivní odpovědi		
ORR % (95% CI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Úplná odpověď	4%	1%
Částečná odpověď	41%	27%
Trvání odpovědi‡		
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% s trváním ≥ 6 měsíců	88 %§	59 %¶

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

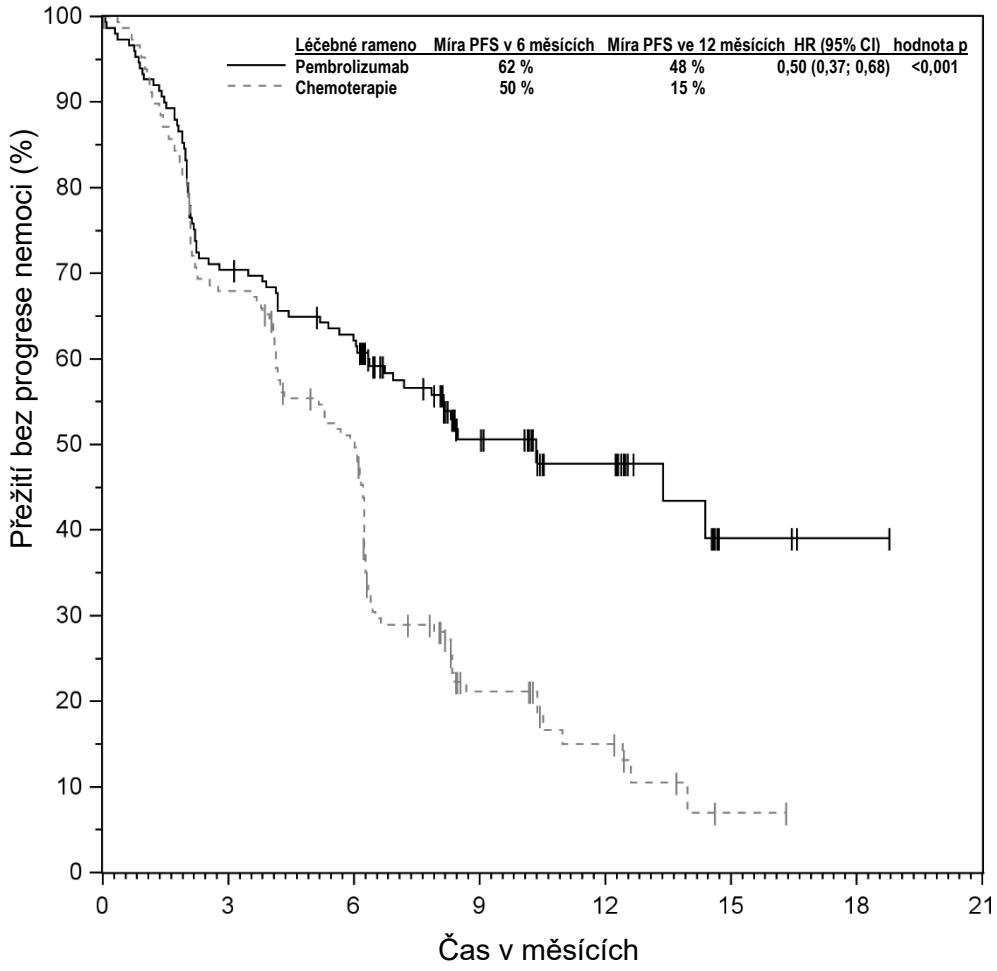
‡ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

§ Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech; zahrnuje 43 pacientů s odpověďmi 6 měsíců nebo delšími

¶ Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech; zahrnuje 16 pacientů s odpověďmi 6 měsíců nebo delšími

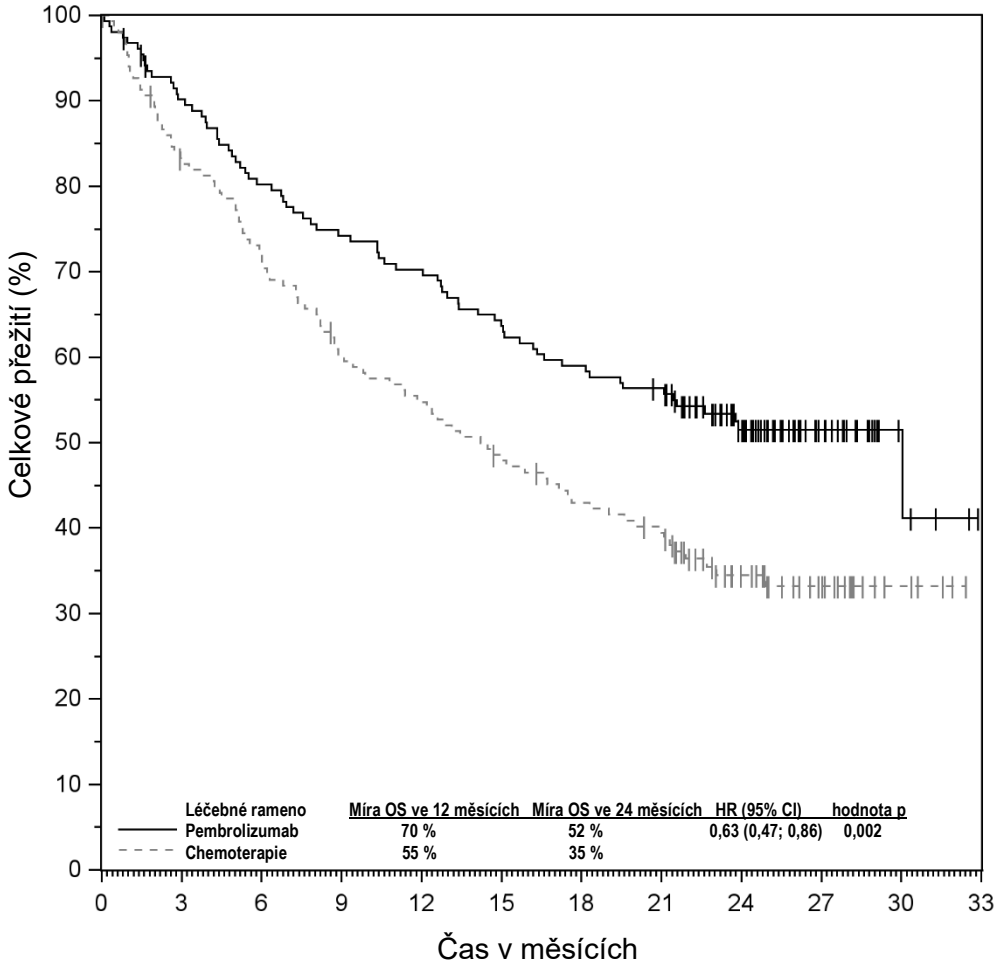
NA = není k dispozici

Obrázek 11: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-024 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku								
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1	0
Chemoterapie	151	99	70	18	9	1	0	0

Obrázek 12: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-024 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku												
Pembrolizumab	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Chemoterapie	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

V analýze podskupin byl u malého počtu pacientů, kteří nikdy nekouřili, pozorován snížený přínos přežití u pembrolizumabu ve srovnání s chemoterapií; avšak vzhledem k nízkému počtu pacientů nemohou být z těchto údajů učiněny žádné konečné závěry.

KEYNOTE-042: Kontrolovaná studie u dosud neléčených pacientů s NSCLC
Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byly rovněž hodnoceny ve studii KEYNOTE-042, což byla multicentrická, kontrolovaná studie léčby dosud neléčeného, lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC. Design studie byl podobný designu studie KEYNOTE-024, kromě toho, že pacienti měli expresi PD-L1 s TPS ≥ 1 %. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Pacienti byli randomizováni (1:1) do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=637) nebo chemoterapií obsahující platinu dle volby zkoušejícího (n=637; včetně kombinace pemetrexed+karboplatina nebo paklitaxel+karboplatina. Pacienti s neskvamózním NSCLC mohli dostávat udržovací léčbu pemetrexedem.). Vyhodnocení stavu nádoru se prvních 45 týdnů provádělo každých 9 týdnů a poté každých 12 týdnů.

Z 1 274 pacientů ve studii KEYNOTE-042 mělo 599 (47 %) nádory exprimující PD-L1 s TPS ≥ 50 %. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky těchto 599 pacientů zahrnovaly: medián věku 63 let (45 % ve věku 65 nebo starší); 69 % muži; 63 % běloši a 32 % Asijci; 17 % Hispánci nebo latinskoamerického původu; a výkonnostní stav dle ECOG 0 u 31 % a 1 u 69 %. Charakteristiky onemocnění byly skvamózní (37 %) a neskvamózní (63 %); stadium IIIA (0,8 %); stadium IIIB (9 %); stadium IV (90 %); a léčené mozkové metastázy (6 %).

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS a ORR (hodnocené BICR za využití RECIST 1.1). Tato studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s TPS ≥ 1 % randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem v monoterapii v porovnání s chemoterapií (poměr rizik 0,82; 95% interval spolehlivosti 0,71; 0,93 při konečné analýze) a u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PDL1 s TPS ≥ 50 % randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem v monoterapii v porovnání s chemoterapií. Tabulka 16 shrnuje klíčová měřítka účinnosti u populace s TPS ≥ 50 % při konečné analýze provedené po mediánu sledování 15,4 měsíce. Kaplanova-Meierova křivka OS u populace s TPS ≥ 50 % založená na konečné analýze je uvedena na obrázku 13.

Tabulka 16: Výsledky hodnocení účinnosti (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ve studii KEYNOTE-042

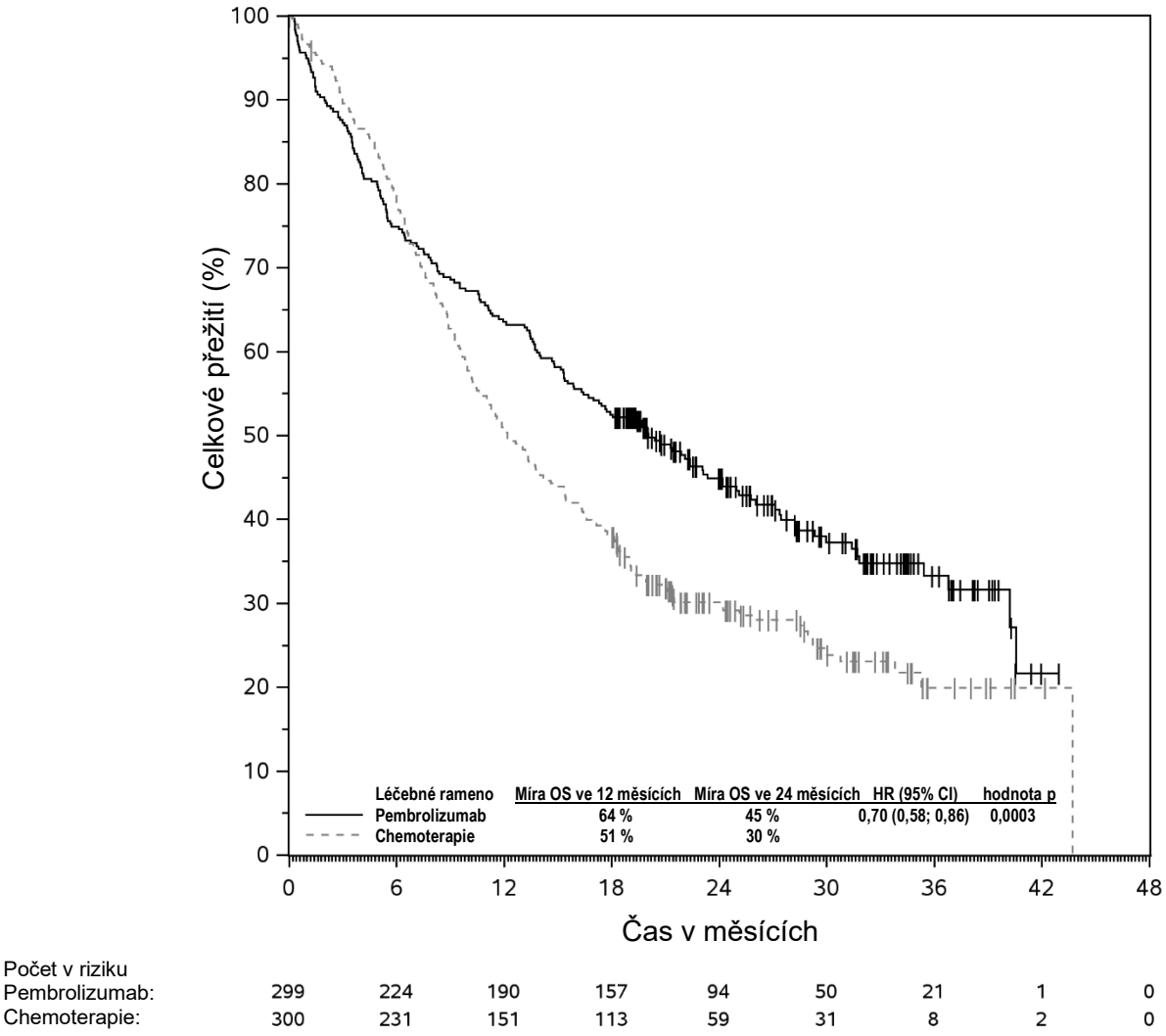
Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=299**	**Chemoterapie n=300**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	180 (60 %)	220 (73 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
Hodnota p†	0,0003	
Medián v měsících (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	238 (80 %)	250 (83 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Medián v měsících (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Míra objektivní odpovědi		
ORR % (95% CI)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
Úplná odpověď	1 %	0,3 %
Částečná odpověď	38 %	32 %
Trvání odpovědi‡		
Medián v měsících (rozmezí)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% s trváním ≥ 18 měsíců	57 %	34 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

‡ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-042 (pacienti s expresí PD-L1 s TPS ≥ 50 %, populace podle původního léčebného záměru)



Výsledky post-hoc exploratorní analýzy podskupin u pembrolizumabu v porovnání s chemoterapií naznačily tendenci ke sníženému přínosu ohledně přežití, jak během prvních 4 měsíců, tak v průběhu celé léčby, u pacientů, kteří nikdy nekouřili. S ohledem na exploratorní povahu analýzy této podskupiny nelze učinit žádné definitivní závěry.

KEYNOTE-189: Kontrolovaná studie kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s neskvamózním NSCLC

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou byla hodnocena v multicentrické, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované, dvojitě zaslepené studii KEYNOTE-189. Klíčovými kritérii pro zařazení do studie byly metastazující neskvamózní NSCLC, bez přechozí léčby metastazujícího NSCLC a žádné genomové tumorové aberace EGFR nebo ALK. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které v průběhu 2 let léčby vyžadovalo systémovou léčbu; pacienti se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo pacienti, kteří byli v předchozích 26 týdnech v oblasti hrudníku ozářeni dávkou více než 30 Gy, nebyli zařazeni. Pacienti byli randomizováni (2:1) do jednoho z následujících režimů:

- pembrolizumab v dávce 200 mg s pemetrexedem v dávce 500 mg/m^2 a podle volby zkoušejícího s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatinou AUC 5 mg/ml/min intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, následuje pembrolizumab v dávce 200 mg a pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 intravenózně každé 3 týdny (n=410).
- placebo s pemetrexedem v dávce 500 mg/m^2 a podle volby zkoušejícího s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatinou AUC 5 mg/ml/min intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, následuje placebo a pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 intravenózně každé 3 týdny (n=206).

Léčba pembrolizumabem pokračovala do zkoušejícím stanovené progrese nemoci definované dle RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 24 měsíců. Podávání pembrolizumabu bylo povoleno i po progresi nemoci definované dle RECIST zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) nebo po vysazení pemetrexedu, pokud byl pacient klinicky stabilní a podle úsudku zkoušejícího měl z léčby klinický prospěch. U pacientů, kteří dokončili 24 měsíců léčby nebo u nichž došlo ke kompletní léčebné odpovědi, mohla být léčba pembrolizumabem obnovena při progresi nemoci a podávána až po dobu dalšího 1 roku. Hodnocení nádoru bylo provedeno v 6. a 12. týdnu, poté každý 9. týden. Pacientům léčeným placebem plus chemoterapií, u kterých došlo k nezávisle ověřené progresi nemoci, byl nabídnut pembrolizumab v monoterapii.

U 616 pacientů studie KEYNOTE-189 byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 64 let (49 % bylo ve věku 65 nebo starší); 59 % muži; 94 % běloši a 3 % Asijci; 43 % mělo výkonnostní stav 0 a 56 % 1 dle ECOG; 31 % bylo PD-L1 negativní (TPS < 1 %) a 18 % mělo při zařazení léčené nebo neléčené mozkové metastázy.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením s využitím RECIST 1.1). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi, hodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením s využitím RECIST 1.1. Tabulka 17 shrnuje klíčová měřítka účinnosti a Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS založené na konečné analýze provedené při mediánu doby sledování 18,8 měsíce jsou uvedeny na obrázcích 14 a 15.

Tabulka 17: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-189

Cílový parametr	**Pembrolizumab + chemoterapie pemetrexedem + platinou n=410**	**Placebo + chemoterapie pemetrexedem + platinou n=206**
OS[*]		
Počet (%) pacientů s příhodou	258 (63 %)	163 (79 %)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
Hodnota p[‡]	< 0,00001	
Medián v měsících (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	337 (82 %)	197 (96 %)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
Hodnota p[‡]	< 0,00001	
Medián v měsících (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Míra objektivní odpovědi		
ORR[§] % (95% CI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Úplná odpověď	1,2 %	0,5 %
Částečná odpověď	47 %	19 %
Hodnota p[¶]	< 0,0001	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% s trváním ≥ 12 měsíců[#]	53 %	27 %

[*] Celkem 113 pacientů (57 %), kteří ukončili léčbu ve skupině léčené placebem plus chemoterapií, přešlo na léčbu pembrolizumabem v monoterapii nebo dostalo jako následnou léčbu inhibitor kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitor).

[†] založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

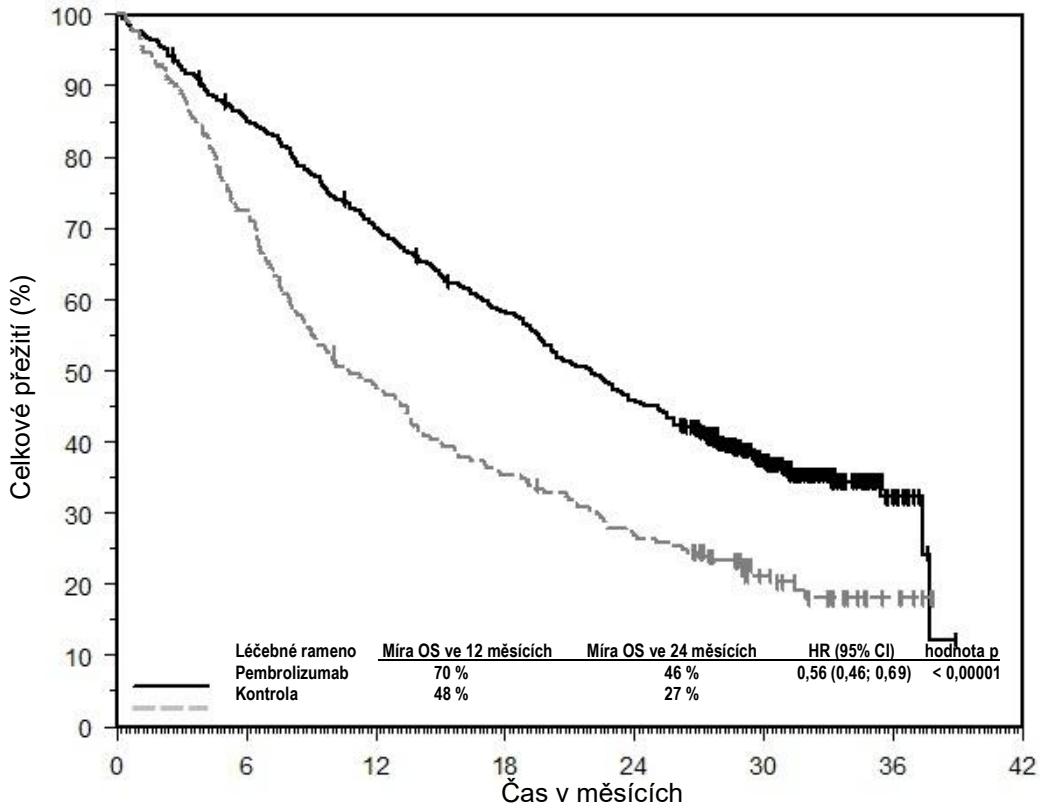
[‡] Založeno na stratifikovaném log-rank testu

[§] Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

[¶] Založeno na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle stavu PD-L1, chemoterapii platinou a kuřáctví

[#] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

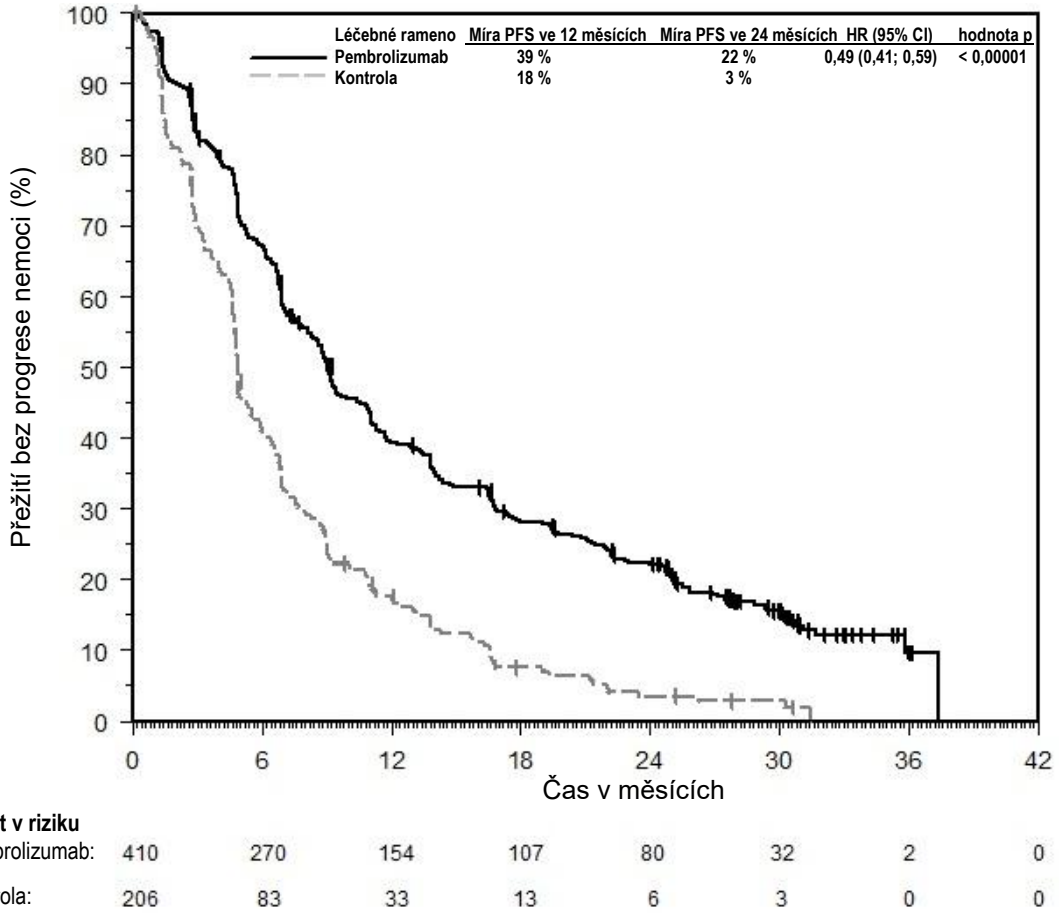
Obrázek 14: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-189 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrola:	206	149	98	72	55	25	5	0

Obrázek 15: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-189 (populace podle původního léčebného záměru)



Ve studii KEYNOTE-189 byla provedena analýza u pacientů, kteří měli PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab v kombinaci: n=127 (31 %) vs. chemoterapie: n=63 (31 %)], TPS 1 až 49 % [pembrolizumab v kombinaci: n=128 (31 %) vs. chemoterapie: n=58 (28 %)] nebo ≥ 50 % [pembrolizumab v kombinaci: n=132 (32 %) vs. chemoterapie: n=70 (34 %)] (viz tabulka 18).

Tabulka 18: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-189 podle exprese PD-L1[*]

Cílový parametr	Léčba pembrolizumabem v kombinaci	Chemoterapie	Léčba pembrolizumabem v kombinaci	Chemoterapie	Léčba pembrolizumabem v kombinaci	Chemoterapie
	TPS < 1 %		**TPS 1 až 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS Poměr rizik[†] (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Poměr rizik[†] (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

[*] Založeno na konečné analýze
[†] Poměr rizik (léčba pembrolizumabem v kombinaci v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Při konečné analýze bylo do studie KEYNOTE-189 zařazeno celkem 57 pacientů s NSCLC ve věku ≥ 75 let (35 do skupiny léčené pembrolizumabem v kombinaci a 22 do kontrolní skupiny). Poměr rizik=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] u OS a poměr rizik=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] u PFS byly hlášeny pro kombinaci pembrolizumabu vs. chemoterapie v rámci této podskupiny studie. Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií platinou jsou pro tuto skupinu pacientů omezené.

KEYNOTE-407: Kontrolovaná studie kombinované terapie u dosud neléčených pacientů se skvamózním NSCLC

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem byla hodnocena ve studii KEYNOTE-407, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii. Klíčovými kritérii pro zařazení do této studie byl metastazující skvamózní NSCLC bez ohledu na expresi PD-L1 v nádoru a žádná předchozí systémová léčba metastazujícího onemocnění. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které během 2 let léčby vyžadovalo systémovou terapii; se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo pacienti, kteří byli léčeni v předchozích 26 týdnech radioterapií v oblasti hrudníku v dávce více než 30 Gy, nebyli zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 nádorem (TPS < 1 % [negativní] vs. TPS ≥ 1 %), volby léčby paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem zkoušejícím a geografické oblasti (východní Asie vs. jiná oblast než východní Asie). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jedné z následujících léčebných skupin léčených intravenózní infuzí:

- pembrolizumab v dávce 200 mg a karboplatina AUC 6 mg/ml/min 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly a paklitaxel v dávce 200 mg/m^2 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly nebo nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu po 4 cykly, a následně pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny. Pembrolizumab se 1. den podával před chemoterapií.
- placebo a karboplatina AUC 6 mg/ml/min 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly a paklitaxel v dávce 200 mg/m^2 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly nebo nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu po 4 cykly, a následně placebo každé 3 týdny.

Léčba pembrolizumabem nebo placebem pokračovala do progrese onemocnění definované dle RECIST 1.1 stanovené BICR, nepřijatelné toxicity nebo maximálně po dobu 24 měsíců. Podávání pembrolizumabu bylo po progresi onemocnění definované dle RECIST povoleno, pokud byl pacient klinicky stabilní a podle hodnocení zkoušejícího měl z léčby klinický prospěch.

Pacientům ve skupině léčené placebem byl v době progrese onemocnění nabídnut pembrolizumab v monoterapii.

Vyhodnocení stavu nádoru se do 18. týdne provádělo každých 6 týdnů, do 45. týdne každých 9 týdnů a následně každých 12 týdnů.

Randomizováno bylo celkem 559 pacientů. Charakteristiky hodnocené populace byly: medián věku 65 let (rozmezí: 29 až 88 let); 55 % ve věku 65 let nebo více; 81 % muži; 77 % běloši; výkonnostní stav dle ECOG 0 (29 %) a 1 (71 %) a 8 % mělo při zařazení léčené mozkové metastázy. Třicet pět procent mělo nádory exprimující PD-L1 s TPS < 1 % [negativní]; 19 % bylo z východní Asie a 60 % dostávalo paklitaxel.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnoceno BICR pomocí RECIST 1.1). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání léčebné odpovědi, hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1. Tabulka 19 shrnuje klíčové parametry účinnosti a Kaplanovy-Meierovy křivky OS a PFS založené na konečné analýze provedené při mediánu doby sledování 14,3 měsíce jsou uvedeny na obrázcích 16 a 17.

Tabulka 19: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-407

Cílový parametr	Pembrolizumab karboplatina paklitaxel/nab-paklitaxel n=278	Placebo karboplatina paklitaxel/nab-paklitaxel n=281
OS[*]		
Počet (%) pacientů s příhodou	168 (60 %)	197 (70 %)
Medián v měsících (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
Hodnota p[‡]	0,0006	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	217 (78 %)	252 (90 %)
Medián v měsících (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
Hodnota p[‡]	< 0,0001	
Míra objektivní odpovědi		
ORR % (95% CI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Úplná odpověď	2,2 %	3,2 %
Částečná odpověď	60 %	35 %
Hodnota p[§]	< 0,0001	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% s trváním ≥ 12 měsíců[¶]	38 %	25 %

[*] Celkem 138 pacientů (51 %), kteří ukončili léčbu ve skupině léčené placebem plus chemoterapií, přešlo na léčbu pembrolizumabem v monoterapii nebo dostalo jako následnou léčbu inhibitor kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitor).

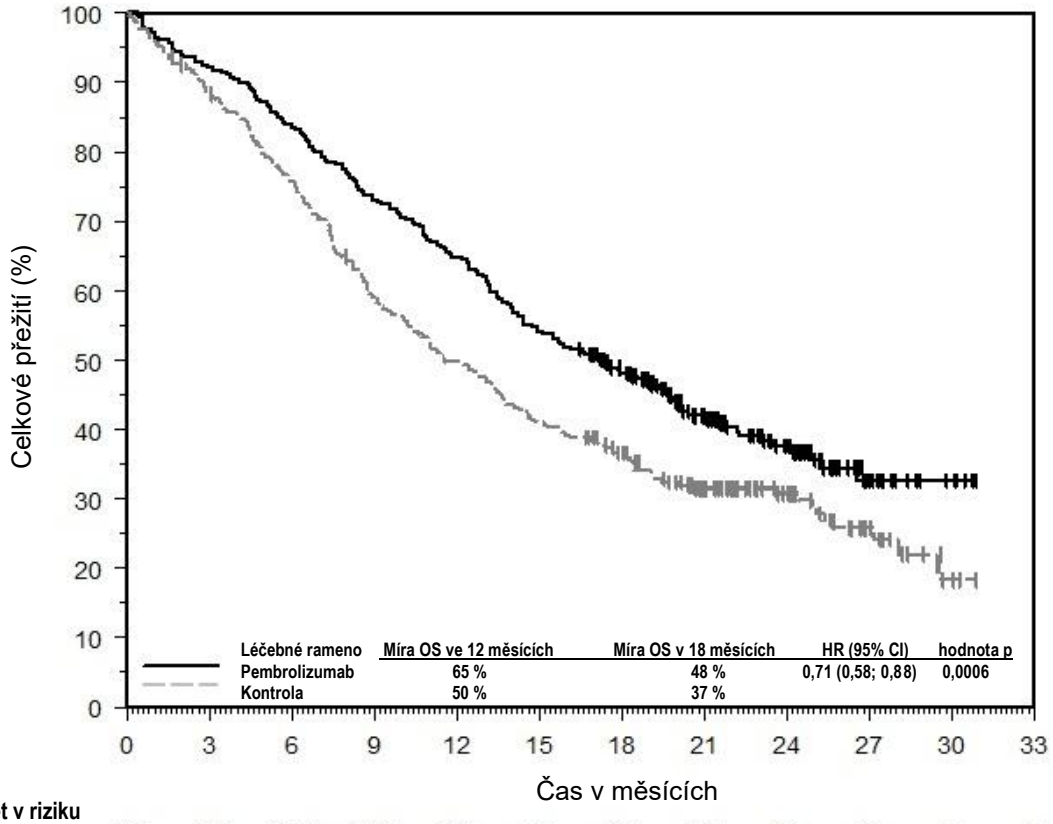
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

[‡] Založeno na stratifikovaném log-rank testu

[§] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody

[¶] Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

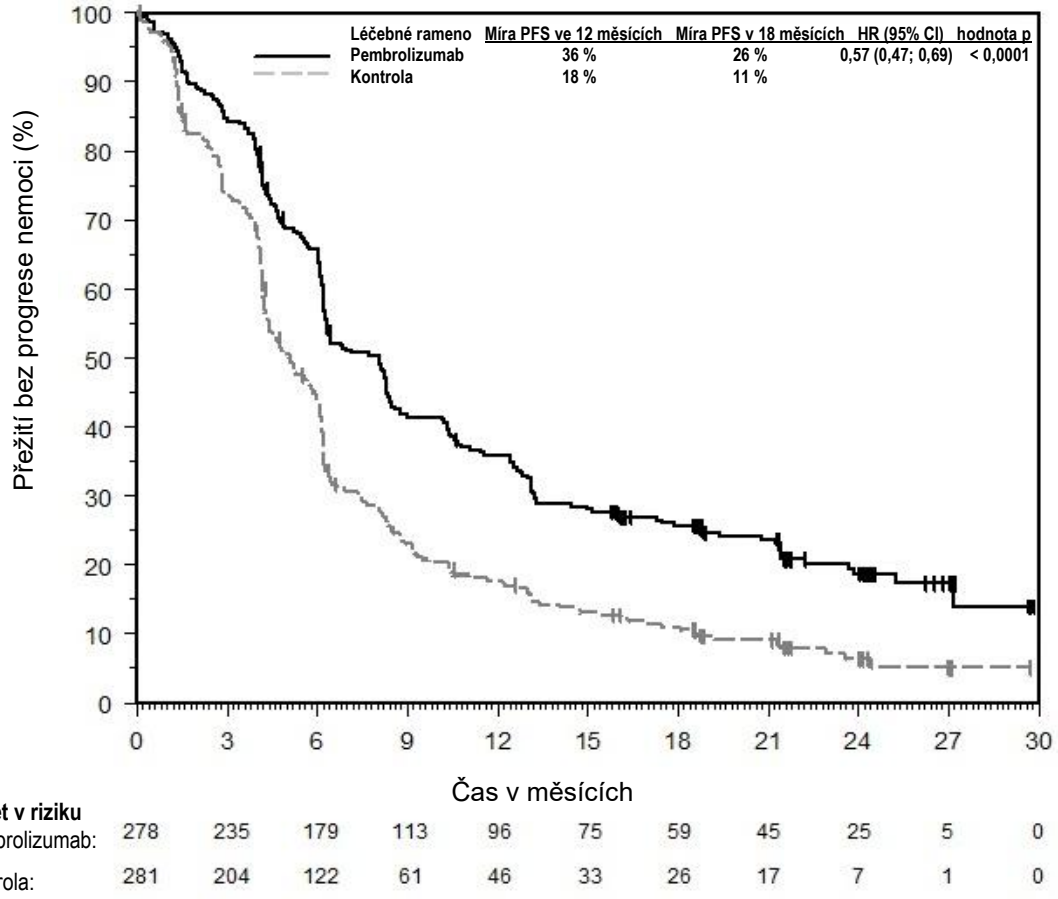
Obrázek 16: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii KEYNOTE-407



Počet v riziku

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

Obrázek 17: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci ve studii KEYNOTE-407



Ve studii KEYNOTE-407 byla provedena analýza u pacientů s PD-L1 TPS < 1 % [rameno pembrolizumab plus chemoterapie: n=95 (34 %) vs. rameno placebo plus chemoterapie: n=99 (35 %)], TPS 1 % až 49 % [rameno pembrolizumab plus chemoterapie: n=103 (37 %) vs. rameno placebo plus chemoterapie: n=104 (37 %)] nebo TPS ≥ 50 % [rameno pembrolizumab plus chemoterapie: n=73 (26 %) vs. rameno placebo plus chemoterapie: n=73 (26 %)] (viz tabulka 20).

Tabulka 20: Výsledky účinnosti podle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-407*

Cílový parametr	**Léčba pembrolizumabem v kombinaci**	**Chemoterapie**	**Léčba pembrolizumabem v kombinaci**	**Chemoterapie**	**Léčba pembrolizumabem v kombinaci**	**Chemoterapie**
	TPS < 1 %		**TPS 1až 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS Poměr rizik† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Poměr rizik† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Založeno na konečné analýze

† Poměr rizik (léčba pembrolizumabem v kombinaci v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Při konečné analýze bylo do studie KEYNOTE-407 zařazeno celkem 65 pacientů s NSCLC ve věku ≥ 75 let (34 ve skupině léčené pembrolizumabem v kombinaci a 31 v kontrolní skupině). U této podskupiny byl hlášen poměr rizik = 0,81 [95% interval spolehlivosti 0,43; 1,55] při hodnocení OS, poměr rizik = 0,61 [95% interval spolehlivosti 0,34; 1,09] při hodnocení PFS; a ORR 62 % a 45 % při léčbě pembrolizumabem v kombinaci vs. chemoterapie. Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií založenou na platině jsou u této populace pacientů omezené.

KEYNOTE-010: Kontrolovaná studie u pacientů s NSCLC, kteří již byli léčeni chemoterapií
Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-010, což byla multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie léčby pokročilého NSCLC u pacientů, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu. Pacienti měli expresi PD-L1 s TPS ≥ 1%. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. U pacientů s mutací aktivující EGFR nebo translokací ALK před podáním pembrolizumabu také došlo k progresi nemoci při terapii schválené při těchto mutacích. Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 2 (n=344) nebo 10 mg/kg bw (n=346) každé 3 týdny nebo docetaxelem v dávce 75 mg/m^2 každé 3 týdny (n=343) do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Do klinické studie nebyli zařazeni pacienti s autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi ani pacienti, kteří byli v předchozích 26 týdnech na hrudníku ozářeni dávkou větší než 30 Gy. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů.

Výchozí charakteristiky této populace byly: medián věku 63 let (42 % bylo ve věku 65 nebo více); 61 % byli muži; 72 % běloši a 21 % Asijci a 34 % mělo stav výkonnosti ECOG 0 a 66 % mělo stav výkonnosti ECOG 1. Charakteristiky nemoci byly skvamózní (21 %) a neskvamózní (70 %); stadium IIIA (2 %); stadium IIIB (7 %); stadium IV (91 %); stabilní metastázy v mozku (15 %) a incidence mutací byla EGFR (8 %) nebo ALK (1 %). Předchozí léčba zahrnovala režim s platinovým dubletem (100 %); pacienti předtím podstoupili jednu (69 %) nebo dvě nebo více léčebných linií (29 %).

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly celkové přežití (OS) a přežití bez progrese nemoci (PFS), hodnocené BICR za využití kritérií RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly míra celkového přežití a trvání odpovědi. Tabulka 21 shrnuje klíčové parametry účinnosti u celé populace (TPS ≥ 1 %) a u pacientů s TPS ≥ 50 % a obrázek 18 ukazuje Kaplanovu-Meierovu křivku celkového přežití (TPS ≥ 1 %) založenou na konečné analýze s mediánem délky sledování 42,6 měsíce.

Tabulka 21: Odpověď na pembrolizumab 2 nebo 10 mg/kg bw každé 3 týdny u pacientů s již léčeným NSCLC ve studii KEYNOTE-010

Cílový parametr	**Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny**	**Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týdny**	**Docetaxel 75 mg/m^2 každé 3 týdny**
TPS ≥ 1 %			
Počet pacientů	344	346	343
OS			
Počet (%) pacientů s příhodou	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Poměr rizik[*] (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Hodnota p[†]	0,00128	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Počet (%) pacientů s příhodou	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Poměr rizik[*] (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Hodnota p[†]	0,065	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Míra objektivní odpovědi[‡]			
ORR % (95% CI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Úplná odpověď	2 %	3 %	0 %
Částečná odpověď	18 %	18 %	9 %
Trvání odpovědi[‡,§]			
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% přetrvávajících[¶]	42 %	43 %	6 %

Cílový parametr	Pembrolizumab 2 mg/kg bw každé 3 týdny	Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 3 týdny	Docetaxel 75 mg/m^2 každé 3 týdny
TPS ≥ 50%			
Počet pacientů	139	151	152
OS			
Počet (%) pacientů s příhodou	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS‡			
Počet (%) pacientů s příhodou	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Hodnota p†	< 0,001	< 0,001	---
Medián v měsících (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Míra objektivní odpovědi‡			
ORR % (95% CI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Úplná odpověď	4 %	4 %	0 %
Částečná odpověď	27 %	28 %	9 %
Trvání odpovědi‡,§			
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% přetrvávajících¶	55 %	47 %	8 %

* Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s docetaxelem) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

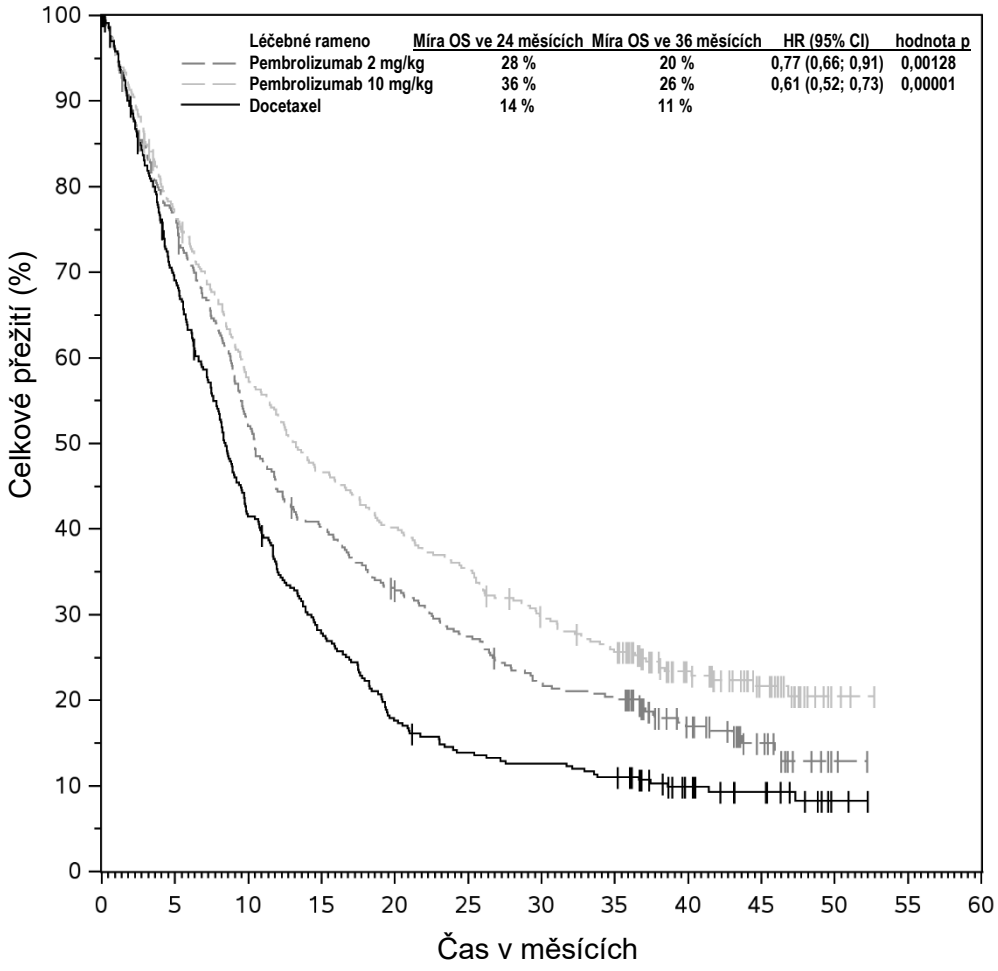
† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

‡ Vyhodnoceno BICR za využití kritérií RECIST 1.1

§ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

¶ Přetrvávající odpověď zahrnuje všechny respondéry, kteří byli v době analýzy naživu, bez progrese onemocnění, nezahájili novou protinádorovou léčbu a nebyli vyřazeni z následného sledování (follow-up)

Obrázek 18: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-010 (pacienti s expresí PD-L1 s TPS ≥ 1 %, populace podle původního léčebného záměru)



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

Výsledky účinnosti byly v ramenech léčených 2 mg/kg bw a 10 mg/kg bw pembrolizumabu podobné. Výsledky účinnosti ohledně celkového přežití byly na základě meziskupinového porovnání konzistentní bez ohledu na stáří vzorku nádoru (nový vs. archivní).

V analýzách podskupin byl u pacientů, kteří nikdy nekouřili nebo u pacientů s nádory nesoucími mutace aktivující EGFR, kteří dostávali alespoň chemoterapii na bázi platiny a inhibitor tyrosinkinázy, pozorován snížený přínos přežití u pembrolizumabu ve srovnání s docetaxelem; avšak vzhledem k nízkému počtu pacientů nemohou být z těchto údajů učiněny žádné konečné závěry.

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu u pacientů s nádory, které neexprimují PD-L1 nebyla stanovena.

Maligní mezoteliom pleury
KEYNOTE-483: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientů s neléčeným neresekovatelným pokročilým nebo metastazujícím maligním mezoteliomem pleury (MPM)
Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou byla hodnocena ve studii KEYNOTE-483, multicentrické, randomizované, otevřené, aktivním komparátorem kontrolované studii. Klíčovými kritérii pro zařazení byl neresekovatelný pokročilý nebo metastazující MPM bez předchozí systémové léčby pokročilého/metastazujícího onemocnění. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo

systémovou léčbu během 3 let od začátku léčby, nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle histologického podtypu (epiteloidní vs. jiný než epiteloidní). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg s pemetrexedem v dávce 500 mg/m^2 a cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatinou AUC 5-6 mg/ml/min 1. den každého 21denního cyklu po dobu až 6 cyklů, následovaný pembrolizumabem v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=222). Pembrolizumab byl podáván před chemoterapií 1. den.
- Pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 a cisplatina v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatina AUC 5-6 mg/ml/min 1. den každého 21denního cyklu po dobu až 6 cyklů (n=218).

Léčba pembrolizumabem pokračovala až do zkoušejícím stanovené progrese onemocnění podle modifikovaných kritérií dle RECIST 1.1 pro mezoteliom (mRECIST), nepřijatelné toxicity nebo maximálně po dobu 24 měsíců. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů po dobu 18 týdnů a poté každých 12 týdnů.

U 95 pacientů s jinou než epiteloidní histologií ve studii KEYNOTE-483 byly výchozí charakteristiky: medián věku 71 let (rozmezí: 48-85 let) se 76 % ve věku 65 let nebo starší; 83 % muži; 85 % běloši, 15 % neuvedeno nebo neznámo; 1 % Hispánci nebo latinskoamerického původu a 44 % s výkonnostním stavem dle ECOG 0 a 56 % s výkonnostním stavem dle ECOG 1.

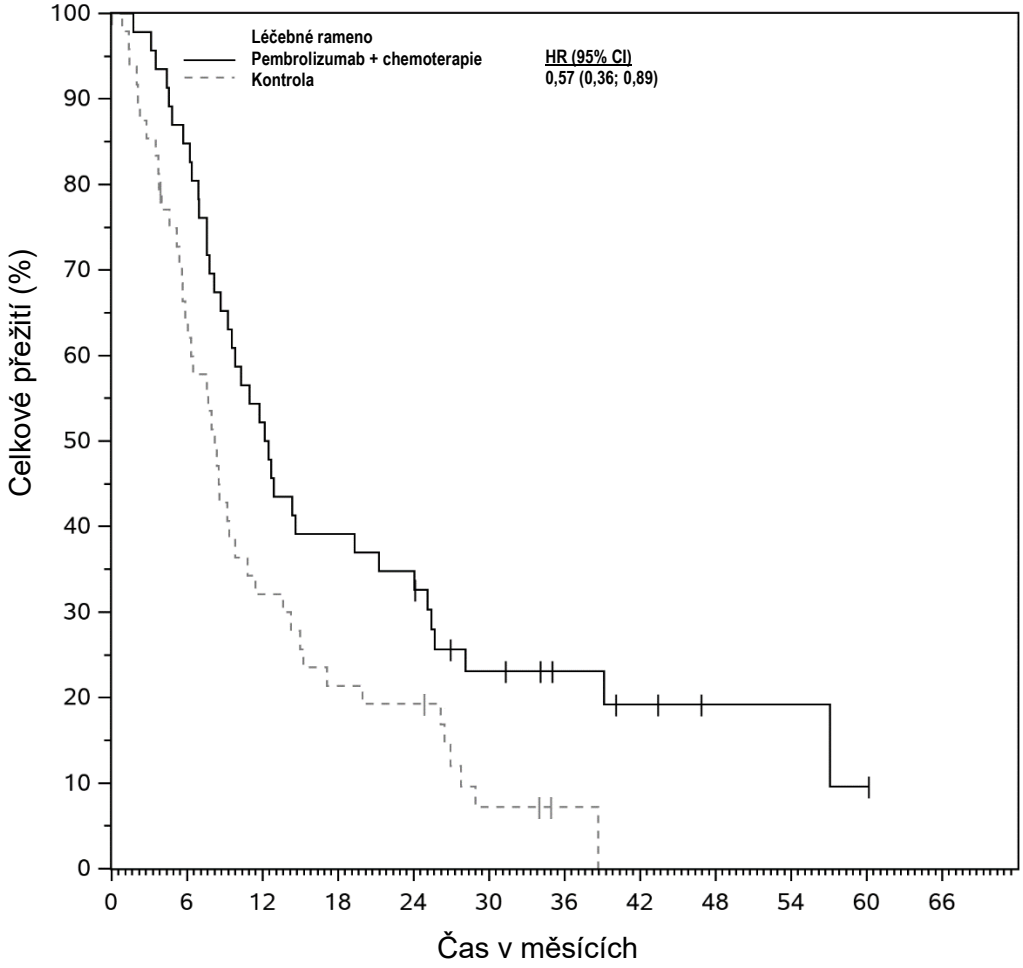
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS. Dalšími parametry hodnocení účinnosti byly PFS, ORR a DoR hodnocené BICR pomocí mRECIST. Studie prokázala statisticky významné zlepšení v celkové populaci pro OS [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; hodnota p 0,0162] a PFS [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; hodnota p 0,0194] v konečné analýze a pro ORR [52 % (95% CI, 45; 59) vs. 29 % (95% CI, 23; 35); hodnota p < 0,00001] v průběžné analýze u pacientů randomizovaných k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě samotnou chemoterapií. Tabulka 22 shrnuje klíčové parametry účinnosti a obrázky 19 a 20 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS na základě konečné analýzy s mediánem doby sledování 9,8 měsíce (rozmezí: 0,9 až 60,3 měsíce) u pacientů s jiným než epiteloidním maligním mezoteliomem pleury.

Tabulka 22: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-483 u pacientů s jiným než epiteloidním maligním mezoteliomem pleury

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny + chemoterapie pemetrexedem + platinou (n=46)**	**Chemoterapie pemetrexedem + platinou (n=49)**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	37 (80 %)	44 (90 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Medián v měsících† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	36 (78 %)	38 (78 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Medián v měsících† (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Míra objektivní odpovědi		
ORR % (95% CI)‡	41 % (27; 57)	6 % (1; 17)
Trvání odpovědi†		
Medián v měsících (rozmezí)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)

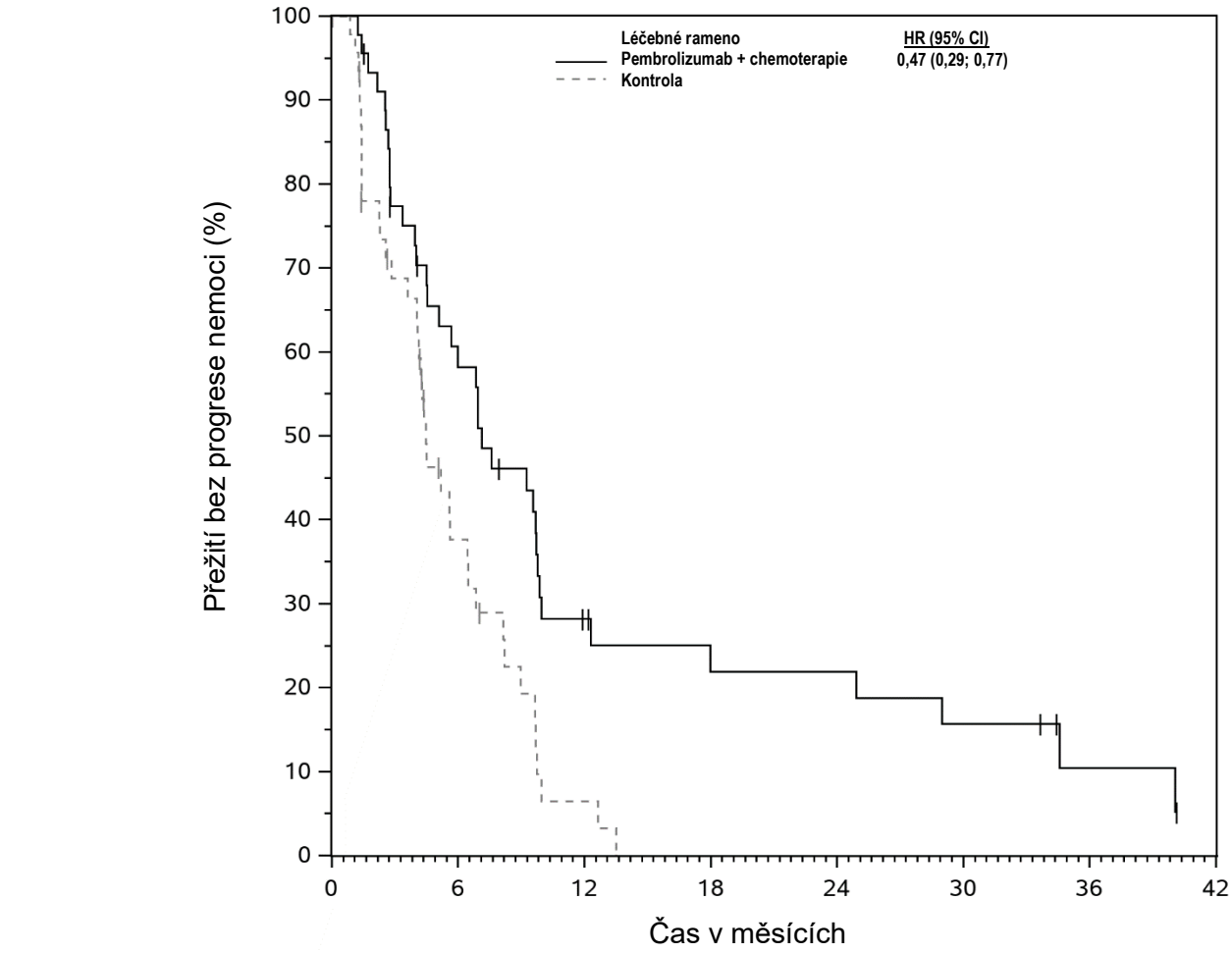
* Založeno na Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů s léčbou jako kovariátou
† Z metody odhadu limitu produktu (Kaplanova-Meierova) pro cenzorovaná data
‡ Na základě přesné metody pro binomická data

Obrázek 19: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s jiným než epiteloidním MPM ve studii KEYNOTE-483



Počet v riziku												
Pembrolizumab + chemoterapie	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontrola	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Obrázek 20: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci u pacientů s jiným než epiteloidním MPM ve studii KEYNOTE-483



Klasický Hodgkinův lymfom

KEYNOTE-204: Kontrolovaná studie u pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL)

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-204, randomizované, otevřené, aktivním komparátorem kontrolované studii u 304 pacientů s relabujícím nebo refrakterním cHL. Do studie nebyli zařazeni pacienti s aktivní, neinfekční pneumonitidou, po alogenní transplantaci (HSCT) v posledních 5 letech (nebo > 5 letech, ale se symptomy GVHD), s aktivním autoimunitním onemocněním, se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo s aktivní infekcí vyžadující systémovou léčbu. Randomizace byla stratifikována podle předchozí ASCT (ano vs. ne) a stavu onemocnění po první linii léčby (primární refrakterní vs. relaps méně než 12 měsíců po dokončení vs. relaps 12 měsíců nebo více po dokončení). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny.
- Brentuximab vedotin (BV) v dávce 1,8 mg/kg bw intravenózně každé 3 týdny.

Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny až do nepřijatelné toxicity nebo dokumentované progrese onemocnění, nebo maximálně 35 cyklů. V současné době jsou k dispozici omezené údaje o trvání odpovědi po ukončení léčby pembrolizumabem ve 35. cyklu. Odpověď byla hodnocena každých 12 týdnů, přičemž první plánované vyšetření po zařazení do studie bylo ve 12. týdnu.

Mezi 304 pacienty ve studii KEYNOTE-204 byla subpopulace 112 pacientů, u nichž před zařazením do studie selhala transplantace, a 137 pacientů, u nichž selhaly 2 nebo více předchozích terapií, přičemž ASCT nebyla možností léčby v době zařazení do studie. Výchozí charakteristiky u těchto 249 pacientů byly: medián věku 34 let (11 % ve věku 65 let nebo vyšším); 56 % muži; 80 % běloši a 7 % Asijci a 58 % mělo stav výkonnosti ECOG 0 a 41 % mělo stav výkonnosti ECOG 1. Přibližně 30 % pacientů bylo refrakterních vůči prvoliniové léčbě a přibližně 45 % pacientů v minulosti podstoupilo ASCT. Nodulární skleróza byla více zastoupeným histologickým podtypem cHL (přibližně 81 %) a velká nádorová masa (*bulky disease*), B symptomy a postižení kostní dřeně byly přítomné u přibližně 21 %, 28 % a 4 % pacientů, v tomto pořadí.

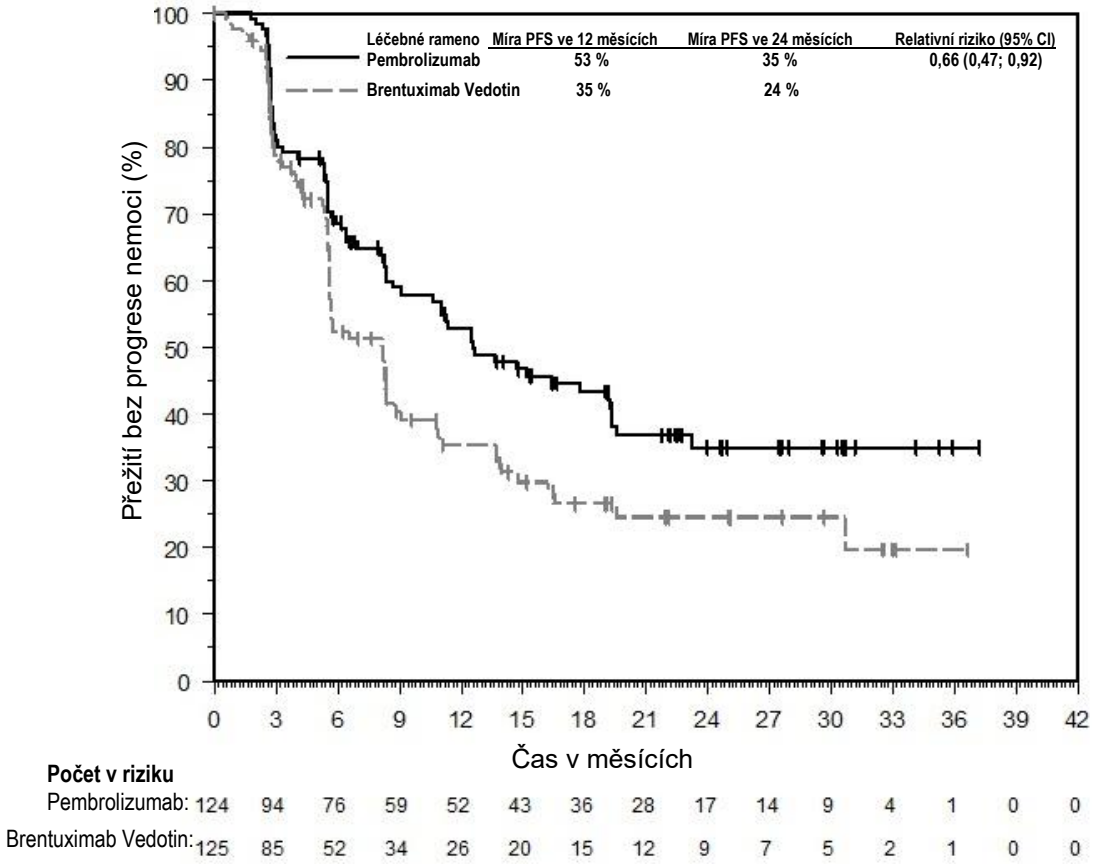
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo PFS a sekundárním parametrem hodnocení účinnosti byl ORR, oba parametry byly hodnoceny BICR podle revidovaných kritérií International Working Group (IWG) z roku 2007. Dodatečný primární parametr hodnocení účinnosti, OS, nebyl v době analýzy formálně hodnocen. V populaci podle původního léčebného záměru (ITT) byl medián doby následného sledování u 151 pacientů léčených pembrolizumabem 24,9 měsíce (rozmezí: 1,8 až 42,0 měsíce). Výsledky počáteční analýzy vedly k HR u PFS 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) s jednostrannou hodnotou p 0,0027. ORR byl 66 % pro pembrolizumab ve srovnání s 54 % pro standardní léčbu s hodnotou p 0,0225. Tabulka 23 shrnuje výsledky účinnosti u subpopulace. Výsledky účinnosti u této subpopulace byly v souladu s výsledky u ITT populace. Kaplanova-Meierova křivka PFS pro tuto subpopulaci je uvedena na obrázku 21.

Tabulka 23: Výsledky účinnosti u pacientů s cHL, u nichž před zařazením do studie selhala transplantace nebo u nichž selhaly 2 nebo více předchozích terapií, přičemž ASCT nebyla možností léčby, ve studii KEYNOTE-204

Cílový parametr	**Pembrolizumab** **200 mg každé 3 týdny n=124**	**Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg bw každé 3 týdny n=125**
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	68 (55 %)	75 (60 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Medián v měsících (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Míra objektivní odpovědi		
ORR‡ % (95% CI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Úplná odpověď	27 %	22 %
Částečná odpověď	39 %	33 %
Stabilní onemocnění	12 %	23 %
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Počet (%¶) pacientů s trváním ≥ 6 měsíců	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Počet (%¶) pacientů s trváním ≥ 12 měsíců	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Založeno na pacientech s nejlepší celkovou odpovědí jako úplná nebo částečná odpověď
¶ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 21: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene u pacientů s cHL, u nichž před zařazením do studie selhala transplantace nebo u nichž selhaly 2 nebo více předchozích terapií, přičemž ASCT nebyla možností léčby, ve studii KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013: Otevřené studie u pacientů s relabujícím nebo refrakterním cHL
Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studiích KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013, dvou multicentrických, otevřených studiích léčby 241 pacientů s cHL. Tyto studie zařadily pacienty, u nichž selhala ASCT a BV, kteří nebyli vhodní k ASCT, protože po záchranné chemoterapii nedosáhli kompletní nebo parciální remise a u kterých selhal BV, nebo u kterých selhala ASCT a BV nedostávali. U pěti hodnocených subjektů nebylo možno provést ASCT z jiných důvodů než selhání záchranné chemoterapie. Obě studie zařazovaly pacienty bez ohledu na expresi PD-L1. Ani do jedné ze studií nemohli být zařazeni pacienti s aktivní, neinfekční pneumonitidou, po alogenní transplantaci v posledních 5 letech (nebo > 5 letech, ale s GVHD), aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=210; KEYNOTE-087) nebo 10 mg/kg bw každé 2 týdny (n=31; KEYNOTE-013) do vzniku nepřijatelné toxicity nebo doložené progrese onemocnění.

Výchozí charakteristiky pacientů ve studii KEYNOTE-087 byly následující: medián věku 35 let (9 % ve věku 65 let nebo vyšším); 54 % muži; 88 % běloši a 49 % mělo stav výkonnosti ECOG 0 a 51 % mělo stav výkonnosti ECOG 1. Medián počtu předchozích linií léčby podaných k léčbě cHL byl 4 (rozmezí: 1 až 12). Osmdesát jedno procento pacientů bylo refrakterních vůči nejméně jedné předchozí léčbě, včetně 34 %, kteří byli refrakterní vůči prvoliniové léčbě. Šedesát jedno procento pacientů podstoupilo ASCT, u 38 % nebyla transplantace vhodná; 17 % nedostávalo v minulosti brentuximab vedotin a 37 % pacientů bylo předtím léčeno ozařováním. Podtypy nemoci byly 81 % nodulární skleróza, 11 % smíšená buněčnost, 4 % s lymfocytární predominancí a 2 % s lymfocytární deplecí.

U pacientů ze studie KEYNOTE-013 byly výchozí charakteristiky: medián věku 32 let (7 % ve věku 65 let nebo vyšším), 58 % muži, 94 % běloši a 45 % mělo stav výkonnosti ECOG 0 a 55 % mělo stav

výkonnosti ECOG 1. Medián počtu předchozích linií léčby podaných k léčbě cHL byl 5 (rozmezí: 2 až 15). Osmdesát čtyři procenta byla refrakterní vůči nejméně jedné předchozí léčbě, včetně 35 %, kteří byli refrakterní vůči prvoliniové léčbě. Sedmdesát čtyři procenta pacientů podstoupila ASCT, u 26 % nebyla transplantace vhodná a 45 % pacientů bylo předtím léčeno ozařováním. Podtypy nemoci byly 97 % nodulární skleróza a 3 % smíšená buněčnost.

Primární parametry hodnocení účinnosti (ORR a CRR) byly hodnoceny BICR podle revidovaných kritérií IWG z roku 2007. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly trvání odpovědi, PFS a OS. Odpověď byla ve studiích KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013 hodnocena každých 12, respektive 8 týdnů, přičemž první plánované vyšetření po zařazení do studie bylo ve 12. týdnu. Hlavní výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 24.

Tabulka 24: Výsledky účinnosti ve studiích KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	**KEYNOTE-013†**
Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=210**	**Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 týdny n=31**
Míra objektivní odpovědi‡		
ORR % (95% CI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Kompletní remise	28 %	19 %
Parciální remise	44 %	39 %
Trvání odpovědi‡		
Medián v měsících (rozmezí)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Nebylo dosaženo (0,0+; 45,6+)¶
% s trváním ≥ 12 měsíců	59 %#	70 %Þ
% s trváním ≥ 24 měsíců	45 %ß	---
% s trváním ≥ 60 měsíců	25 %à	---
Doba do odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	59 (28 %)	6 (19 %)
12měsíční míra OS	96 %	87 %
24měsíční míra OS	91 %	87 %
60měsíční míra OS	71 %	---

* Medián doby následného sledování 62,9 měsíce
† Medián doby následného sledování 52,8 měsíce
‡ Hodnoceno BICR podle revidovaných kritérií IWG z roku 2007 podle PET CT skenů
§ U pacientů (n=150) s odpovědí dle nezávislé kontroly
¶ U pacientů (n=18) s odpovědí dle nezávislé kontroly
# Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 62 pacientů s odpověďmi trvajícími 12 měsíců nebo více
Þ Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 7 pacientů s odpověďmi trvajícími 12 měsíců nebo více
ß Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 37 pacientů s odpověďmi trvajícími 24 měsíců nebo více
à Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 4 pacienty s odpověďmi trvajícími 60 měsíců nebo více

Účinnost u starších pacientů
Celkově bylo ve studiích KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 a KEYNOTE-204 pembrolizumabem léčeno 46 pacientů s cHL ve věku ≥ 65 let. Údaje od těchto pacientů jsou příliš omezené na to, aby bylo možno o účinnosti u této populace učinit nějaké závěry.

Uroteliální karcinom
KEYNOTE-B15: Kontrolovaná studie kombinace s enfortumabem vedotinem pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu pacientů s MIBC, u kterých je chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná
Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem jako neoadjuvantní léčba a poté po radikální cystektomii pokračující jako adjuvantní léčba byla hodnocena ve studii KEYNOTE-B15, otevřené, randomizované, multicentrické, aktivním komparátorem kontrolované studii u pacientů

s MIBC. Hlavní kritéria pro zařazení zahrnovala dosud neléčený MIBC ve stadiu cT2-T4aN0M0 nebo cT1-T4aN1M0 u pacientů, u nichž byla chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná, a kteří byli vhodní pro radikální cystektomii (RC – *radical cystectomy*) a pánevní lymfadenektomii (PLND – *pelvic lymph node dissection*), bez ohledu na stav PD-L1. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu během 2 let před zahájením léčby nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni do studie. Randomizace byla stratifikována podle stadia nádoru (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), kombinovaného pozitivního skóre PD-L1 (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) a geografické oblasti (Spojené státy americké vs. Evropská unie vs. většina světa). Pacienti byli randomizováni (v poměru 1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí.

- Pembrolizumab v kombinaci s enfortumabem vedotinem (n=405): neoadjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 30 minut 1. den a enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu po 4 cykly. Po RC a PLND adjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 30 minut 1. den každého 21denního cyklu po 13 cyklů a adjuvantní enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu po 5 cyklů.
- Gemcitabin a cisplatina (n=403): neoadjuvantní gemcitabin v dávce 1 000 mg/m^2 1. a 8. den a cisplatina v dávce 70 mg/m^2 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly. Po RC a PLND byli pacienti dále sledováni.

Léčba pokračovala do dokončení podávání studijní medikace, do progrese onemocnění, která vylučovala provedení RC a PLND, do neprovedení nebo odmítnutí RC a PLND, do recidivy onemocnění v adjuvantní fázi nebo do nepřijatelné toxicity. Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno při zařazení do studie, v období do 5 týdnů před RC a PLND a 6 týdnů po radikální cystektomii. Po RC a PLND bylo hodnocení stavu nádoru prováděno každých 12 týdnů až do 2 let a poté každých 24 týdnů.

Charakteristiky studované populace byly: medián věku 66 let; 81 % muži; a 80 % běloši; 57 % s CPS ≥ 10 a 43 % s CPS < 10; 78 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 22 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1; 19 % ve stadiu T2N0, 73 % s T3/T4aN0 a 8 % s T1-T4aN1. U 89 % pacientů byl histologicky prokázán uroteliální karcinom; u 4,8 % uroteliální karcinom se skvamózní diferenciací, u 2,6 % uroteliální karcinom s glandulární diferenciací a u 3,1 % uroteliální karcinom s jinými histologickými typy.

Celkem 351 (87 %) pacientů v rameni s pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem a 361 (90 %) pacientů v rameni s chemoterapií na bázi gemcitabinu a cisplatiny podstoupilo radikální cystektomii.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo EFS hodnocené BICR. Dalšími parametry hodnocení účinnosti byly míra pCR hodnocená BICR a OS.

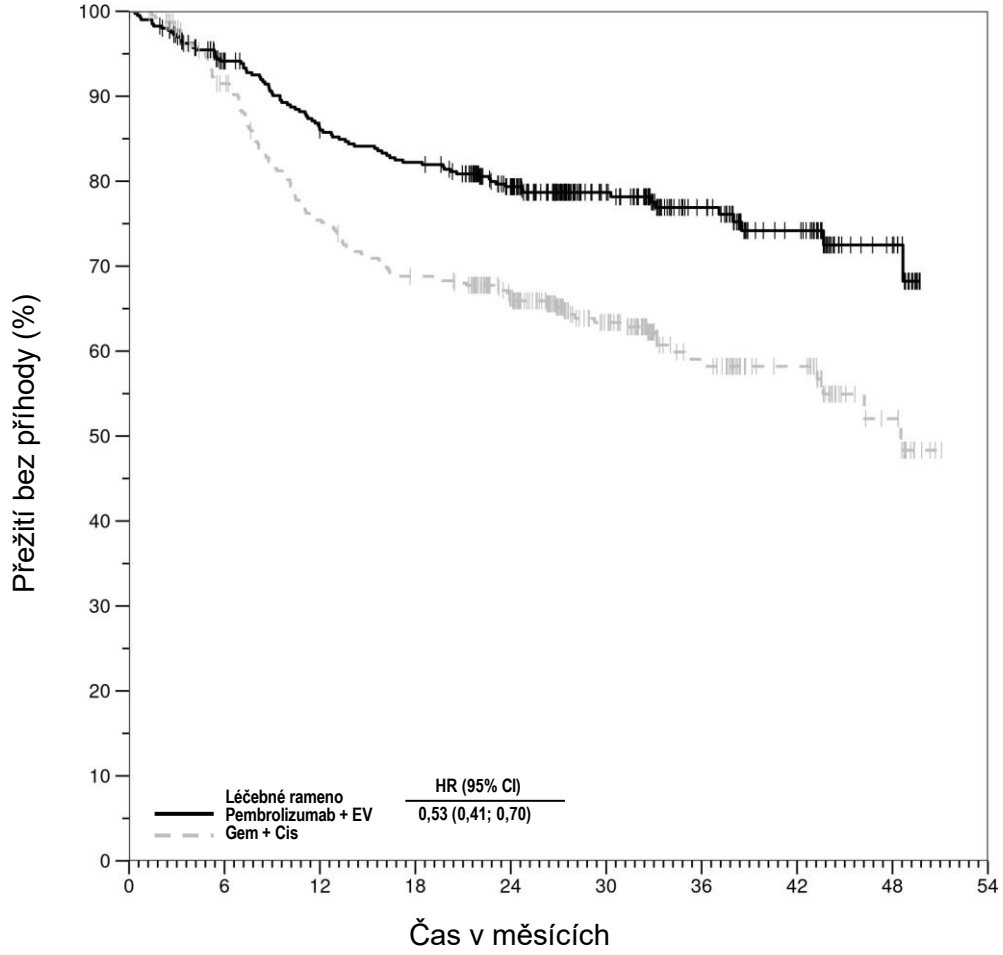
Studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS, OS a pCR u pacientů léčených neoadjuvantním a adjuvantním pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem ve srovnání s pacienty léčenými neoadjuvantní chemoterapií. Medián doby sledování u pacientů randomizovaných k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem byl 31,3 měsíce (rozmezí: 0,5–53,6 měsíce). Klíčové parametry účinnosti jsou shrnuty v tabulce 25. Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS a OS jsou uvedeny na obrázcích 22 a 23.

Tabulka 25: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-B15

Cílový parametr	Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny v kombinaci s enfortumabem vedotinem n=405	Chemoterapie gemcitabin s cisplatinou n=403
EFS		
Počet pacientů s příhodou (%)	87 (21 %)	146 (36 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (NR; NR)	48,5 (43,3; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
OS		
Počet pacientů s příhodou (%)	69 (17 %)	99 (25 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,65 (0,48; 0,89)	
Hodnota p‡	0,0029	
pCR		
Počet pacientů s pCR	226	131
Míra pCR (%), (95% CI)	55,8 (50,8; 60,7)	32,5 (28,0; 37,3)
Odhadovaný rozdíl mezi rameny (%), (95% CI)§	23,4 (16,7; 29,8)	
Hodnota p	< 0,0001	

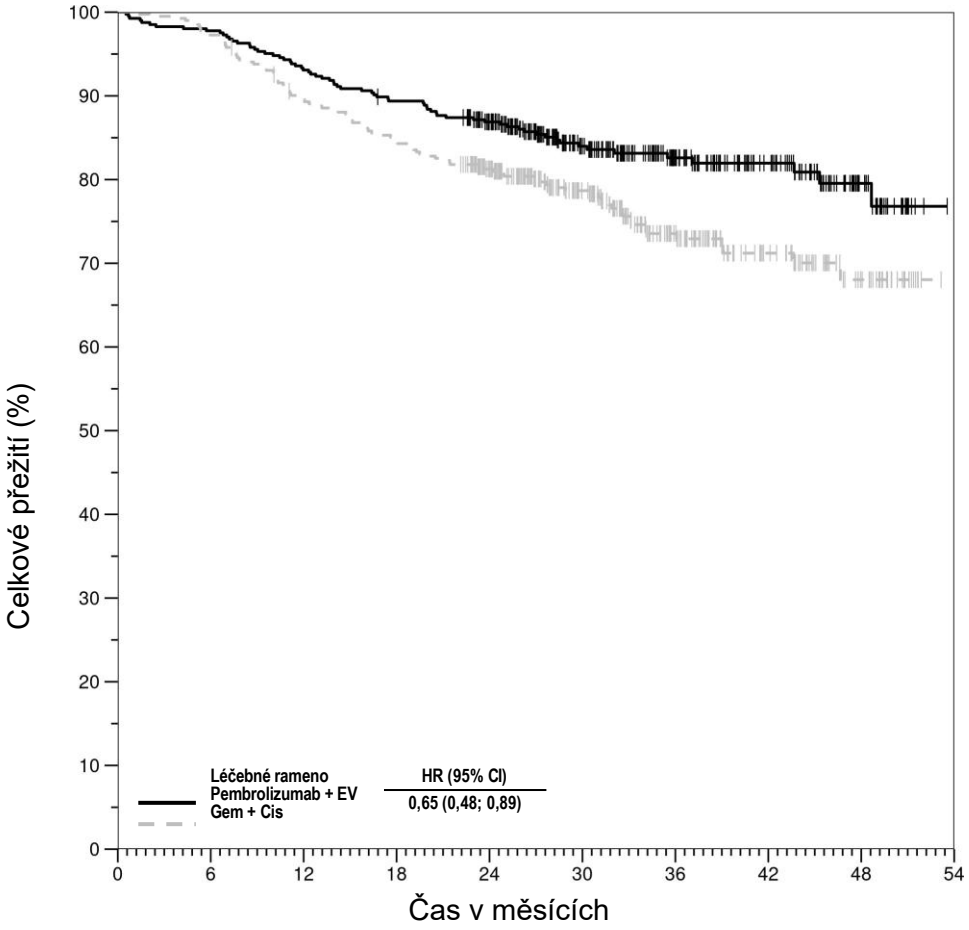
* Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech
† Založeno na stratifikovaném Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů s léčbou jako kovariátou
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu
§ Založeno na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 22: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-B15



Počet v riziku										
Pembrolizumab + EV	405	351	317	303	257	154	100	63	23	0
Gem + Cis	403	350	286	259	216	131	70	45	16	0

Obrázek 23: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-B15



Počet v riziku

Pembrolizumab + EV	405	396	377	361	325	215	142	90	34	0
Gem + Cis	403	392	358	338	295	201	119	67	29	0

KEYNOTE-905: Kontrolovaná studie kombinace s enfortumabem vedotinem pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu pacientů s MIBC, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem jako neoadjuvantní léčba a poté po radikální cystektomii pokračující jako adjuvantní léčba byla hodnocena ve studii KEYNOTE-905, otevřené, randomizované, multicentrické, aktivním komparátorem kontrolované studii u pacientů s MIBC. Hlavní kritéria pro zařazení zahrnovala dosud neléčený MIBC ve stadiu cT2-T4aN0M0 nebo cT1-T4aN1M0 u pacientů, u nichž nebyla chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná nebo ji odmítli, a kteří byli vhodní pro radikální cystektomii (RC - *radical cystectomy*) a pánevní lymfadenektomii (PLND - *pelvic lymph node dissection*), bez ohledu na stav PD-L1. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu během 2 let před zahájením léčby nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni do studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k podávání pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem jako neoadjuvantní a adjuvantní léčby, pembrolizumabu v monoterapii jako neoadjuvantní a adjuvantní léčby, nebo k samotné RC a PLND. Randomizace byla stratifikována podle stadia nádoru (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), vhodnosti pro léčbu cisplatinou (nevhodní pro léčbu cisplatinou vs. vhodní pro léčbu cisplatinou, ale léčbu odmítli) a geografické oblasti (Spojené státy americké vs. Evropská unie vs. zbytek světa). Charakteristiky populace studie a hodnocení účinnosti vycházely z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí.

- Pembrolizumab v kombinaci s enfortumabem vedotinem (n=170): neoadjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 30 minut 1. den a enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu po 3 cykly. Po RC a PLND adjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 30 minut 1. den každého 21denního cyklu po 14 cyklů a adjuvantní enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu po 6 cyklů.
- Samotná RC a PLND (n=174).

Léčba pokračovala do dokončení podávání studijní medikace, do progrese onemocnění, která vylučovala provedení RC a PLND, do neprovedení nebo odmítnutí RC a PLND, do recidivy onemocnění v adjuvantní fázi nebo do nepřijatelné toxicity. Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno při zařazení do studie, v období do 5 týdnů před RC a PLND a 6 týdnů po radikální cystektomii. Po RC a PLND bylo hodnocení stavu nádoru prováděno každých 12 týdnů až do 2 let a poté každých 24 týdnů.

Charakteristiky studované populace byly následující: medián věku 73 let; 78 % muži; 78 % běloši; 47 % s CPS ≥ 10 a 51 % s CPS < 10; 86 % s výkonnostním stavem dle ECOG 0–1 a 14 % s výkonnostním stavem dle ECOG 2; 18 % s T2N0, 77 % s T3/T4aN0 a 5 % s T1-T4aN1. Čtyřicet jedna procent pacientů mělo výchozí hodnotu clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, 59 % mělo < 60 ml/min ale ≥ 30 ml/min, a 0,3 % mělo < 30 ml/min. U 91 % pacientů byl histologicky prokázán uroteliální karcinom; u 4 % uroteliální karcinom se skvamózní diferenciací, u 3 % uroteliální karcinom s glandulární diferenciací a u 2 % uroteliální karcinom s jiným variantním histologickým typem.

Celkem 149 (88 %) pacientů v rameni s pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem a 156 (90 %) pacientů v rameni samotné RC a PLND podstoupilo radikální cystektomii.

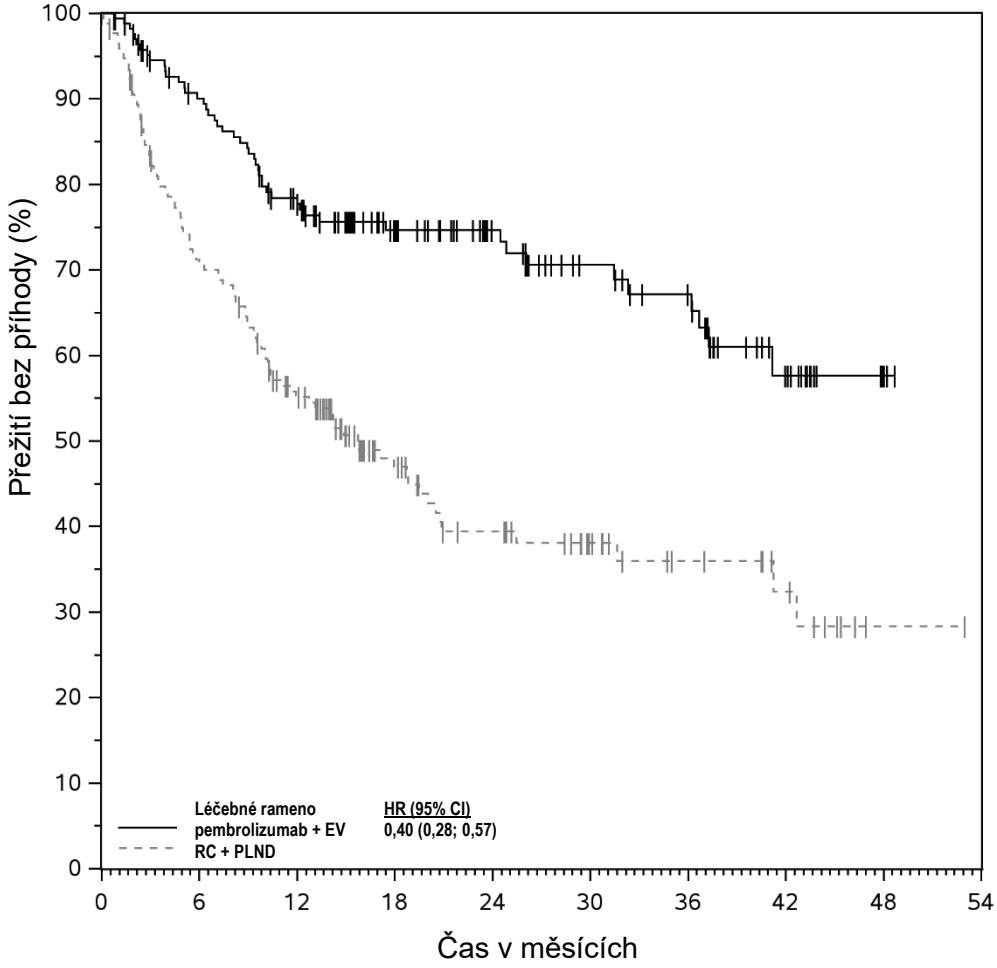
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo EFS hodnocené BICR. Dalšími parametry hodnocení účinnosti byly míra pCR hodnocená BICR a OS. Studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS, OS a pCR u pacientů léčených neoadjuvantním a adjuvantním pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem ve srovnání se samotnou RC a PLND. Medián doby sledování u pacientů randomizovaných k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem byl 20,4 měsíce (rozmezí: 1,4–52,6 měsíce). Klíčové parametry účinnosti jsou shrnuty v tabulce 26. Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS a OS jsou uvedeny na obrázcích 24 a 25.

Tabulka 26: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-905

Cílový parametr	**Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny v kombinaci s enfortumabem vedotinem n=170**	**Samotná RC a PLND n=174**
EFS		
Počet pacientů s příhodou (%)	48 (28 %)	95 (55 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Poměr rizik† (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
OS		
Počet pacientů s příhodou (%)	38 (22 %)	68 (39 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Hodnota p‡	0,0002	
pCR		
Počet pacientů s pCR	97	15
Míra pCR (%), (95% CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Odhadovaný rozdíl mezi rameny (%), (95% CI)§	48,3 (39,5; 56,5)	
Hodnota p	< 0,0001	

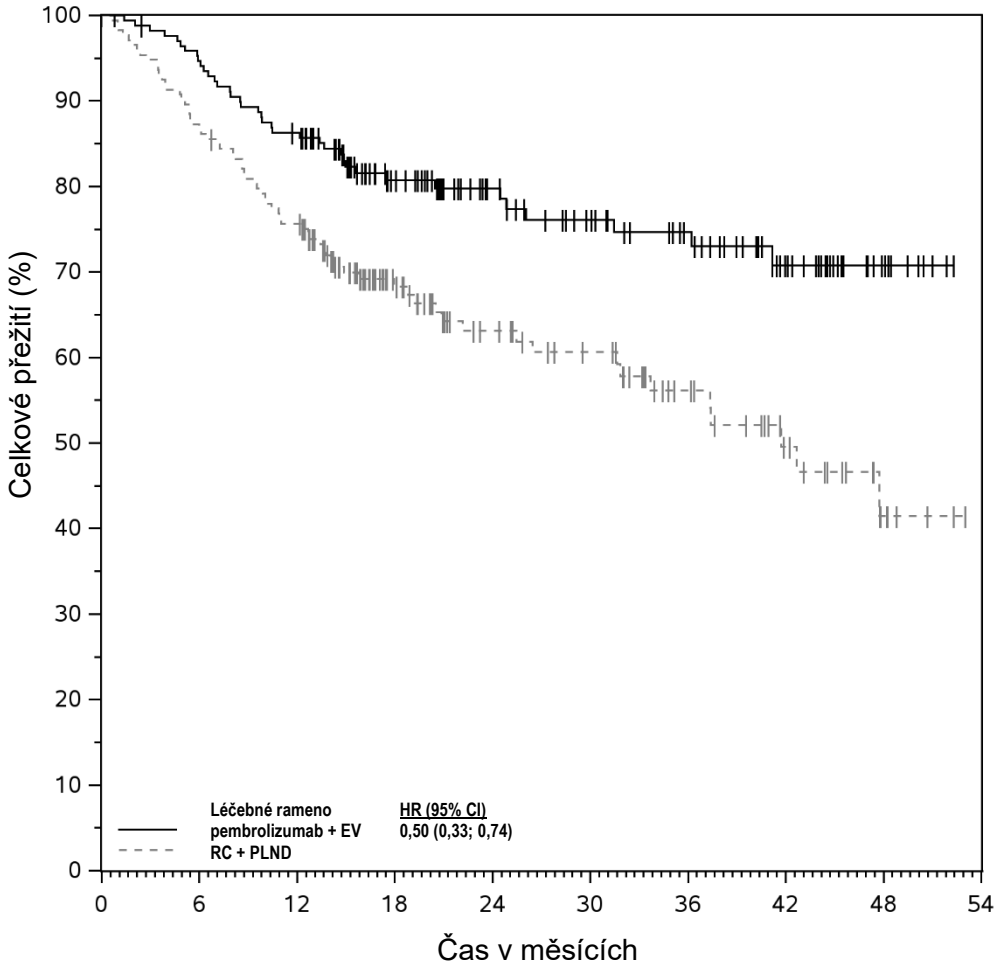
* Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech
† Založeno na stratifikovaném Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů s léčbou jako kovariátou
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu
§ Založeno na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 24: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-905



Počet v riziku										
pembrolizumab + EV	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
RC + PLND	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Obrázek 25: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-905



Počet v riziku										
pembrolizumab + EV	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

KEYNOTE-A39: Kontrolovaná studie kombinované terapie s enfortumabem vedotinem pro první linii léčby neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s enfortumabem vedotinem byla hodnocena ve studii KEYNOTE-A39, otevřené, multicentrické, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Ze studie byli vyřazeni pacienti s autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi, s aktivními metastázami do CNS, s probíhající senzorickou nebo motorickou neuropatií stupně ≥ 2 nebo s nekontrolovaným diabetem definovaným jako hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % nebo HbA1c ≥ 7 % s přidruženými příznaky diabetu, s pneumonitidou nebo jinými formami intersticiálního plicního onemocnění. Pacienti, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii nebo pacienti, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii po cystektomii, byli zařazeni do studie, pokud k recidivě došlo > 12 měsíců po dokončení léčby. Pokud pacienti vykazovali alespoň jedno z následujících kritérií, byla u nich léčba cisplatinou považována za nevhodnou: rychlost glomerulární filtrace 30–59 ml/min, výkonnostní stav dle ECOG ≥ 2, ztráta sluchu stupně ≥ 2 nebo srdeční selhání třídy III dle NYHA. Pacientům randomizovaným do ramene s gemcitabinem a chemoterapií založenou na platině bylo povoleno dostávat udržovací imunoterapii. Randomizace byla stratifikována podle vhodnosti pro léčbu cisplatinou (způsobilý nebo nezpůsobilý), exprese PD-L1 (CPS ≥ 10 nebo CPS < 10 stanovené pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) a jaterních metastáz (přítomné nebo nepřítomné). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí;

- Pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 30 minut 1. den a enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg 1. a 8. den každého 21denního cyklu.
- Gemcitabin v dávce 1 000 mg/m^2 1. a 8. den a podle volby zkoušejícího cisplatina v dávce 70 mg/m^2 nebo karboplatina (AUC 4,5 nebo 5 mg/ml/min dle lokálních pokynů) 1. den každého 21denního cyklu.

Léčba pembrolizumabem a enfortumabem vedotinem pokračovala až do progrese onemocnění definované dle RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity nebo po dobu maximálně 35 cyklů u pembrolizumabu (až přibližně 2 roky). Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů po dobu 18 měsíců a poté každých 12 týdnů.

U 886 pacientů s uroteliálním karcinomem byly výchozí charakteristiky: medián věku 69 let; 77 % muži; a 67 % běloši. Devadesát pět procent mělo onemocnění M1 a 5 % mělo onemocnění M0. Sedmdesát tři procent mělo primární nádor v dolním traktu a 27 % v horním traktu. Padesát čtyři procent bylo vhodných pro léčbu cisplatinou, 58 % mělo PD-L1 s CPS ≥ 10 a 72 % mělo viscerální metastázy, včetně 22 % s jaterními metastázami. Dvacet procent mělo normální funkci ledvin a 37 % bylo charakterizováno lehkou poruchou funkce ledvin, 41 % středně těžkou poruchou funkce ledvin a 2 % těžkou poruchou funkce ledvin. Devadesát sedm procent mělo výkonnostní stav dle ECOG 0-1 a 3 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 2. Osmdesát pět procent mělo histologii karcinomu z přechodných buněk (TCC), 2 % mělo TCC s jinou histologií a 6 % mělo TCC se skvamózní diferenciací. Třicet dva procent pacientů v rameni s gemcitabinem a chemoterapií založené na platině dostávalo udržovací imunoterapii.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS hodnocené BICR podle RECIST v1.1 a OS. Sekundárními parametry hodnocení byly ORR a DoR hodnocené BICR podle RECIST v1.1 a doba do progrese bolesti (TTPP - *time to pain progression*).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS, PFS a ORR u pacientů randomizovaných k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s enfortumabem vedotinem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě gemcitabinem a chemoterapií založenou na platině.

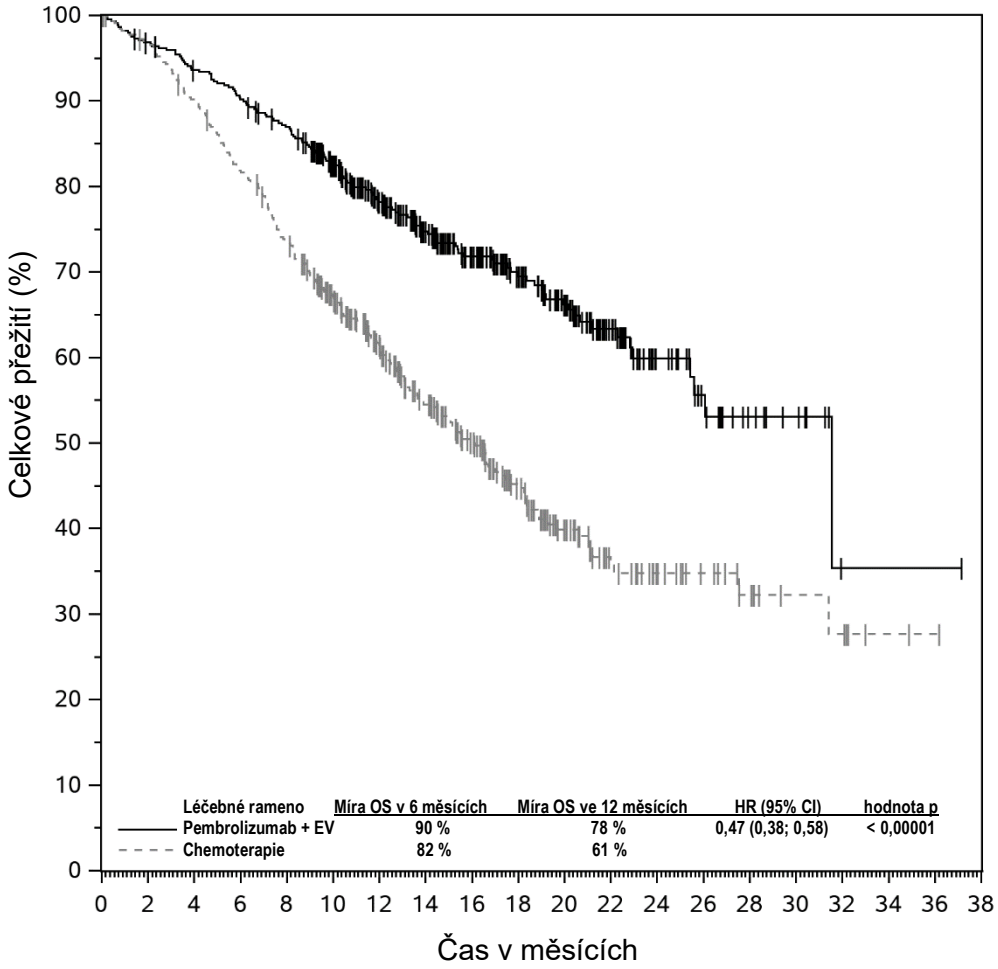
Medián doby sledování u 442 pacientů léčených pembrolizumabem a enfortumabem vedotinem byl 17,3 měsíce (rozmezí: 0,3 až 37,2 měsíce). Klíčové parametry účinnosti jsou shrnuty v tabulce 27 a na obrázcích 26 a 27.

Tabulka 27: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-A39

Cílový parametr	Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny v kombinaci s enfortumabem vedotinem n=442	Gemcitabin + chemoterapie založená na platině s udržovací imunoterapií nebo bez ní n=444
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	133 (30 %)	226 (51 %)
Medián v měsících (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Poměr rizik* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
Hodnota p†	< 0,00001	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	223 (50 %)	307 (69 %)
Medián v měsících (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Poměr rizik* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
Hodnota p†	< 0,00001	
Míra objektivní odpovědi‡		
ORR§ % (95% CI)	68 % (63,1; 72,1)	44 % (39,7; 49,2)
Hodnota p¶	< 0,00001	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Založeno na stratifikovaném Coxově regresním modelu proporcionálních rizik
† Dvoustranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu
‡ Zahrnuje pouze pacienty s měřitelným onemocněním při zařazení
§ Založeno na pacientech s nejlepší celkovou odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí
¶ Dvoustranná hodnota p založená na Cochranově-Mantelově-Haenszelově testu stratifikovaném dle exprese PD-L1, vhodnosti pro léčbu cisplatinou a jaterních metastáz
NR = nebylo dosaženo

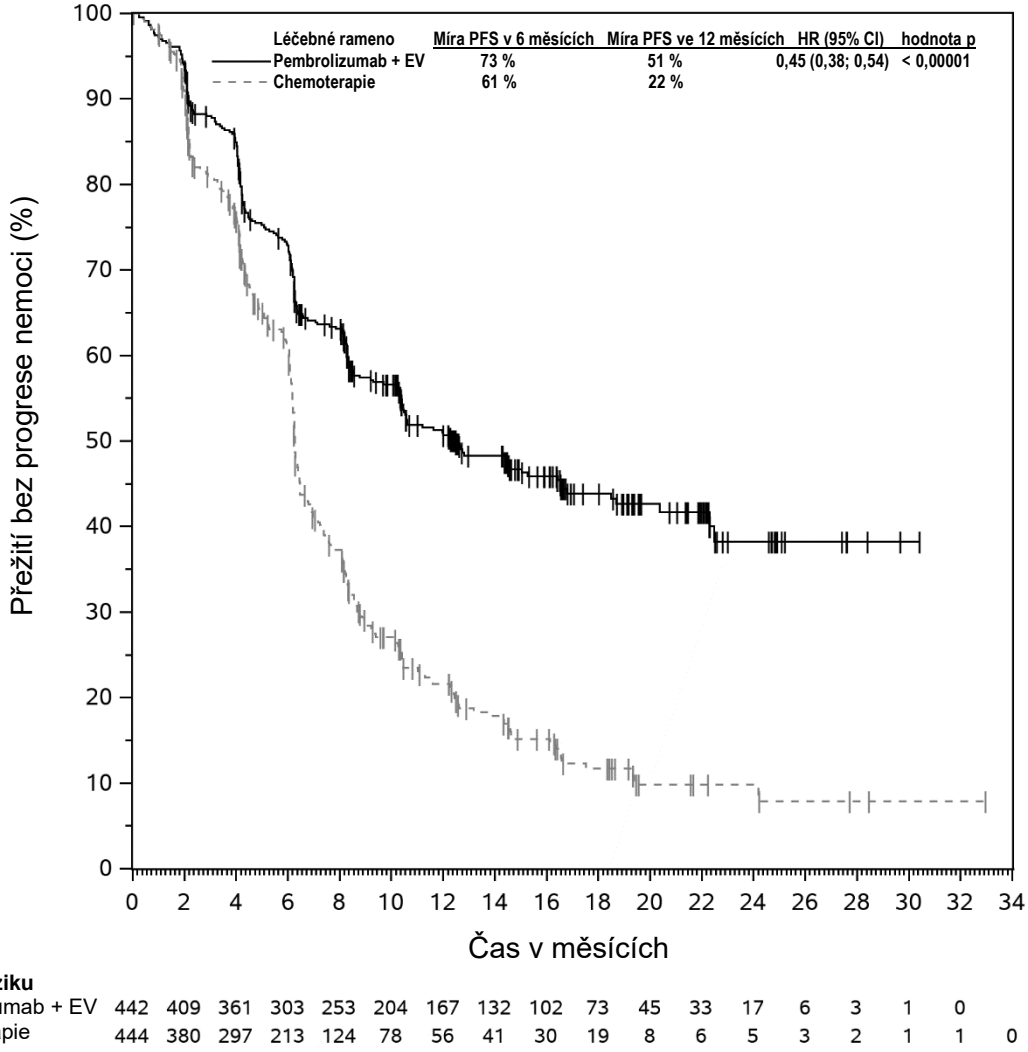
Obrázek 26: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii KEYNOTE-A39



Počet v riziku

Pembrolizumab + EV	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
Chemoterapie	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Obrázek 27: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci ve studii KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Kontrolovaná studie u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-045, multicentrické, otevřené, randomizované (1:1), kontrolované studii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u pacientů s nemocí progredující při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní. Pacienti museli předtím k léčbě lokálně pokročilé/metastazující nemoci nebo jako neoadjuvantní/adjuvantní léčbu dostat prvoliniový režim obsahující platinu, přičemž k recidivě/progresi došlo ≤12 měsíců po dokončení léčby. Pacienti byli randomizováni (1:1) do skupiny léčené buď pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny (n=270), nebo do skupiny léčené některým z následujících chemoterapeutických režimů dle volby zkoušejícího, všechny podávané intravenózně každé 3 týdny (n=272): paklitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) nebo vinflunin 320 mg/m^2 (n=87). Pacienti byli pembrolizumabem léčeni do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění. Léčba mohla pokračovat i po progresi, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že z ní má klinický přínos. Pacienti bez progrese onemocnění mohli být léčeni až 24 měsíců. Ze studie byli vyřazeni pacienti s autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi a pacienti, kteří již dostali více než 2 linie systémové chemoterapie metastazujícího uroteliálního karcinomu. Pacienti s výkonnostním stavem 2 dle ECOG museli mít hemoglobin ≥10 g/dl, nesměli mít jaterní metastázy a poslední dávku předchozího chemoterapeutického režimu museli dostat ≥ 3 měsíce před zařazením. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno 9 týdnů po první dávce, poté se první rok provádělo každých 6 týdnů a následně každých 12 týdnů.

Celkem 542 pacientů randomizovaných ve studii KEYNOTE-045 mělo tyto výchozí charakteristiky: medián věku 66 let (rozmezí: 26 až 88 let), 58 % bylo ve věku 65 nebo vyšším; 74 % byli muži; 72 % byli běloši a 23 % Asijci; 56 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1 a 1 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 2 a 96 % mělo chorobu M1 a 4 % chorobu M0. Osmdesát sedm procent pacientů mělo viscerální metastázy, včetně 34 % s jaterními metastázami. Osmdesát šest procent mělo primární nádor v dolní části traktu a 14 % mělo primární nádor v horní části traktu. U patnácti procent pacientů došlo k progresi onemocnění po předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii obsahující platinu. Dvacet jedno procento předtím dostalo 2 systémové režimy při metastázách. Sedmdesát šest procent pacientů předtím dostávalo cisplatinu, 23 % karboplatinu a 1 % bylo léčeno jinými na platině založenými režimy.

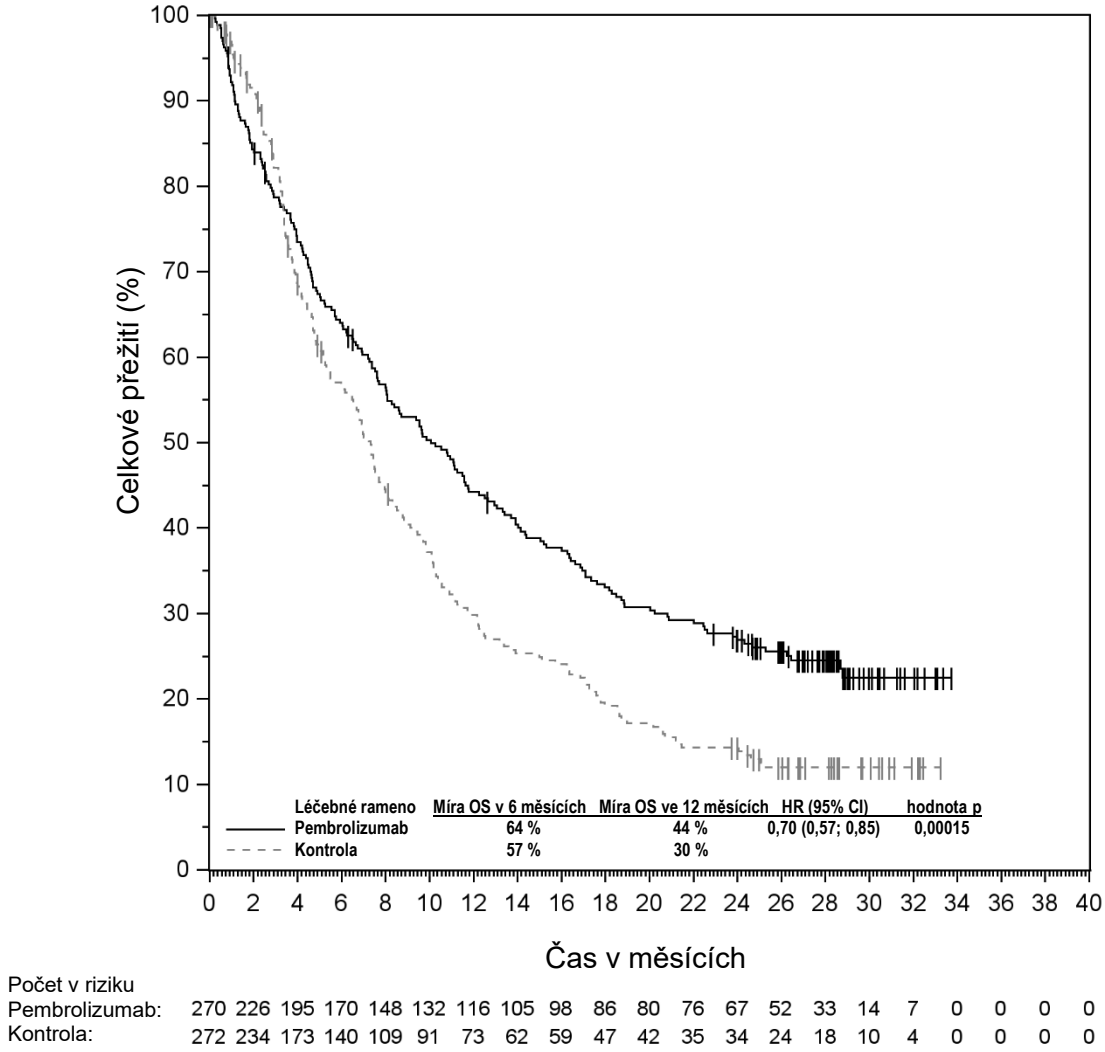
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS, hodnocené BICR za využití RECIST v1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR (hodnoceno BICR za využití RECIST v1.1) a trvání odpovědi. Tabulka 28 shrnuje klíčové parametry účinnosti u populace podle původního léčebného záměru v konečné analýze. Kaplanova-Meierova křivka založená na konečné analýze OS je uvedena na obrázku 28. Tato studie u pacientů randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem prokázala v porovnání s chemoterapií statisticky významná zlepšení OS a ORR. Ohledně PFS mezi pembrolizumabem a chemoterapií žádný statisticky významný rozdíl nebyl.

Tabulka 28: Odpověď na pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny ve studii KEYNOTE-045 u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří již byli léčeni chemoterapií

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=270**	**Chemoterapie n=272**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	200 (74 %)	219 (81 %)
Poměr rizik[*] (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
Hodnota p[†]	< 0,001	
Medián v měsících (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Počet (%) pacientů s příhodou	233 (86 %)	237 (87 %)
Poměr rizik[*] (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
Hodnota p[†]	0,313	
Medián v měsících (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Míra objektivní odpovědi[‡]		
ORR % (95% CI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
Hodnota p[§]	< 0,001	
Úplná odpověď	9 %	3 %
Částečná odpověď	12 %	8 %
Stabilní nemoc	17 %	34 %
Trvání odpovědi[‡,¶]		
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Počet (%[#]) pacientů s trváním ≥ 6 měsíců	46 (84 %)	8 (47 %)
Počet (%[#]) pacientů s trváním ≥ 12 měsíců	35 (68 %)	5 (35 %)

[*] Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
[†] Založeno na stratifikovaném log-rank testu
[‡] Hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1
[§] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody
[¶] Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí
[#] Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

Obrázek 28: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-045 (populace podle původního léčebného záměru)



Ve studii KEYNOTE-045 byla provedena analýza u pacientů kteří měli PD-L1 CPS <10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. chemoterapie: n=176 (65 %)] nebo ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. chemoterapie: n=90 (33 %)] v léčebném rameni s pembrolizumabem i v léčebném rameni s chemoterapií (viz tabulka 29).

Tabulka 29: OS podle exprese PD-L1

Exprese PD-L1	Pembrolizumab	Chemoterapie	
	OS podle exprese PD-L1 Počet (%) pacientů s příhodou*		Poměr rizik† (95 % CI)
CPS <10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Založeno na konečné analýze

† Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

Pacienty hlášené výsledky (*patient-reported outcomes*, PRO) byly hodnoceny pomocí EORTC QLQ-C30. U pacientů léčených pembrolizumabem byla v porovnání s chemoterapií dle volby zkoušejícího pozorována prodloužená doba do zhoršení celkového zdravotního stavu/kvality života dle EORTC QLQ-C30 (poměr rizik 0,70; 95% CI 0,55-0,90). Během 15 týdnů následného sledování měli pacienti léčení pembrolizumabem stabilní celkový zdravotní stav/kvalitu života, zatímco u pacientů léčených

chemoterapií dle volby zkoušejícího došlo ke zhoršení celkového zdravotního stavu/kvality života. Tyto výsledky je nutno interpretovat v kontextu otevřeného uspořádání studie a musí se tedy brát s opatrností.

KEYNOTE-052: Otevřená studie u pacientů s uroteliálním karcinomem, u kterých není vhodná chemoterapie obsahující cisplatinu

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-052, multicentrické, otevřené studii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u pacientů, u kterých nebyla vhodná chemoterapie obsahující cisplatinu. Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny do vzniku nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění. Léčba mohla pokračovat i po progresi, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že z ní má klinický přínos. Pacienti bez progrese onemocnění mohli být léčeni až 24 měsíců. Ze studie byli vyřazeni pacienti s autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno 9 týdnů po první dávce, poté se první rok provádělo každých 6 týdnů a následně každých 12 týdnů.

Celkem 370 pacientů s uroteliálním karcinomem, u kterých nebyla chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná, mělo tyto výchozí charakteristiky: medián věku 74 let (82 % ve věku 65 nebo vyšším); 77 % byli muži a 89 % běloši a 7 % Asijci. Osmdesát osm procent mělo chorobu M1 a 12 % mělo chorobu M0. Osmdesát pět procent pacientů mělo viscerální metastázy, včetně 21 % s jaterními metastázami. Důvody nevhodnosti cisplatiny zahrnovaly: výchozí clearance kreatininu < 60 ml/min (50 %), výkonnostní stav dle ECOG 2 (32 %), výkonnostní stav dle ECOG 2 a výchozí clearance kreatininu < 60 ml/min (9 %) a jiné (srdeční selhání třídy III, periferní neuropatie stupně 2 nebo vyššího a ztráta sluchu stupně 2 nebo vyššího; 9 %). Devadesát procent pacientů nebylo dosud léčeno a 10 % předtím dostalo adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii založenou na platině. Osmdesát jedno procento mělo primární nádor v dolním traktu a 19 % pacientů mělo primární nádor v horním traktu.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl ORR hodnocené BICR za využití RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly trvání odpovědi, PFS a OS. Tabulka 30 shrnuje klíčové parametry hodnocení účinnosti u populace studie z konečné analýzy založené u všech pacientů na mediánu doby následného sledování 11,4 měsíce (rozmezí: 0,1 až 41,2 měsíce).

Tabulka 30: Odpověď na pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny ve studii KEYNOTE-052 u pacientů s uroteliálním karcinomem, u kterých nebyla chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná

Cílový parametr	**n=370**
Míra objektivní odpovědi[*]	
ORR % (95% CI)	29 % (24; 34)
Míra kontroly onemocnění[†]	47 %
Úplná odpověď	9 %
Částečná odpověď	20 %
Stabilní onemocnění	18 %
Trvání odpovědi	
Medián v měsících (rozmezí)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% s trváním ≥ 6 měsíců	81 %[‡]
Doba do odpovědi	
Medián v měsících (rozmezí)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS[*]	
Medián v měsících (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6měsíční míra PFS	33 %
12měsíční míra PFS	22 %
OS	
Medián v měsících (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6měsíční míra OS	67 %
12měsíční míra OS	47 %

[*] Hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1
[†] Na základě nejlepší odpovědi stabilní onemocnění nebo lepší
[‡] Na základě Kaplanových-Meierových odhadů; zahrnuje 84 pacientů s odpovědí trvající 6 měsíců nebo déle

Ve studii KEYNOTE-052 byla provedena analýza u pacientů, kteří měli nádor exprimující PD-L1 s CPS < 10 (n=251; 68%) nebo ≥10 (n=110; 30 %) (viz tabulka 31). Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Tabulka 31: ORR a OS podle exprese PD-L1

Cílový parametr	**CPS < 10 n=251**	**CPS ≥ 10 n=110**
Míra objektivní odpovědi[*]		
ORR % (95% CI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Medián v měsících (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12měsíční míra OS	41 %	61 %

[*] BICR s použitím RECIST 1.1

KEYNOTE-361 je randomizovaná, kontrolovaná, otevřená klinická studie fáze III hodnotící pembrolizumab s nebo bez kombinované chemoterapie obsahující platinu (např. buď cisplatina nebo karboplatina s gemcitabinem) oproti chemoterapii v první linii léčby u pacientů s pokročilým anebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Výsledky studie KEYNOTE-361 pro pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií neprokázaly statisticky významné zlepšení PFS hodnoceného BICR podle RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; hodnota p=0,0033) a OS (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; hodnota p=0,0407) ve srovnání s chemoterapií samotnou. Dle předem stanoveného hierarchického pořadí testování nebylo možné provést žádné formální testy statistické významnosti u pembrolizumabu ve srovnání s chemoterapií. Klíčové výsledky účinnosti pembrolizumabu

v monoterapii u pacientů, u nichž byla zkoušejícím vybrána karboplatina místo cisplatiny jako lepší volba chemoterapie, byly v souladu s výsledky studie KEYNOTE-052. Výsledky účinnosti u pacientů, jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 s CPS ≥ 10, byly podobné jako u celkové populace, pro kterou byla jako volba chemoterapie vybrána karboplatina. Viz tabulka 32 a obrázky 29 a 30.

Tabulka 32: Odpověď na pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny nebo chemoterapii u pacientů s dosud neléčeným uroteliálním karcinomem, u nichž byla zkoušejícím vybrána karboplatina místo cisplatiny jako lepší volba chemoterapie ve studii KEYNOTE-361

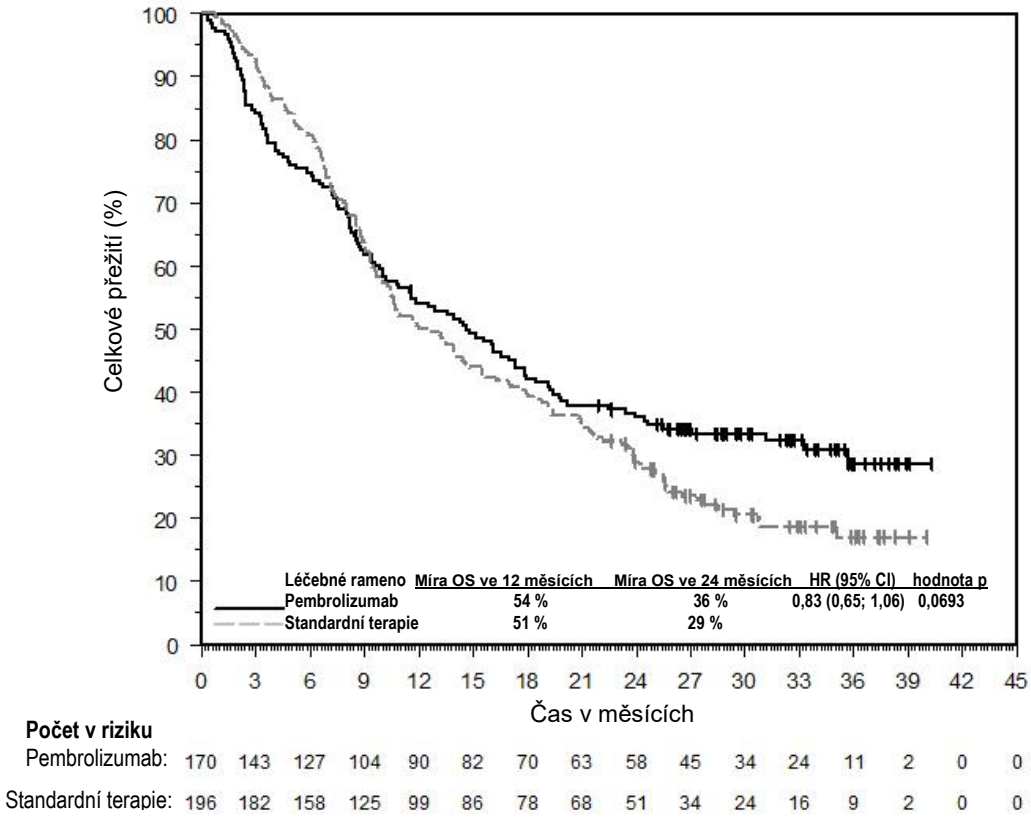
Cílový parametr	**Pembrolizumab n=170**	**Chemoterapie n=196**	**Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84**	**Chemoterapie CPS ≥ 10 n=89**
Míra objektivní odpovědi*				
ORR % (95% CI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Úplná odpověď	10 %	11 %	12 %	18 %
Částečná odpověď	18 %	31 %	18 %	28 %
Trvání odpovědi*				
Medián v měsících (rozmezí)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% s trváním ≥ 12 měsíců†	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Medián v měsících (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12měsíční míra PFS	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Medián v měsících (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12měsíční míra OS	54 %	51 %	57 %	54 %

* Hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1

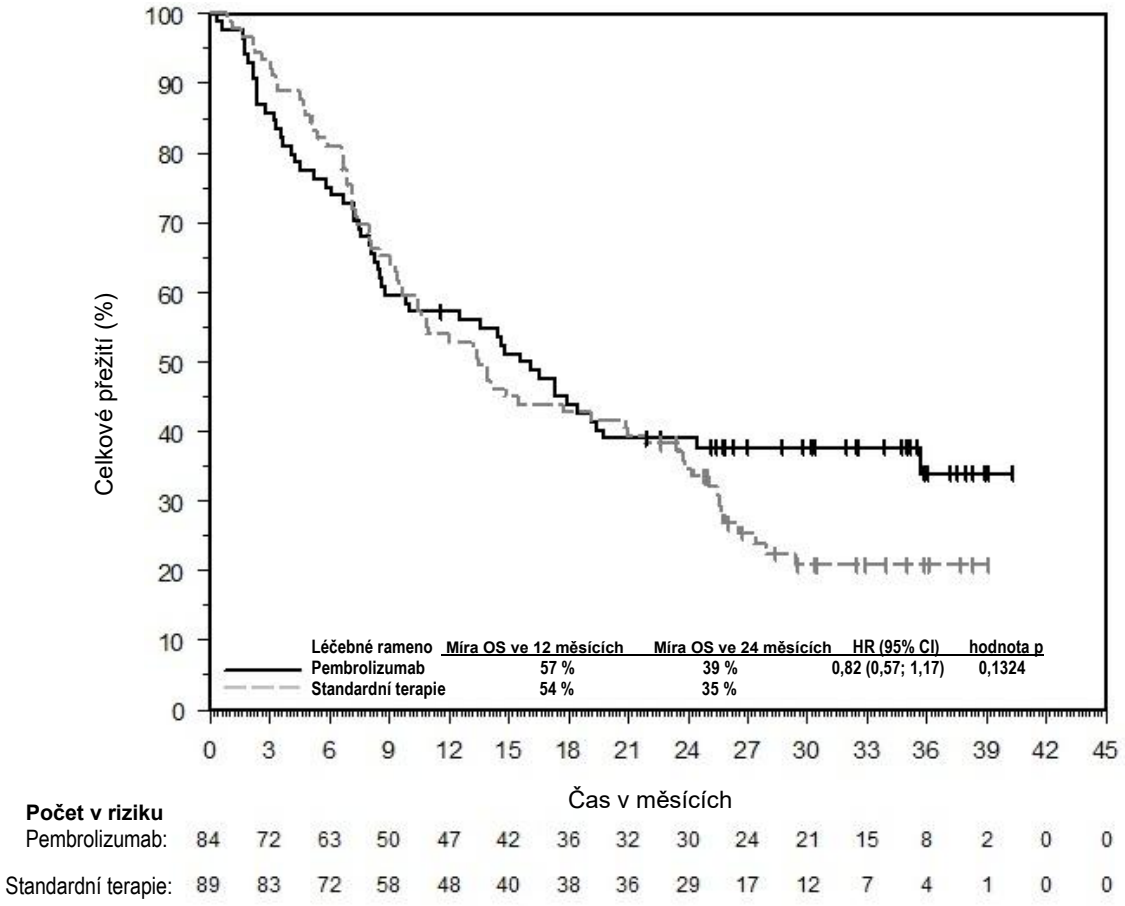
† Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

NR = nebylo dosaženo

Obrázek 29: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-361 (populace podle původního léčebného záměru, volbou karboplatina)



Obrázek 30: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-361 (pacienti s expresí PD-L1 s CPS ≥ 10, populace podle původního léčebného záměru, volbou karboplatina)



Skvamózní karcinom hlavy a krku

KEYNOTE-689: Kontrolovaná studie neoadjuvantní a adjuvantní léčby pacientů s resekovatelným lokálně pokročilým HNSCC

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-689, randomizované, multicentrické, otevřené studii s aktivním komparátorem provedené u 714 pacientů s resekovatelným lokálně pokročilým (stadium III–IVA) HNSCC. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu během dvou let léčby nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni do studie. Randomizace byla stratifikována podle primárního místa nádoru (orofarynx/ústní dutina vs. hrtan vs. hypofarynx), stadia nádoru dle AJCC 8. vydání (III vs. IVA) a stavu PD-L1 (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %).

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Léčebné rameno A: Neoadjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 2 cyklů před chirurgickou resekcí. Do 6 týdnů po chirurgickém výkonu pembrolizumab v dávce 200 mg po dobu 3 cyklů v kombinaci buď s radioterapií + 3 cykly současně podávané cisplatiny v dávce 100 mg/m^2 každé 3 týdny u pacientů s patologickými znaky vysokého rizika po chirurgickém výkonu, nebo pouze radioterapií u pacientů bez patologických znaků vysokého rizika po chirurgickém výkonu. Poté následoval pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny po dobu až 12 cyklů.
- Léčebné rameno B: Bez neoadjuvantní léčby před chirurgickým výkonem. Do 6 týdnů po chirurgickém výkonu buď radioterapie + 3 cykly současně podávané cisplatiny v dávce 100 mg/m^2 každé 3 týdny u pacientů s patologickými znaky vysokého rizika po chirurgickém výkonu, nebo pouze radioterapie u pacientů bez patologických znaků vysokého rizika po chirurgickém výkonu.

Patologické znaky vysokého rizika jsou definovány přítomností pozitivních okrajů nebo extranodálního rozšíření po chirurgické resekci.

Léčba pembrolizumabem pokračovala do progrese onemocnění definované dle RECIST v1.1 hodnocené BICR, do dokončení léčby (17 cyklů), progrese onemocnění znemožňující definitivní chirurgický výkon, recidivy onemocnění v adjuvantní fázi, progrese onemocnění u pacientů, kteří neprodělali chirurgický výkon nebo měli neúplnou resekci a vstoupili do adjuvantní fáze, nebo do nepřijatelné toxicity. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno před operací v 6. týdnu v neoadjuvantní fázi. Po zahájení adjuvantní fáze bylo vyhodnocení stavu nádoru provedeno 12 týdnů po ukončení RT ± cisplatiny a poté každé 3 měsíce až do konce 3. roku; následně každých 6 měsíců až do konce 5. roku. V léčebném rameni A podstoupilo chirurgický výkon 89 % pacientů oproti 88 % v rameni B. V rameni A obdrželo 29 % pacientů cisplatinu plus radioterapii a 46 % podstoupilo pouze radioterapii. V rameni B obdrželo 40 % pacientů cisplatinu plus radioterapii a 39 % podstoupilo pouze radioterapii.

Z těchto 714 pacientů ve studii KEYNOTE-689 mělo 682 (96 %) nádory s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky těchto 682 pacientů byly: medián věku 60 let (rozmezí: 22 až 87 let), 33 % ve věku 65 let nebo vyšším; 79 % muži; 78 % běloši, 13 % Asijci a 2,5 % černoši; 43 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1 a 79 % byli bývalí/současní kuřáci. Čtyři procenta pacientů měla HPV-pozitivní nádory a 26 % mělo onemocnění ve stadiu III, 74 % mělo onemocnění ve stadiu IVA.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo EFS hodnocené BICR, definované jako doba od randomizace do prvního výskytu kterékoli z následujících příhod: progrese onemocnění znemožňující definitivní chirurgický výkon, lokální nebo vzdálená progrese či recidiva onemocnění, nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Druhotný primární maligní nádor nebyl považován za příhodu. Dalšími parametry hodnocení účinnosti byly mPR hodnocená BIPR, OS a pCR hodnocená BIPR.

V první předem specifikované průběžné analýze v celkové populaci studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS (HR 0,73; 95% CI: 0,58; 0,92; hodnota p 0,00411) u pacientů randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci s radioterapií se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene léčeného radioterapií se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní. V průběžné analýze nebylo OS formálně testováno. Tabulka 33 shrnuje klíčové výsledky účinnosti pro předem stanovenou podskupinu pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 při mediánu doby sledování 27,0 měsíce (rozmezí: 0,5 až 66,5 měsíce). Obrázky 31 a 32 zobrazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS a OS.

Tabulka 33: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-689 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny s RT s nebo bez cisplatiny n=347	RT s nebo bez cisplatiny n=335
EFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	128 (37 %)	156 (47 %)
Medián v měsících* (95% CI)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
Poměr rizik† (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
Hodnota p‡	0,00140	
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	106 (31 %)	128 (38 %)
Medián v měsících* (95% CI)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

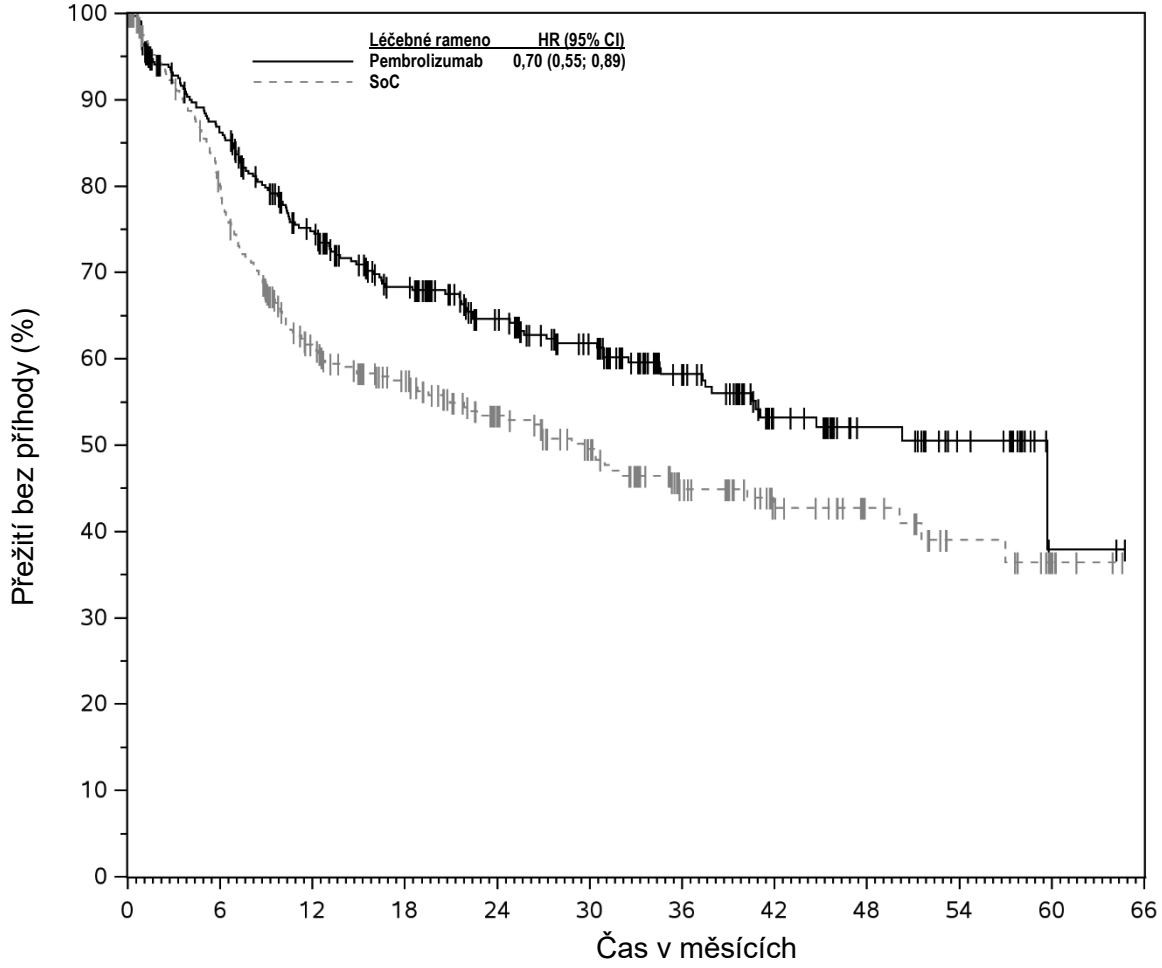
* Z metody odhadu limitu produktu (Kaplanova-Meierova) pro cenzorovaná data

† Založeno na Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů s léčbou jako kovariátou stratifikovanou dle primárního místa nádoru a stadia nádoru

‡ Jednostranná hodnota p na základě log-rank testu stratifikovaného dle primárního místa nádoru a stadia nádoru: ve srovnání s hranicí jednostranné hodnoty p 0,0124

NR = nebylo dosaženo

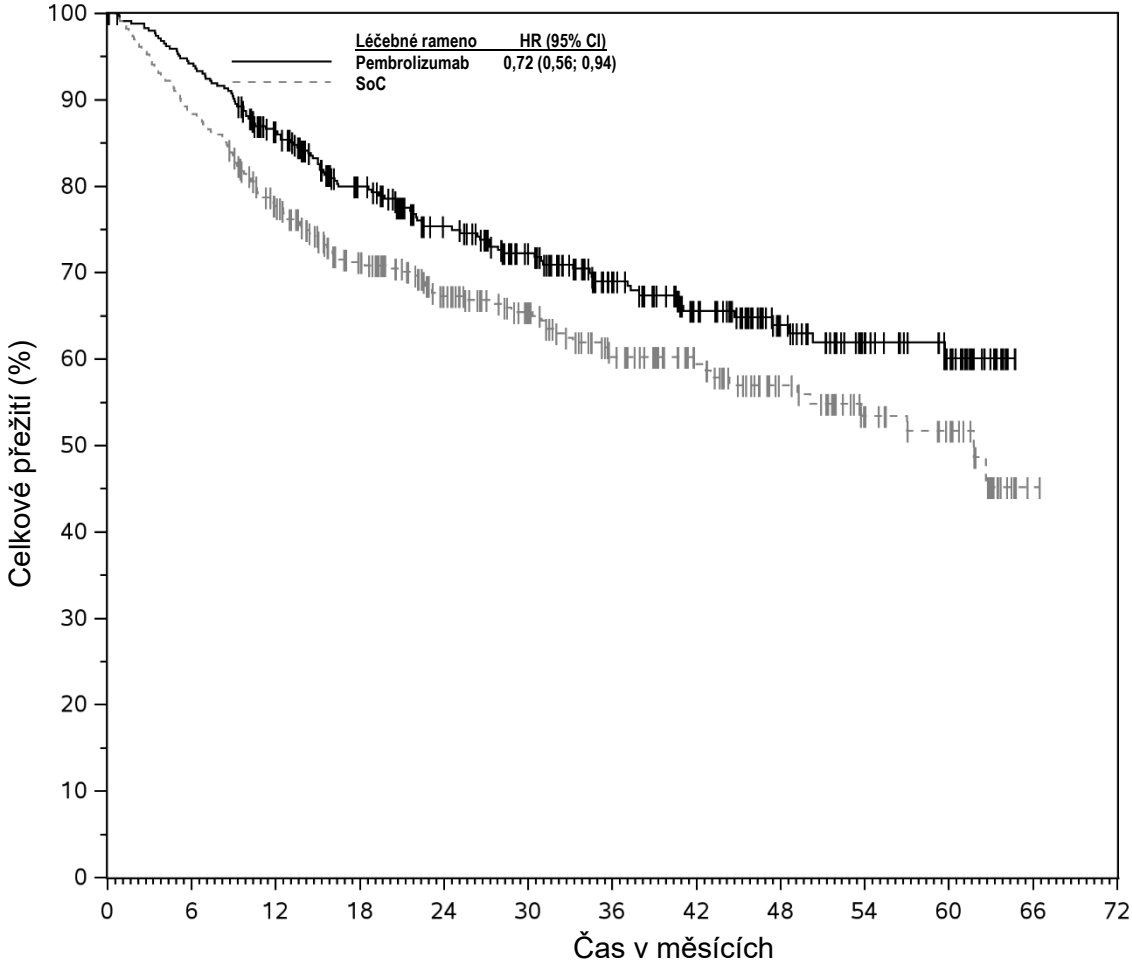
Obrázek 31: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-689 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

Pembrolizumab	347	274	220	181	147	122	83	51	33	21	2	0
SoC	335	245	170	140	104	82	56	36	25	15	7	0

Obrázek 32: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-689 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
SoC	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

KEYNOTE-048: Kontrolovaná studie monoterapie a kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s HNSCC s recidivujícím nebo metastazujícím onemocněním

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-048, multicentrické, randomizované, otevřené studii s aktivním komparátorem u pacientů s histologicky potvrzeným metastazujícím nebo recidivujícím HNSCC ústní dutiny, hltanu nebo hrtanu, kteří dosud nebyli na recidivující nebo metastazující onemocnění systémově léčeni, a u nichž se mělo za to, že je lokální terapií nelze léčit. Pacienti s nazofaryngeálním karcinomem, aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím během dvou let systémovou léčbu nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli do studie zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle nádorové exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 % nebo < 50 %), statutu HPV (pozitivní nebo negativní) a výkonnostního stavu dle ECOG (0 vs. 1). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jedné z následujících léčebných skupin:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny.
- Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny nebo cisplatina v dávce 100 mg/m^2 každé 3 týdny a 5-FU v dávce 1 000 mg/m^2/den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU).
- cetuximab v dávce 400 mg/m^2 nasycovací dávka, poté 250 mg/m^2 jednou týdně, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny nebo cisplatina v dávce 100 mg/m^2 každé 3 týdny a 5-FU v dávce 1 000 mg/m^2/den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU).

Léčba pembrolizumabem pokračovala do zkoušejícím stanovené progrese onemocnění definované dle RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity nebo po dobu maximálně 24 měsíců. Podávání pembrolizumabu po progresi onemocnění definované dle RECIST bylo povoleno, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že léčba bude mít klinický prospěch. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno v 9. týdnu a pak každých 6 týdnů během prvního roku, následně každých 9 týdnů do uplynutí 24 měsíců.

Z 882 pacientů ve studii KEYNOTE-048 mělo 754 (85 %) nádory s expresí PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky u hodnocených 754 pacientů zahrnovaly: medián věku 61 let (rozmezí: 20 až 94 let); 36 % ve věku 65 nebo vyšším; 82 % muži; 74 % běloši a 19 % Asijci; 61 % výkonnostní stav dle ECOG 1 a 77 % bývalí/současní kuřáci. Charakteristiky nemoci byly: 21 % HPV pozitivní a 95 % mělo onemocnění ve stadiu IV (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % a stadium IVc 69 %).

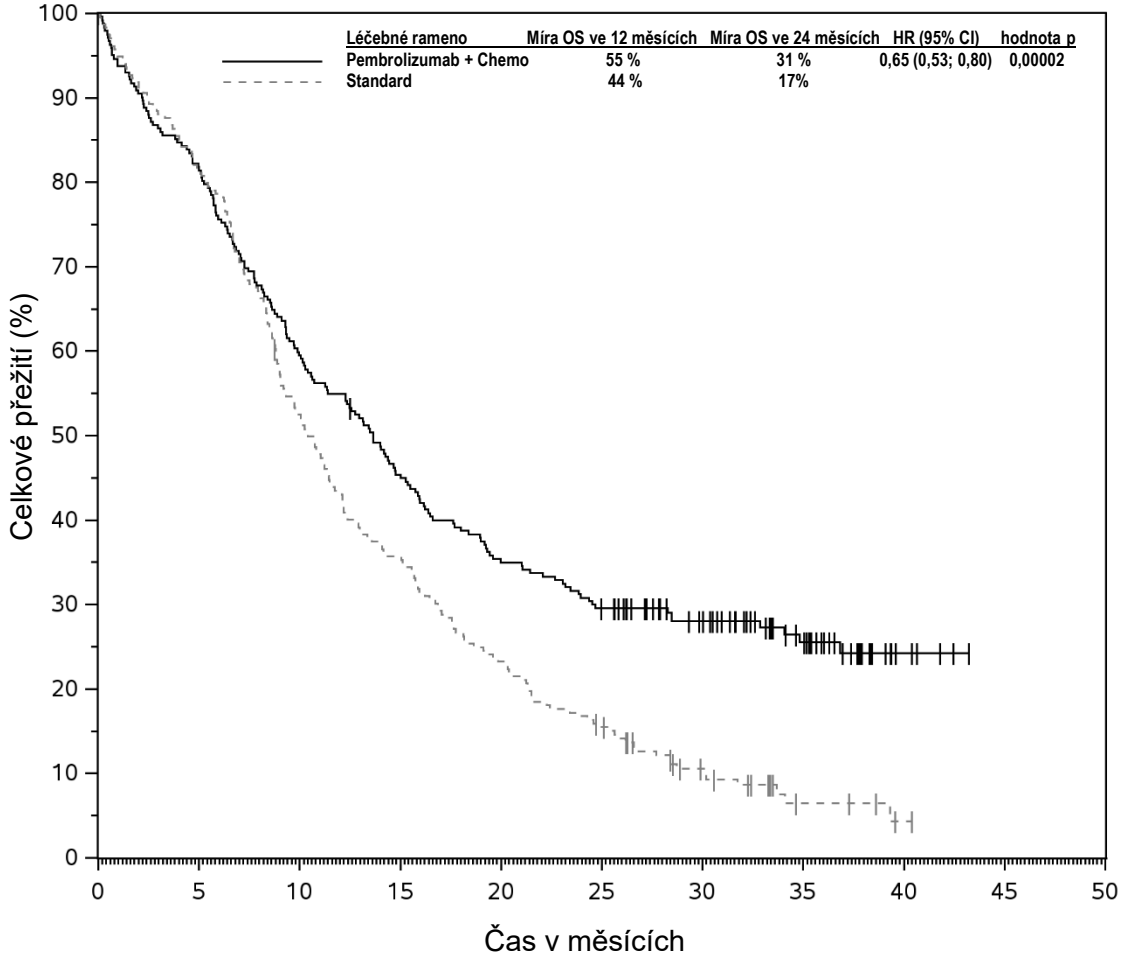
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnoceno BICR podle RECIST 1.1). Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u všech pacientů randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií v porovnání se standardní léčbou (HR 0,72; 95% CI 0,60 – 0,87) a u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1, randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem v monoterapii v porovnání se standardní léčbou. Tabulky 34 a 35 shrnují klíčové výsledky účinnosti pembrolizumabu u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1, ve studii KEYNOTE-048 při konečné analýze provedené po mediánu sledování 13 měsíců u pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií a po mediánu sledování 11,5 měsíce u pembrolizumabu v monoterapii. Kaplanovy-Meierovy křivky OS založené na konečné analýze jsou uvedeny na obrázcích 33 a 34.

Tabulka 34: Výsledky účinnosti pembrolizumabu plus chemoterapie ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab + chemoterapie platinou + 5-FU n=242	Standardní léčba* n=235
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	177 (73 %)	213 (91 %)
Medián v měsících (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Poměr rizik† (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
Hodnota p‡	0,00002	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	212 (88 %)	221 (94 %)
Medián v měsících (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Poměr rizik† (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
Hodnota p‡	0,03697	
Míra objektivní odpovědi		
ORR§ % (95% CI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Úplná odpověď	7 %	3 %
Částečná odpověď	30 %	33 %
Hodnota p¶	0,4586	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% s trváním ≥ 6 měsíců	54 %	34 %

* Cetuximab, platina a 5-FU
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu
§ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
¶ Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody stratifikované podle ECOG (0 vs. 1), statutu HPV (pozitivní vs. negativní) a statutu PD-L1 (silně pozitivní vs. nikoli silně pozitivní)

Obrázek 33: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pembrolizumabu plus chemoterapie ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



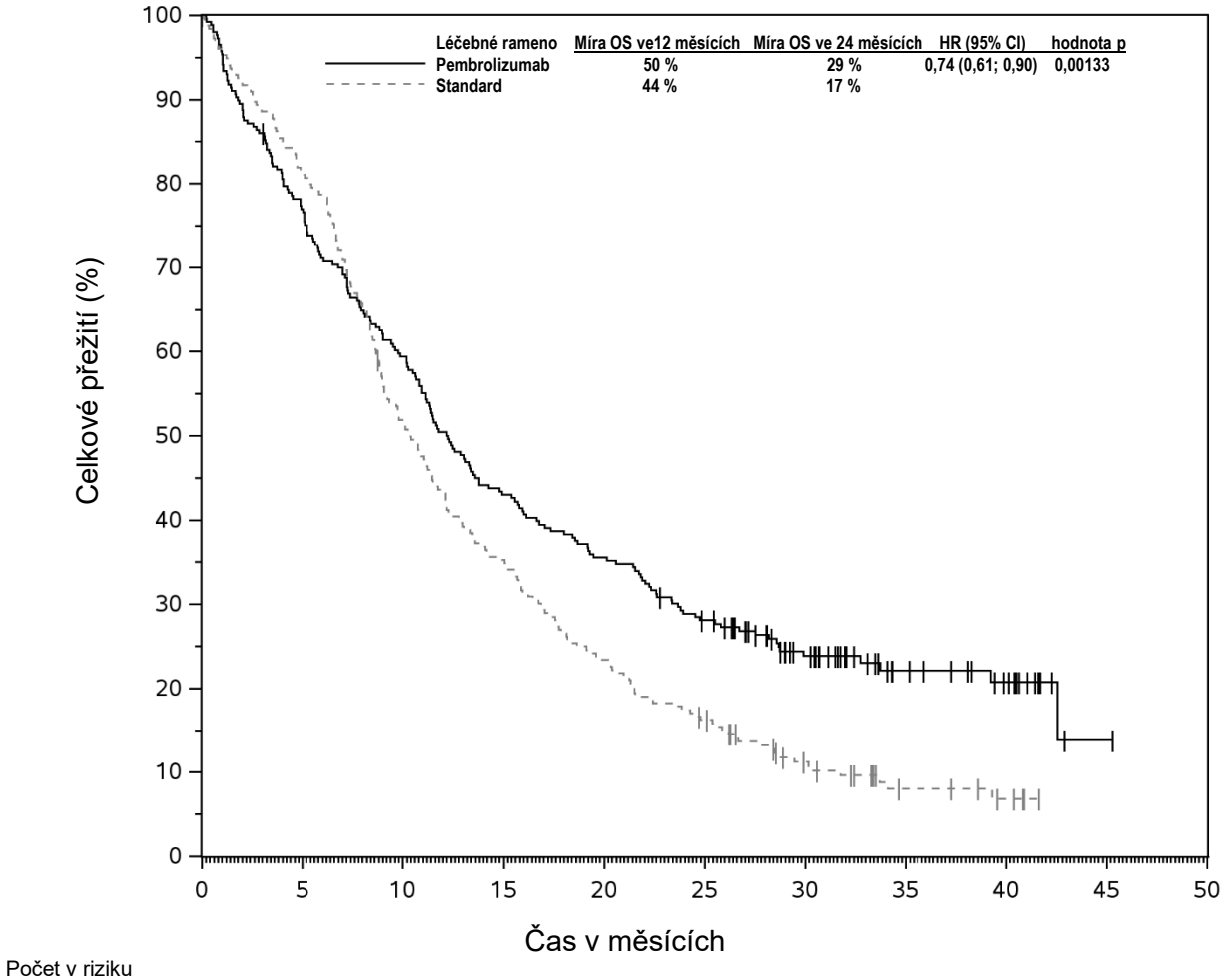
Počet v riziku											
Pembrolizumab + Chemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabulka 35: Výsledky účinnosti pembrolizumabu v monoterapii ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab n=257	Standardní léčba* n=255
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	197 (77 %)	229 (90 %)
Medián v měsících (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Poměr rizik† (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
Hodnota p‡	0,00133	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	228 (89 %)	237 (93 %)
Medián v měsících (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Poměr rizik† (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
Hodnota p‡	0,89580	
Míra objektivní odpovědi		
ORR§ % (95% CI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Úplná odpověď	5 %	3 %
Částečná odpověď	14 %	32 %
Hodnota p¶	1,0000	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% s trváním ≥6 měsíců	81 %	36 %

* Cetuximab, platina a 5-FU
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu
§ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
¶ Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody stratifikované podle ECOG (0 vs. 1), statutu HPV (pozitivní vs. negativní) a statutu PD-L1 (silně pozitivní vs. nikoli silně pozitivní)

Obrázek 34: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pembrolizumabu v monoterapii ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Ve studii KEYNOTE-048 byla u pacientů, jejichž nádor exprimoval PD-L1 s CPS ≥ 20, provedena analýza [pembrolizumab plus chemoterapie: n=126 (49 %) vs. standardní léčba: n=110 (43 %) a pembrolizumab v monoterapii: n=133 (52 %) vs. standardní léčba: n=122 (48 %)] (viz tabulka 36).

Tabulka 36: Výsledky účinnosti pembrolizumabu plus chemoterapie a pembrolizumabu v monoterapii podle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Cílový parametr	Pembrolizumab + chemoterapie platinou + 5-FU n=126	Standardní léčba* n=110	Pembrolizumab v monoterapii n=133	Standardní léčba* n=122
OS				
Počet (%) pacientů s příhodou	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Medián v měsících (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Poměr rizik† (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Hodnota p‡	0,00044		0,00010	
Míra OS po 6 měsících (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Míra OS po 12 měsících (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Míra OS po 24 měsících (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Počet (%) pacientů s příhodou	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Medián v měsících (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Poměr rizik† (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Hodnota p‡	0,02951		0,46791	
Míra PFS za 6 měsíců (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Míra PFS po 12 měsících (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Míra PFS po 24 měsících (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Míra objektivní odpovědi				
ORR§ % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Trvání odpovědi				
Počet respondérů	54	42	31	44
Medián v měsících (rozmezí)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platina a 5-FU
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu
§ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

Ve studii KEYNOTE-048 byla u pacientů, jejichž nádor exprimoval PD-L1 s CPS ≥ 1 až < 20, provedena exploratorní analýza podskupiny [pembrolizumab plus chemoterapie: n=116 (45 %) vs. standardní léčba: n=125 (49 %) a pembrolizumab v monoterapii: n=124 (48 %) vs. standardní léčba: n=133 (52 %)] (viz tabulka 37).

Tabulka 37: Výsledky účinnosti pembrolizumabu plus chemoterapie a pembrolizumabu v monoterapii podle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 až < 20)

Cílový parametr	Pembrolizumab + chemoterapie platinou + 5-FU n=116	Standardní léčba* n=125	Pembrolizumab v monoterapii n=124	Standardní léčba* n=133
OS				
Počet (%) pacientů s příhodou	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Medián v měsících (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Poměr rizik† (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Míra OS po 6 měsících (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Míra OS po 12 měsících (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Míra OS po 24 měsících (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Počet (%) pacientů s příhodou	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Medián v měsících (95% CI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Poměr rizik† (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Míra PFS po 6 měsících (95% CI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Míra PFS po 12 měsících (95% CI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Míra PFS po 24 měsících (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Míra objektivní odpovědi				
ORR‡ % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Trvání odpovědi				
Počet respondérů	34	42	18	45
Medián v měsících (rozmezí)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platina a 5-FU
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
NR = nebylo dosaženo

KEYNOTE-040: Kontrolovaná studie u pacientů s HNSCC, kteří byli dříve léčeni chemoterapií obsahující platinu

Bezpečnost a účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-040, v multicentrické, otevřené, randomizované, kontrolované studii u pacientů s histologicky potvrzeným recidivujícím nebo metastazujícím HNSCC ústní dutiny, hltanu nebo hrtanu, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po chemoterapii obsahující platinu podávanou jako součást indukční, souběžné nebo adjuvantní terapie a kteří nebyli vhodní pro lokální terapii s kurativním záměrem. Pacienti byli stratifikováni dle exprese PD-L1 (TPS ≥ 50%), HPV a výkonnostního stavu dle ECOG a poté randomizováni (1:1) do skupin léčených pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny (n=247) nebo na jeden ze tří standardních postupů léčby (n=248): methotrexát 40 mg/m^2 jednou týdně (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 jednou za tři týdny (n=99), nebo cetuximab 400 mg/m^2 nasycovací dávka a poté 250 mg/m^2 jednou týdně (n=71). Léčba mohla pokračovat při progresi, pokud byl pacient klinicky stabilní a dle zkoušejícího měl klinický benefit z léčby. Do studie nebyli zařazeni pacienti s nazofaryngeálním karcinomem, aktivním autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo

systémovou terapii během 2 let léčby, se zdravotním stavem vyžadující imunosupresi nebo dříve léčení 3 nebo více systémovými režimy pro recidivující a/nebo metastazující HNSCC. Hodnocení nádoru bylo provedeno po 9 týdnech, poté každých 6 týdnů do 52. týdne a následně každých 9 týdnů do 24 měsíců.

Z 495 pacientů ve studii KEYNOTE-040 mělo 129 pacientů (26 %) nádory s expresí PD-L1 s TPS ≥ 50 %. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky těchto 129 pacientů zahrnovaly: medián věku 62 let (40 % ve věku 65 let nebo starší); 81 % muži; 78 % běloši, 11 % Asijci a 2 % černoši; 23 % s výkonnostním stavem dle ECOG 0, u 77 % s 1; a 19 % s HPV pozitivními tumory. Šedesát sedm procent (67 %) pacientů mělo onemocnění M1 a většina měla onemocnění ve stadiu IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % a stadium IVc 44 %). Šestnáct procent (16 %) pacientů mělo progresi onemocnění po neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii obsahující platinu a 84 % dostalo 1-2 předchozí systémové režimy léčby pro metastatické onemocnění.

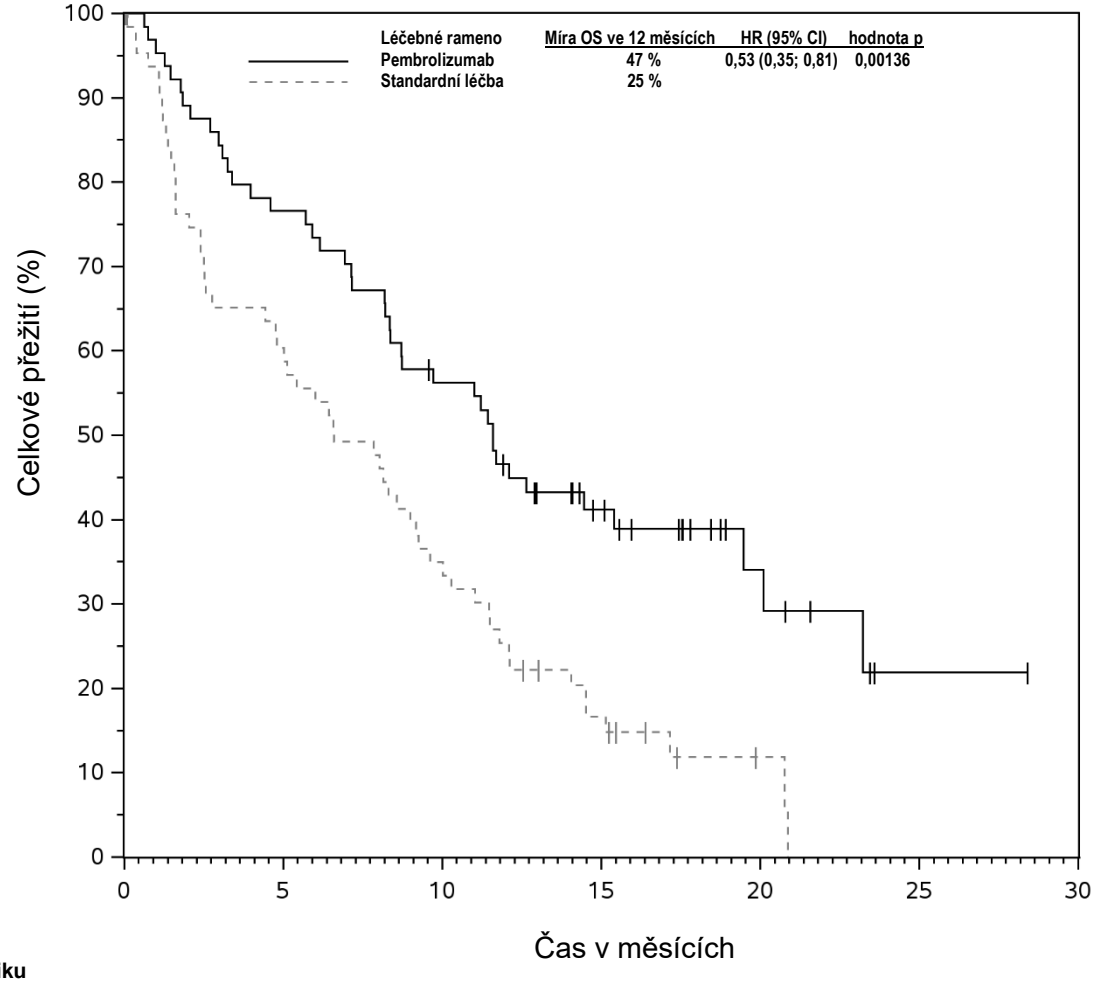
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS u populace podle původního léčebného záměru (ITT). Výsledky počátečních analýz vedly k HR u OS 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) s jednostrannou hodnotou p 0,0316. Medián OS byl u pembrolizumabu 8,4 měsíce ve srovnání se 7,1 měsíce u standardní léčby. Tabulka 38 shrnuje klíčové parametry účinnosti u populace s TPS ≥ 50 %. Kaplanova-Meierova křivka OS pro populaci s TPS ≥ 50 % je znázorněna na obrázku 35.

Tabulka 38: Účinnost pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny u pacientů s HNSCC s TPS≥50 % ve studii KEYNOTE-040, kteří byli již dříve léčeni chemoterapií obsahující platinu

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=64**	**Standardní léčba[*] n=65**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	41 (64 %)	56 (86 %)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
Hodnota p[‡]	0,001	
Medián v měsících (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Počet (%) pacientů s příhodou	52 (81 %)	58 (89 %)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
Hodnota p[‡]	0,003	
Medián v měsících (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Míra (%) v 6 měsících (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Míra objektivní odpovědi[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Hodnota p[¶]	0,0009	
Úplná odpověď	5 %	2 %
Částečná odpověď	22 %	8 %
Stabilizace onemocnění	23 %	23 %
Trvání odpovědi[§,#]		
Medián v měsících (rozmezí)	Nebylo dosaženo (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Počet (%[Þ]) pacientů s trváním ≥ 6 měsíců	9 (66 %)	2 (50 %)

[*] Methotrexát, docetaxel nebo cetuximab
[†] Poměr rizik (pembrolizumab v porovnání se standardní léčbou) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
[‡] Jednostranná hodnota p na základě log-rank testu
[§] Vyhodnoceno BICR za využití kritérií RECIST 1.1
[¶] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody
[#] Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí
[Þ] Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

Obrázek 35: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-040 u pacientů s expresí PD-L1 (TPS≥50 %)



Renální karcinom

Studie KEYNOTE-426: Kontrolovaná studie kombinované terapie s axitinibem u dosud neléčených pacientů s renálním karcinomem

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s axitinibem byla hodnocena ve studii KEYNOTE-426, randomizované, multicentrické, otevřené, aktivním komparátorem kontrolované studii provedené u pacientů s pokročilým renálním karcinomem se světlobuněčnou komponentou, bez ohledu na stav nádorové exprese PD-L1 a kategorii rizikových skupin dle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Tato studie vyloučila pacienty s autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle kategorie rizika (příznivé versus střední versus vysoké) a geografické oblasti (Severní Amerika versus západní Evropa versus zbytek světa). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny v kombinaci s axitinibem v dávce 5 mg perorálně, dvakrát denně. Pacientům, kteří snášeli axitinib v dávce 5 mg dvakrát denně ve dvou po sobě jdoucích léčebných cyklech (tj. 6 týdnů) bez nežádoucích příhod stupně > 2 souvisejících s léčbou axitinibem a s krevním tlakem dobře zvládaným na ≤ 150/90 mm Hg, bylo umožněno zvýšit dávku axitinibu na 7 mg dvakrát denně. Podle stejných kritérií bylo povoleno zvýšení dávky axitinibu na 10 mg dvakrát denně. Podávání axitinibu mohlo být přerušeno nebo dávka snížena na 3 mg dvakrát denně a následně na 2 mg dvakrát denně k omezení toxicity.
- sunitinib v dávce 50 mg perorálně, jednou denně po 4 týdny a poté 2 týdny bez léčby.

Léčba pembrolizumabem a axitinibem pokračovala do progrese onemocnění definované podle RECIST v1.1 ověřené BICR nebo potvrzené zkoušejícím, nepřijatelné toxicity nebo, u pembrolizumabu, po dobu maximálně 24 měsíců. Podávání pembrolizumabu a axitinibu po progresi onemocnění definované podle RECIST bylo povoleno, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že má z léčby klinický přínos. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno při vstupu, po randomizaci ve 12. týdnu, a pak se provádělo každých 6 týdnů do 54. týdne a následně každých 12 týdnů.

Bylo randomizováno celkem 861 pacientů. Charakteristiky studované populace byly: medián věku 62 let (rozmezí: 26 až 90 let); 38 % věk 65 nebo vyšší; 73 % muži; 79 % běloši a 16 % Asijci; 80 % mělo výkonnostní skóre dle Karnofskyho (*Karnofsky Performance Score* – KPS) 90-100 a 20 % mělo KPS 70-80; distribuce pacientů podle kategorií rizika podle IMDC byla 31 % příznivé, 56 % střední a 13 % vysoké.

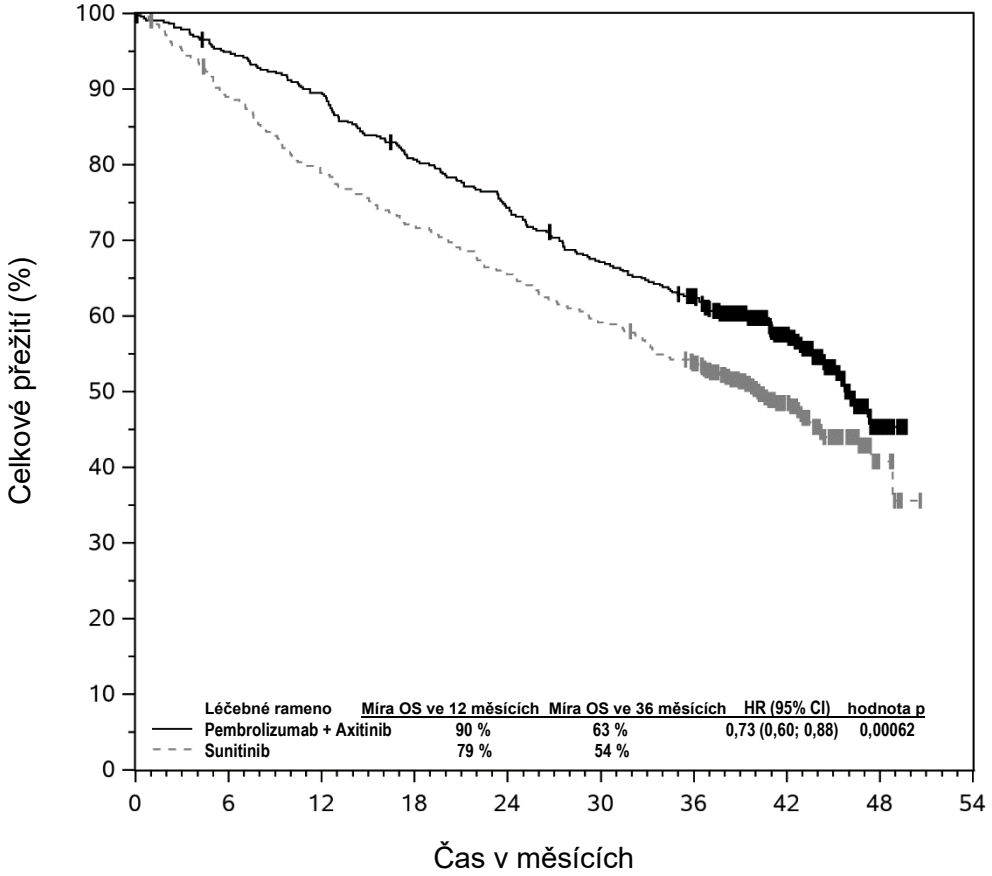
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnoceno BICR pomocí RECIST 1.1). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi, hodnoceno BICR pomocí RECIST 1.1. Tato studie v předem specifikované průběžné analýze u pacientů randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci v porovnání se sunitinibem prokázala statisticky významné zlepšení OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; hodnota p = 0,00005) a PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; hodnota p = 0,00012). Tabulka 39 shrnuje klíčové parametry účinnosti a obrázky 36 a 37 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky OS a PFS založené na konečné analýze s mediánem doby sledování 37,7 měsíce.

Tabulka 39: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-426

Cílový parametr	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	193 (45 %)	225 (52 %)
Medián v měsících (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Poměr rizik* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
Hodnota p†	0,00062	
PFS‡		
Počet (%) pacientů s příhodou	286 (66 %)	301 (70 %)
Medián v měsících (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Poměr rizik* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
Hodnota p†	< 0,00001	
Míra objektivní odpovědi		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Úplná odpověď	10 %	3 %
Částečná odpověď	50 %	36 %
Hodnota p¶	< 0,0001	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Počet (%#) pacientů s trváním ≥ 30 měsíců	87 (45 %)	29 (32 %)

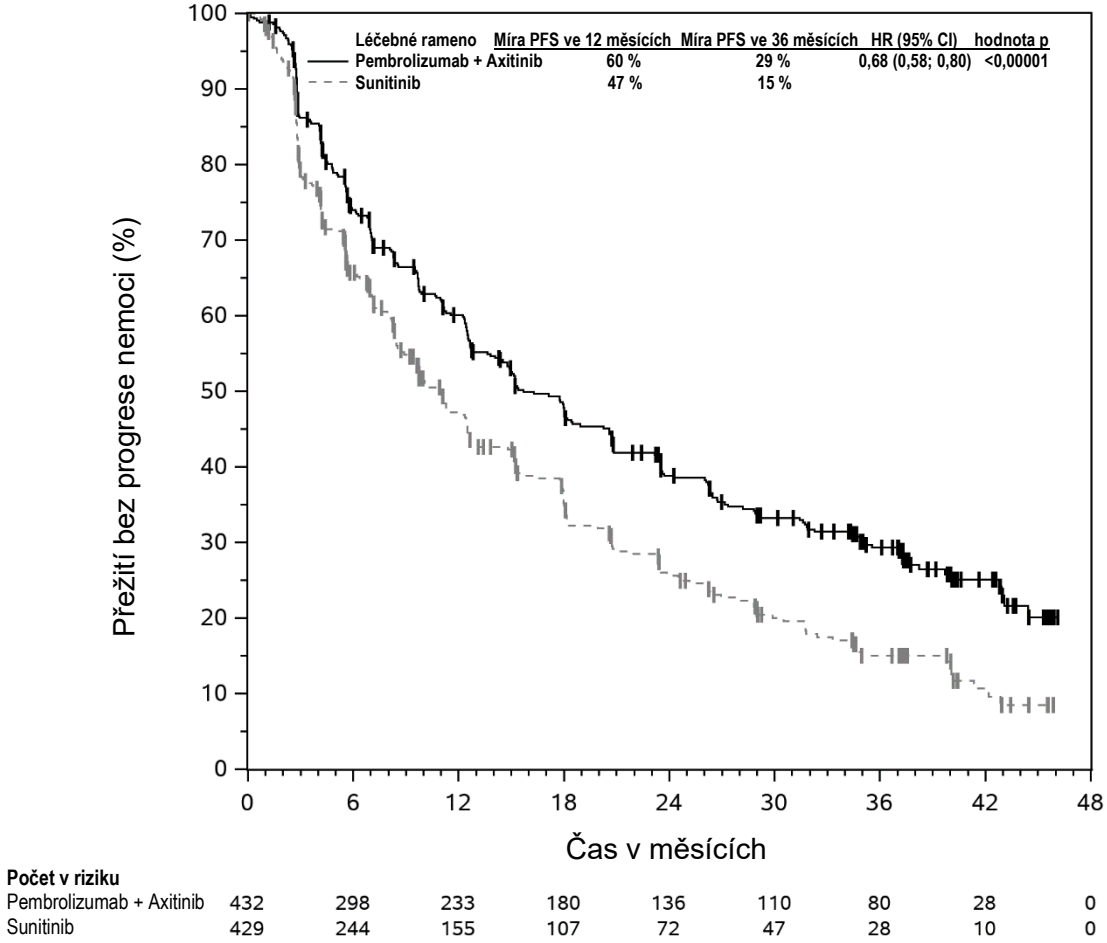
* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
† Nominální hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu
‡ Hodnoceno BICR s využitím kritérií RECIST 1.1
§ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí
¶ Nominální hodnota p založená na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle rizikové skupiny IMDC a geografické oblasti. V předem specifikované průběžné analýze ORR (medián doby sledování 12,8 měsíce) bylo pro ORR dosaženo statisticky významné superiority při srovnání pembrolizumabu plus axitinibu se sunitinibem, hodnota p < 0,0001
# Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu
NA = není k dispozici

Obrázek 36: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-426 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku										
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Obrázek 37: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-426 (populace podle původního léčebného záměru)



Ve studii KEYNOTE-426 byly provedeny analýzy podskupin u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinace pembrolizumab/axitinib: n=243 (56 %) vs. sunitinib: n=254 (59 %)] a CPS < 1 [kombinace pembrolizumab/axitinib: n=167 (39 %) vs. sunitinib: n=158 (37 %)]. Přínosy ohledně OS a PFS byly pozorovány bez ohledu na úroveň exprese PD-L1.

Studie KEYNOTE-426 nebyla prováděna s cílem vyhodnotit účinnost v jednotlivých podskupinách.

Tabulka 40 shrnuje měřítka účinnosti podle kategorie rizika podle IMDC na základě konečné analýzy OS při mediánu sledování 37,7 měsíce.

Tabulka 40: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-426 podle kategorie rizika podle IMDC

Cílový parametr*	**Pembrolizumab + Axitinib n=432**	**Sunitinib n=429**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
OS	**12měsíční míra OS, % (95% CI)**		**Poměr rizik u OS (95% CI)**
Příznivé	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Střední	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Vysoké	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)

Cílový parametr*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
PFS	**Medián (95% CI), měsíce**		**Poměr rizik u PFS (95% CI)**
Příznivé	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Střední	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Vysoké	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Potvrzený ORR	**% (95% CI)**		**Rozdíl ORR, % (95% CI)**
Příznivé	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Střední	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Vysoké	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) pro kategorie příznivého, středního a vysokého rizika u pembrolizumabu/axitinibu vs. sunitinib byly: 138 (32 %) vs. 131 (31 %); 238 (55 %) vs. 246 (57 %); resp. 56 (13 %) vs. 52 (12 %)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolovaná studie kombinované terapie s lenvatinibem u dosud neléčených pacientů s RCC

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s lenvatinibem v první linii léčby byla hodnocena ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR), což byla multicentrická, otevřená, randomizovaná studie provedená u 1 069 pacientů s pokročilým RCC se světlobuněčnou komponentou zahrnující další histologické rysy, jako je sarkomatoidní a papilární. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru. Studie vyloučila pacienty s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle geografické oblasti (Severní Amerika versus západní Evropa versus zbytek světa) a prognostických skupin Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (příznivá versus střední versus špatná).
Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny po dobu až 24 měsíců v kombinaci s lenvatinibem v dávce 20 mg perorálně jednou denně.
- lenvatinib v dávce 18 mg perorálně jednou denně v kombinaci s everolimem v dávce 5 mg perorálně jednou denně.
- sunitinib v dávce 50 mg perorálně jednou denně po dobu 4 týdnů, poté vysazen na 2 týdny.

Léčba pokračovala do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění stanovené zkoušejícím a potvrzené BICR za využití RECIST 1.1. Podávání pembrolizumabu s lenvatinibem bylo povoleno po progresi onemocnění definované dle RECIST, pokud byl pacient klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že má z léčby klinický přínos. Podávání pembrolizumabu trvalo maximálně 24 měsíců; nicméně léčba lenvatinibem mohla pokračovat i po 24 měsících. Vyhodnocení stavu nádoru se provedlo při zařazení a poté se provádělo každých 8 týdnů.

U hodnocené populace (355 pacientů v rameni léčeném pembrolizumabem s lenvatinibem a 357 v rameni léčeném sunitinibem) byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 62 let (rozmezí: 29 až 88 let), 41 % ve věku 65 let nebo vyšším; 74 % muži; 75 % běloši, 21 % Asijci, 1 % černoši a 2 % jiné rasy; 17 % pacientů mělo výchozí KPS 70 až 80 a 83 % pacientů mělo výchozí KPS 90 až 100; distribuce pacientů podle kategorií rizika dle IMDC byla 33 % v příznivé, 56 % ve střední a 10 % ve vysoké a podle prognostických skupin dle MSKCC bylo 27 % v příznivé, 64 % ve střední a 9 % ve špatné. Metastatické onemocnění bylo přítomno u 99 % pacientů a lokálně pokročilé onemocnění bylo přítomno u 1 % pacientů. Nejčastějšími místy metastáz u pacientů byly plíce (69 %), lymfatické uzliny (46 %) a kost (26 %).

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo PFS založené na BICR za využití RECIST 1.1. Klíčové sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly OS a ORR. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; hodnota p < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; hodnota p 0,0049) a ORR (71 %; [95% CI 66; 76] vs. 36 %; [95% CI 31; 41]; hodnota p < 0,0001) u pacientů randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci s lenvatinibem v porovnání se sunitinibem při předem specifikované průběžné analýze s mediánem

doby sledování přežití 26,5 měsíce a mediánem doby trvání léčby pembrolizumabem plus lenvatinibem 17,0 měsíce. Primární analýza OS nebyla upravena tak, aby počítala s následnými léčbami.

Výsledky účinnosti ze studie KEYNOTE-581 (CLEAR) při konečné analýze specifikované protokolem s mediánem doby sledování 49,4 měsíce jsou shrnuty v tabulce 41 a na obrázcích 38 a 39. Výsledky PFS byly u předem specifikovaných podskupin, prognostických skupin dle MSKCC a stavu exprese PD-L1 v nádoru konzistentní. Výsledky účinnosti podle prognostické skupiny dle MSKCC jsou shrnuty v tabulce 42.

Tabulka 41: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR)

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny a lenvatinib n=355**	**Sunitinib n=357**
PFS[*]		
Počet (%) pacientů s příhodou	207 (58 %)	214 (60 %)
Medián v měsících (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
Hodnota p[‡]	< 0,0001	
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	149 (42 %)	159 (45 %)
Medián v měsících (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p[‡]	0,0424	
Míra objektivní odpovědi		
ORR[§] % (95% CI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
Úplná odpověď	18 %	5 %
Částečná odpověď	53 %	32 %
Hodnota p[¶]	< 0,0001	
Trvání odpovědi[#]		
Medián v měsících (rozmezí)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

[*] Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování pro novou protinádorovou léčbu. Výsledky PFS s cenzorováním pro novou protinádorovou léčbu a bez cenzorování byly konzistentní

[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

[‡] Nominální hodnota p, dvoustranná, založená na stratifikovaném log-rank testu

[§] Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

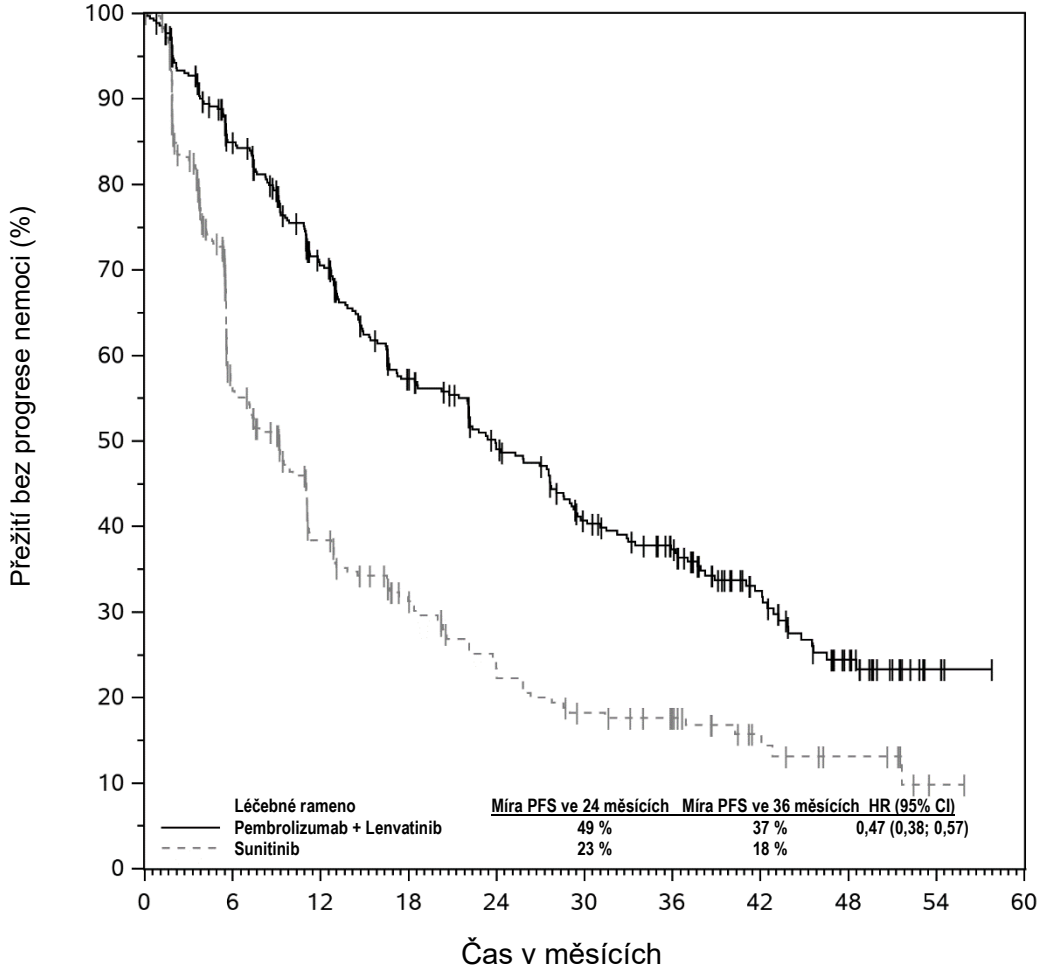
[¶] Nominální dvoustranná hodnota p založená na stratifikovaném Cochranově-Mantelově-Haenszelově (CMH) testu. V dřívější, předem specifikované konečné analýze ORR (medián doby sledování 17,3 měsíce) bylo dosaženo statisticky významné superiority u ORR při porovnávání pembrolizumabu plus lenvatinibu se sunitinibem, (poměr šancí: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], hodnota p < 0,0001)

[#] Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech

NR = nebylo dosaženo

Konečná analýza OS nebyla upravena tak, aby počítala s následnými léčbami, přičemž 195/357 (54,6 %) pacientů v rameni se sunitinibem a 56/355 (15,8 %) pacientů v rameni s pembrolizumabem plus lenvatinibem dostávalo následnou anti-PD-1/PD-L1 léčbu.

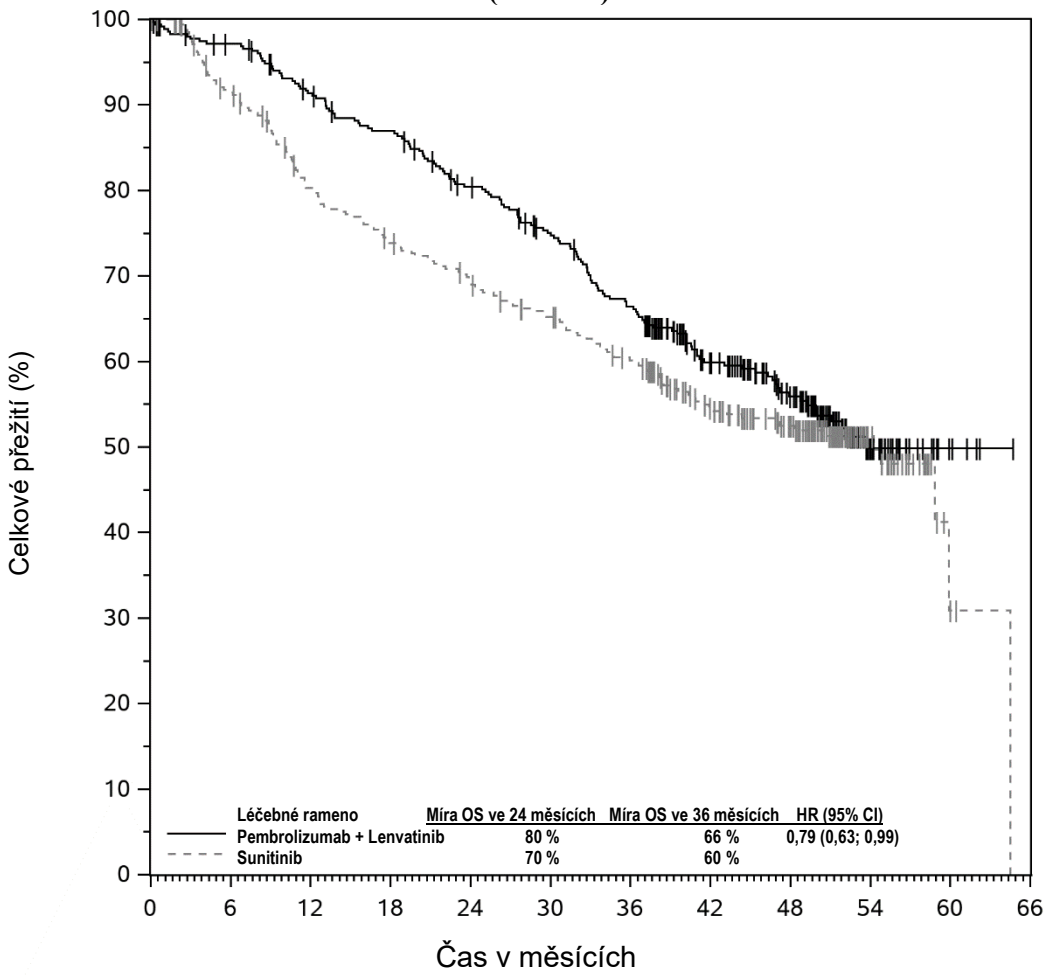
Obrázek 38: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR)



Počet v riziku

Pembrolizumab + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Obrázek 39: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR)



Počet v riziku

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

Studie KEYNOTE-581 (CLEAR) nebyla navržena tak, aby se vyhodnotila účinnost u jednotlivých podskupin.

Analýzy podskupin byly provedeny dle prognostické skupiny dle MSKCC.
Tabulka 42 shrnuje parametry účinnosti podle prognostické skupiny dle MSKCC založené na konečné analýze OS při mediánu doby sledování 49,4 měsíce.

Tabulka 42: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR) podle prognostické skupiny dle MSKCC

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib vs. sunitinib
	Počet pacientů	Počet příhod	Počet pacientů	Počet příhod	
Přežití bez progrese nemoci (PFS) podle BICR*					**PFS HR (95% CI)**
Příznivá	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Střední	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Špatná	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Celkové přežití (OS)*					**OS HR (95% CI)**
Příznivá	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Střední	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Špatná	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Medián sledování: 49,4 měsíce (uzávěrka dat – 31. července 2022)

KEYNOTE-B61: Otevřená jednoramenná studie fáze II
Další údaje jsou k dispozici z otevřené jednoramenné studie fáze II KEYNOTE-B61 léčby pembrolizumabem (v dávce 400 mg každých 6 týdnů) v kombinaci s lenvatinibem (v dávce 20 mg jednou denně) v první linii u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím RCC s nesvětlobuněčnou histologií (n=158), zahrnujícím v 59 % papilární, v 18 % chromofobní, ve 4 % translokační, v 1 % medulární, ve 13 % neklasifikovaný a v 6 % jiný typ karcinomu. ORR byl 50,6 % (95% CI: 42,6; 58,7) a medián doby trvání odpovědi byl 19,5 měsíce (95% CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s resekovaným RCC
Účinnost pembrolizumabu v adjuvantní léčbě RCC byla hodnocena ve studii KEYNOTE-564, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 994 pacientů se zvýšeným rizikem rekurence, definovaným jako střední až vysoké nebo vysoké riziko, nebo stadiem M1 bez známek onemocnění (NED). Kategorie středního až vysokého rizika zahrnovala: pT2 se stupněm 4 nebo sarkomatoidními rysy; pT3, jakýkoli stupeň bez postižení uzlin (N0) nebo vzdálených metastáz (M0). Kategorie vysokého rizika zahrnovala: pT4, jakýkoli stupeň N0 a M0; jakékoli pT, jakýkoli stupeň s postižením uzlin a M0. Kategorie M1 NED zahrnovala pacienty s metastatickým onemocněním, kteří podstoupili kompletní resekci primárních a metastatických lézí. Pacienti museli podstoupit částečnou nefroprotektivní nebo radikální kompletní nefrektomii (a kompletní resekci solidních, izolovaných, metastatických lézí měkkých tkání u účastníků z M1 NED) s negativními chirurgickými okraji po dobu ≥ 4 týdnů před screeningem. Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Pacienti s RCC se světlobuněčnou komponentou byli randomizováni (1:1) k podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=496) nebo placeba (n=498) po dobu až 1 roku do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle stavu metastáz (M0, M1 NED) a v rámci skupiny M0 byla dále stratifikována podle výkonnostního stavu dle ECOG (0,1) a geografické oblasti (USA, mimo USA). Počínaje randomizací podstupovali pacienti vyšetření zobrazovacími metodami každých 12 týdnů po dobu prvních 2 let, poté každých 16 týdnů od 3. do 5. roku a poté každých 24 týdnů každý rok.

U 994 pacientů byly výchozí charakteristiky: medián věku 60 let (rozmezí: 25 až 84 let), 33 % věk 65 let nebo vyšší; 71 % muži; a 85 % výkonnostní stav dle ECOG 0 a 15 % výkonnostní stav dle ECOG 1. Devadesát čtyři procent bylo N0; 83 % nemělo žádné sarkomatoidní rysy; 86 % bylo pT2 se stupněm 4 nebo sarkomatoidními rysy nebo pT3; 8 % bylo pT4 nebo s postižením uzlin; a 6 % bylo M1 NED. Výchozí charakteristiky a demografické údaje byly obecně srovnatelné mezi léčebnými rameny s pembrolizumabem a placebem.

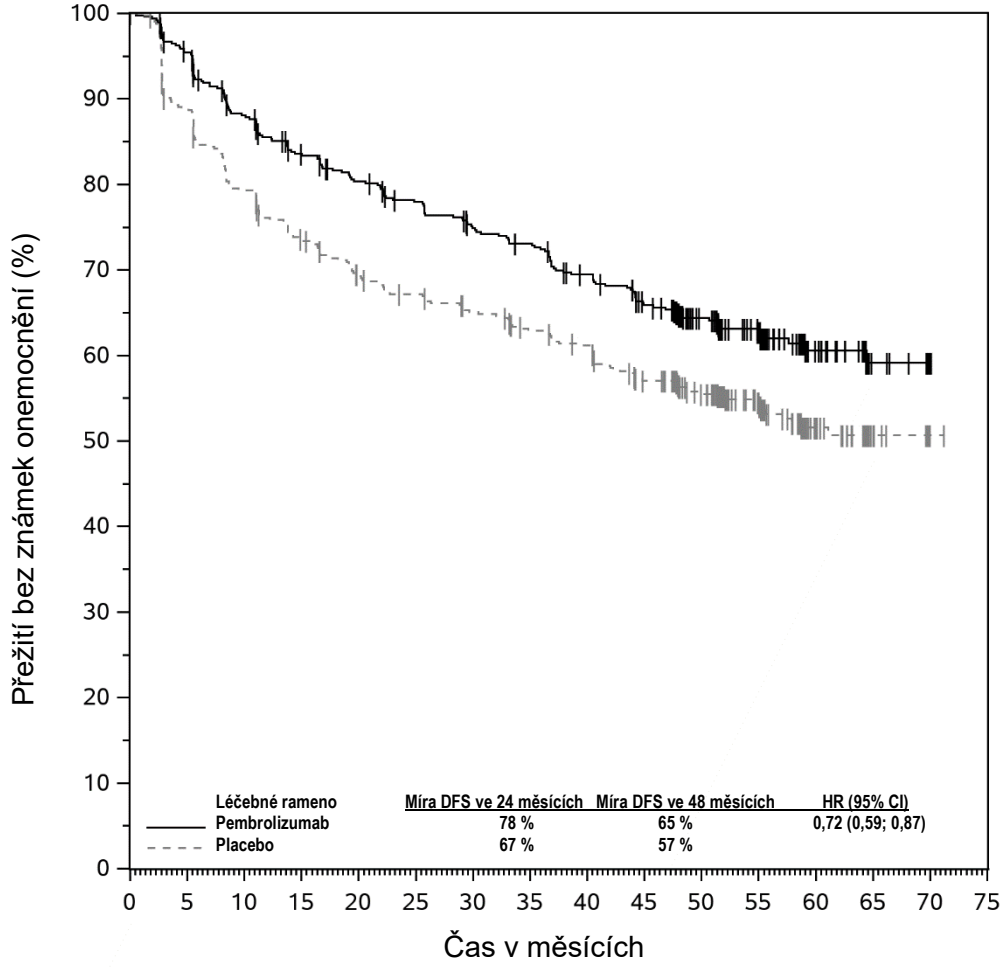
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo přežití bez známek onemocnění (DFS - *disease-free survival*) hodnocené zkoušejícím. Klíčovým sekundárním parametrem hodnocení bylo OS. Studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS a OS u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s placebem. Při předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 23,9 měsíce byl HR pro DFS 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; hodnota p = 0,0010). Výsledky účinnosti s mediánem doby sledování 55,8 měsíce jsou shrnuty v tabulce 43 a obrázcích 40 a 41.

Tabulka 43: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-564

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=496**	**Placebo n=498**
DFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	174 (35 %)	224 (45 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	55 (11 %)	86 (17 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
Hodnota p†	0,0024	

* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
† Jednostranná hodnota p založena na stratifikovaném log-rank testu
NR = nebylo dosaženo

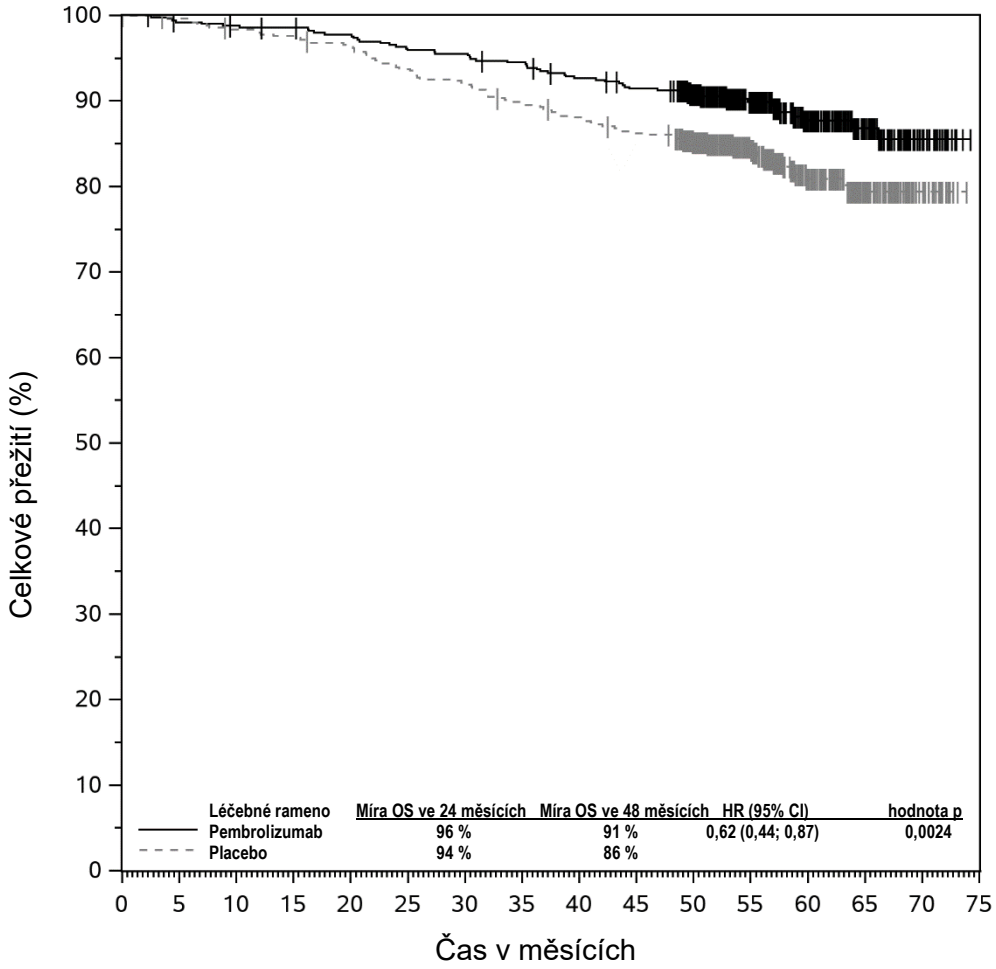
Obrázek 40: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez známek onemocnění podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-564 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Obrázek 41: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-564 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

MSI-H nebo dMMR nádory
Kolorektální karcinom
KEYNOTE-177: Kontrolovaná studie u pacientů s MSI-H nebo dMMR CRC, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění
Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-177, což byla multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie, která zahrnovala pacienty s dosud neléčeným metastazujícím MSI-H nebo dMMR CRC. MSI nebo MMR (systém opravy chybného párování bází - *mismatch repair*) stav nádoru byl určen lokálně pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo ICH, v tomto pořadí. Pacienti s autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni.

Pacienti byli randomizováni (1:1) do skupiny léčené pembrolizumabem v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny nebo následujícími chemoterapeutickými režimy dle volby zkoušejícího podávanými intravenózně každé 2 týdny:

- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leukovorin a FU) nebo mFOLFOX6 v kombinaci buď s bevacizumabem, nebo cetuximabem: Oxaliplatina v dávce 85 mg/m^2, leukovorin v dávce 400 mg/m^2 (nebo levoleukovorin v dávce 200 mg/m^2) a FU v dávce 400 mg/m^2 podané jako bolus 1. den, následované FU v dávce 2 400 mg/m^2 během 46 - 48 hodin. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg bw 1. den, nebo cetuximab v dávce 400 mg/m^2 v první infuzi, pak 250 mg/m^2 týdně.

- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin a FU) nebo FOLFIRI v kombinaci buď s bevacizumabem, nebo cetuximabem: Irinotekan v dávce 180 mg/m^2, leukovorin v dávce 400 mg/m^2 (nebo levoleukovorin v dávce 200 mg/m^2) a FU v dávce 400 mg/m^2 podané jako bolus 1. den, následované FU v dávce 2 400 mg/m^2 během 46 - 48 hodin. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg bw 1. den, nebo cetuximab v dávce 400 mg/m^2 v první infuzi, pak v dávce 250 mg/m^2 týdně.

Léčba pembrolizumabem pokračovala do progrese onemocnění definované dle RECIST 1.1 stanovené zkoušejícím nebo do nepřijatelné toxicity. Pacienti léčení pembrolizumabem bez progrese onemocnění mohli být léčení až 24 měsíců. Vyhodnocení stavu nádoru se provádělo každých 9 týdnů. Pacientům randomizovaným k léčbě chemoterapií byl v době progrese onemocnění nabídnut pembrolizumab.

Celkem bylo zařazeno 307 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě pembrolizumabem (n=153) nebo chemoterapií (n=154). Výchozí charakteristiky těchto pacientů byly následující: medián věku 63 let (rozmezí: 24 až 93 let), 47 % ve věku 65 let nebo starší; 50 % muži; 75 % běloši a 16 % Asijci; stav výkonnosti dle ECOG 0 u 52 % a 1 u 48 % pacientů. Stav mutace: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Ze 143 pacientů, kterým byla podávána chemoterapie, 56 % dostalo mFOLFOX6 s nebo bez bevacizumabu nebo cetuximabu a 44 % dostalo FOLFIRI s nebo bez bevacizumabu nebo cetuximabu.

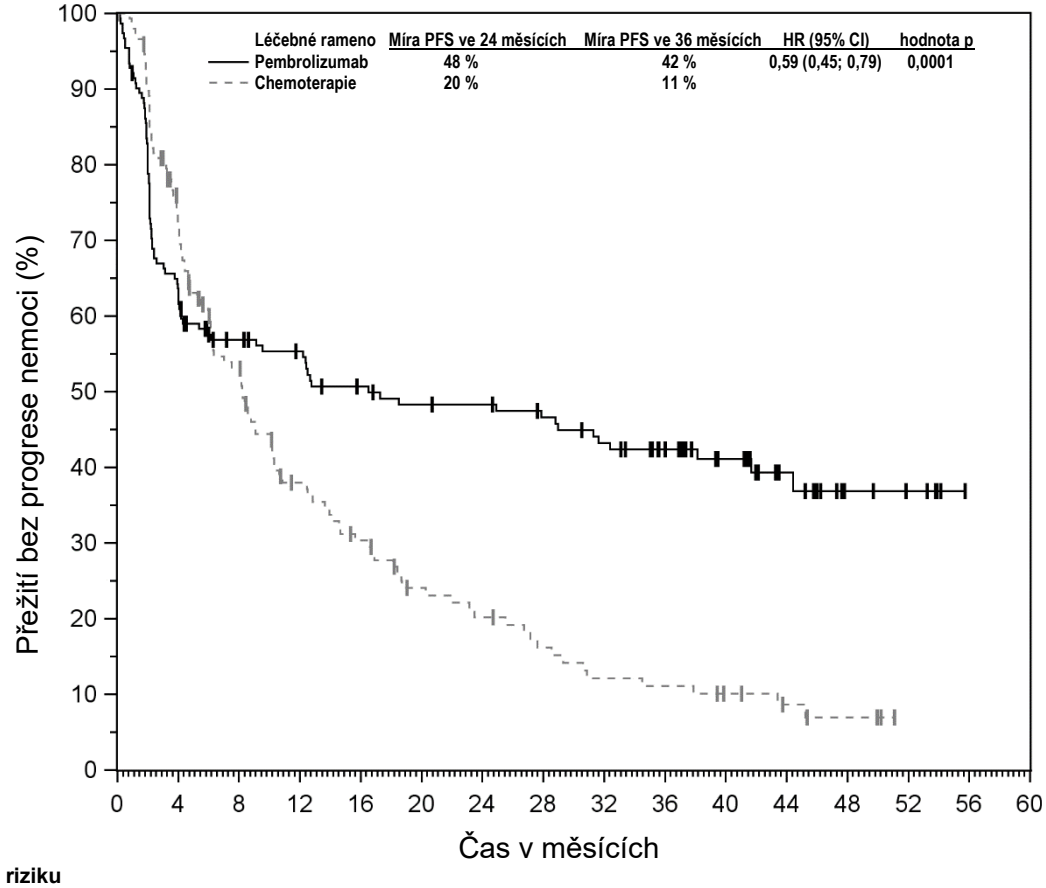
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS, hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1, a OS. Sekundárními parametry hodnocení byly ORR a trvání odpovědi. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; hodnota p 0,0002) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií v předem specifikované konečné analýze PFS. V konečné analýze OS, ve které 60 % pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě chemoterapií, přešlo na následnou anti-PD-1/PD-L1 léčbu, včetně pembrolizumabu, nebyl statisticky významný rozdíl mezi pembrolizumabem a chemoterapií. Tabulka 44 shrnuje klíčová měřítka účinnosti a obrázky 42 a 43 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro aktualizované PFS a OS na základě konečné analýzy s mediánem doby sledování 38,1 měsíce (rozmezí: 0,2 až 58,7 měsíce).

Tabulka 44: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-177

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=153**	**Chemoterapie n=154**
PFS[*]		
Počet (%) pacientů s příhodou	86 (56 %)	117 (76 %)
Medián v měsících (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
Hodnota p[‡]	0,0001	
OS[§]		
Počet (%) pacientů s příhodou	62 (41 %)	78 (51 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (49,2, NR)	36,7 (27,6; NR)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
Hodnota p[§]	0,0359	
Míra objektivní odpovědi		
ORR % (95% CI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Úplná odpověď	13 %	4 %
Částečná odpověď	32 %	29 %
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% s trváním ≥ 24 měsíců[¶]	84 %	34 %

[*] S dalšími 12 měsíci sledování po předem specifikované konečné analýze PFS
[†] Založeno na Coxově regresním modelu
[‡] Hodnota p je nominální
[§] Není statisticky významné po úpravě pro multiplicitu
[¶] na základě Kaplanova-Meierova odhadu
NR = nebylo dosaženo

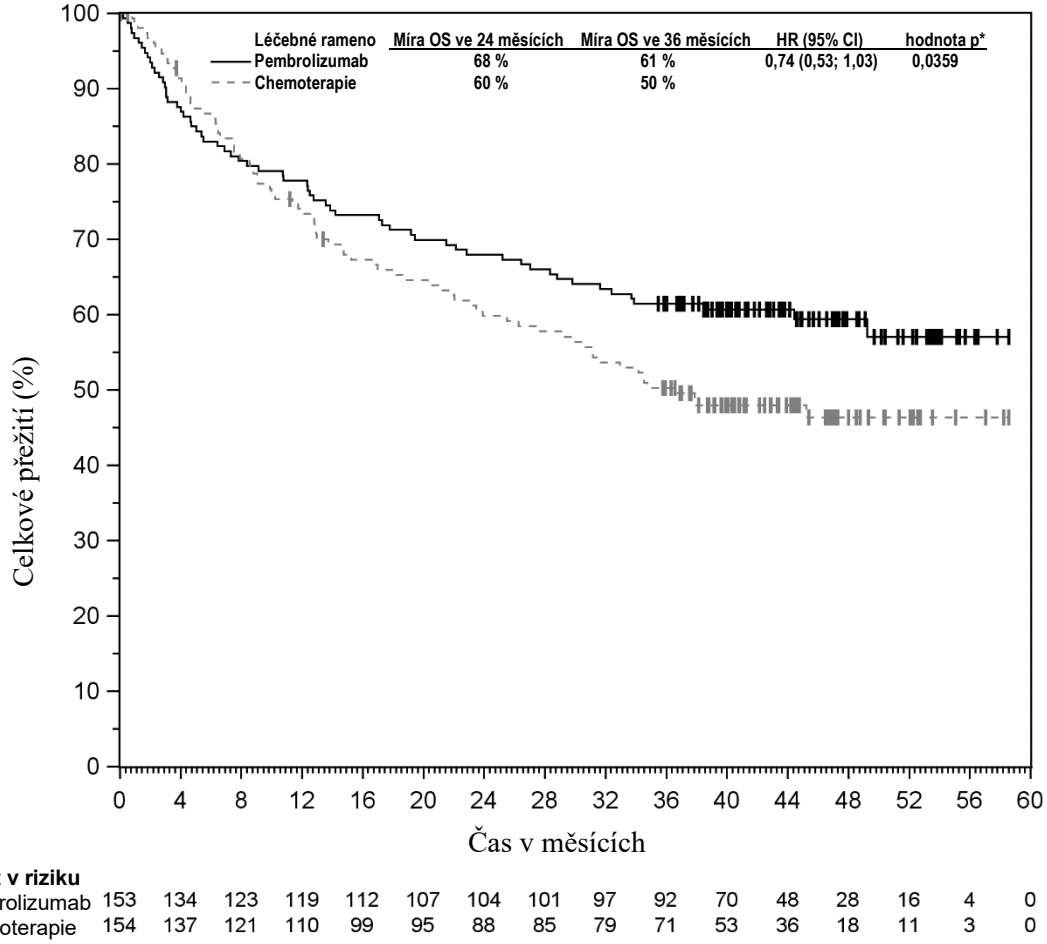
Obrázek 42: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-177 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

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

Obrázek 43: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-177 (populace podle původního léčebného záměru)



* Není statisticky významné po úpravě pro multiplicitu

KEYNOTE-164: Otevřená studie u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím MSI-H nebo dMMR CRC, kteří již dříve byli léčeni

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-164, což byla multicentrická, nerandomizovaná, otevřená multikohortová studie fáze II, která zahrnovala pacienty s neresekovatelným nebo metastazujícím MSI-H nebo dMMR CRC, který progredoval po předchozí terapii založené na fluorpyrimidinech v kombinaci s irinotekanem a/nebo oxaliplatinou.

Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění. Klinicky stabilním pacientům s počátečním průkazem progrese onemocnění bylo povoleno pokračovat v léčbě do potvrzení progrese. Pacienti bez progrese onemocnění byli léčeni po dobu až 24 měsíců (až 35 cyklů). Stav nádoru se vyhodnocoval každých 9 týdnů.

U 124 pacientů zařazených do studie KEYNOTE-164 byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 56 let (35 % ve věku 65 let nebo starší); 56 % muži; 68 % běloši, 27 % Asijci; 41 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 59 % 1. Dvanáct procent pacientů mělo mutace BRAF a 36 % mělo mutace RAS; u 39 % nebyly stanoveny mutace BRAF a u 34 % nebyly stanoveny mutace RAS. Devadesát sedm procent pacientů mělo onemocnění M1 a 3 % mělo onemocnění M0 (lokálně pokročilé, neresekovatelné). Sedmdesát šest procent pacientů dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl ORR hodnocený BICR pomocí RECIST 1.1. Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi, PFS a OS. Medián doby sledování v měsících byl 37,3 (rozmezí: 0,1 až 65,2). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 45.

Tabulka 45: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-164

Cílový parametr	**n=124**
Míra objektivní odpovědi*	
ORR % (95% interval spolehlivosti)	34 % (25,6; 42,9)
Úplná odpověď	10 %
Částečná odpověď	24 %
Trvání odpovědi*	
Medián v měsících (rozmezí)	NR (4,4; 58,5+)
% s trváním ≥ 36 měsíců#	92 %

* Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzená úplná nebo částečná odpověď
\# Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu
\+ Označuje, že v době posledního vyhodnocování nemoci nebyla pozorována žádná progrese onemocnění
NR = nebylo dosaženo

Objektivní odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutací BRAF nebo RAS.

Nádory kromě kolorektálního karcinomu
KEYNOTE-158: Otevřená studie u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím MSI-H nebo dMMR endometriálním karcinomem, karcinomem žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, kteří již dříve byli léčeni
Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena u 377 pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími MSI-H nebo dMMR non-CRC solidními nádory, kteří byli zařazeni do multicentrické, nerandomizované, otevřené studie fáze II (KEYNOTE-158), zahrnující pacienty s endometriálním karcinomem, karcinomem žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest. Stav nádoru MSI byl stanoven prospektivně pomocí PCR, stav nádoru MMR byl stanoven prospektivně pomocí IHC.

Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění. Klinicky stabilním pacientům s počátečním průkazem progrese onemocnění bylo povoleno pokračovat v léčbě do potvrzení progrese. Pacienti bez progrese onemocnění byli léčeni po dobu až 24 měsíců (až 35 cyklů). Stav nádoru se během prvního roku vyhodnocoval každých 9 týdnů, poté každých 12 týdnů.

U 83 pacientek s endometriálním karcinomem byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 64 let (rozmezí: 42 až 86 let), 46 % bylo ve věku 65 nebo starší; 84 % běloška, 6 % Asijky a 4 % černošky; výkonnostní stav dle ECOG 0 (46 %) a 1 (54 %). Devadesát osm procent pacientek mělo onemocnění M1 a 2 % měla onemocnění M0. Čtyřicet sedm procent pacientek dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie.

U 67 pacientů s karcinomem žaludku byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 68 let (rozmezí: 41 až 89 let); 61 % bylo ve věku 65 let nebo starší; 64 % muži, 61 % běloši, 25 % Asijci a výkonnostní stav dle ECOG 0 (43 %) a 1 (57 %). Všichni pacienti měli onemocnění M1. Čtyřicet pět procent pacientů dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie.

U 33 pacientů s karcinomem tenkého střeva byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 60 let (rozmezí: 21 až 78 let); 39 % ve věku 65 let nebo starší; 58 % muži, 85 % běloši, 9 % Asijci a výkonnostní stav dle ECOG 0 (52 %) a 1 (48 %). Devadesát sedm procent pacientů mělo onemocnění M1 a 3 % onemocnění M0. Třicet tři procent pacientů dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie. U všech pacientů byl histologický nález nádoru adenokarcinomu.

U 22 pacientů s karcinomem žlučových cest byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 61 let (rozmezí: 40 až 77 let); 41 % ve věku 65 let nebo starší; 73 % muži, 91 % běloši, 9 % Asijci; výkonnostní stav dle ECOG 0 (45 %) a 1 (55 %) a 82 % mělo onemocnění M1 a 18 % onemocnění M0. Čtyřicet jedno procento pacientů dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl ORR hodnocený BICR pomocí RECIST 1.1. Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi, PFS a OS. Medián doby sledování v měsících byl 53,5 (rozmezí: 1,5 až 99,4) u endometriálního karcinomu, 12,9 (rozmezí: 1,0 až 102,6) u karcinomu žaludku, 39,4 (rozmezí: 4,2 až 103,0) u karcinomu tenkého střeva a 19,4 (rozmezí: 1,1 až 97,1) u karcinomu žlučových cest. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 46.

Tabulka 46: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-158

Cílový parametr	**Endometriální karcinom n=83**	**Karcinom žaludku¶ n=65**	**Karcinom tenkého střeva¶ n=32**	**Karcinom žlučových cest n=22**
Míra objektivní odpovědi*				
ORR % (95% interval spolehlivosti)	52 % (40,6; 62,9)	40 % (28,0; 52,9)	63 % (43,7; 78,9)	45 % (24,4; 67,8)
Úplná odpověď	18 %	18 %	19 %	14 %
Částečná odpověď	34 %	22 %	44 %	32 %
Trvání odpovědi*				
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% s trváním ≥ 12 měsíců#	86 %	88 %	87 %	90 %
% s trváním ≥ 60 měsíců#	64 %	72 %	72 %	50 %

* Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzená úplná nebo částečná odpověď

\# Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

\+ Označuje, že v době posledního vyhodnocování nemoci nebyla pozorována žádná progrese onemocnění

NR = nebylo dosaženo

¶ Populace pro analýzu účinnosti zahrnuje všechny účastníky, kteří dostali alespoň jednu dávku intervence (*all participants as treated* (APaT) *population*), kteří byli zařazeni nejméně 26 týdnů před datem ukončení sběru dat

Karcinom jícnu

KEYNOTE-590: Kontrolovaná studie kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s karcinomem jícnu

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií byla hodnocena ve studii KEYNOTE-590, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo karcinomem GEJ (Siewertova typu I). Do studie nebyli zařazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo známým HER-2 pozitivním adenokarcinomem gastroezofageální junkce. Randomizace byla stratifikována podle histologie nádoru (skvamózní karcinom vs. adenokarcinom), geografické oblasti (Asie vs. mimo Asii) a výkonnostního stavu dle ECOG (0 vs. 1).

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den každého třítýdenního cyklu v kombinaci s cisplatinou v dávce 80 mg/m^2 i.v. 1. den každého třítýdenního cyklu po dobu až šesti cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m^2 i.v. denně 1. až 5. den každého třítýdenního cyklu nebo podle místního standardu pro podávání 5-FU.
- Placebo 1. den každého třítýdenního cyklu v kombinaci s cisplatinou v dávce 80 mg/m^2 i.v. 1. den každého třítýdenního cyklu po dobu až šesti cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m^2 i.v. denně 1. až 5. den každého třítýdenního cyklu nebo podle místního standardu pro podávání 5-FU.

Léčba pembrolizumabem nebo chemoterapií pokračovala až do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění nebo po dobu maximálně 24 měsíců. Pacientům randomizovaným do léčebného ramene s pembrolizumabem bylo umožněno pokračovat v léčbě i po první progresi onemocnění definované podle RECIST v1.1, pokud byli klinicky stabilní, dokud nebyla progrese onemocnění potvrzena prvním radiografickým důkazem nejméně o 4 týdny později při opakovaném zobrazovacím vyšetření. Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů.

Ze 749 pacientů ve studii KEYNOTE-590 mělo 383 (51 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 10. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky těchto 383 pacientů byly: medián věku 63 let (rozmezí: 28 až 89 let), 41 % ve věku 65 let nebo starší; 82 % muži; 34 % běloši a 56 % Asijci; 43 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 57 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Devadesát tři procent mělo onemocnění M1. Sedmdesát pět procent mělo histologický typ nádoru skvamózní karcinom a 25% adenokarcinom.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS hodnocené zkoušejícím podle RECIST 1.1 u skvamózní histologie, CPS ≥ 10 a u všech pacientů. Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS u všech předem specifikovaných studovaných populací. U všech pacientů randomizovaných do léčebného ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií byl poměr rizik (HR) pro OS ve srovnání s chemoterapií 0,73 (95% CI 0,62-0,86) a HR pro PFS byl 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi hodnocené zkoušejícím podle RECIST 1.1. Tabulka 47 shrnuje klíčové parametry účinnosti z předem specifikované analýzy u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 10 ve studii KEYNOTE-590 provedené s mediánem doby sledování 13,5 měsíce (rozmezí: 0,5 až 32,7 měsíce). Kaplanova-Meierova křivka pro OS a PFS je znázorněna na obrázcích 44 a 45.

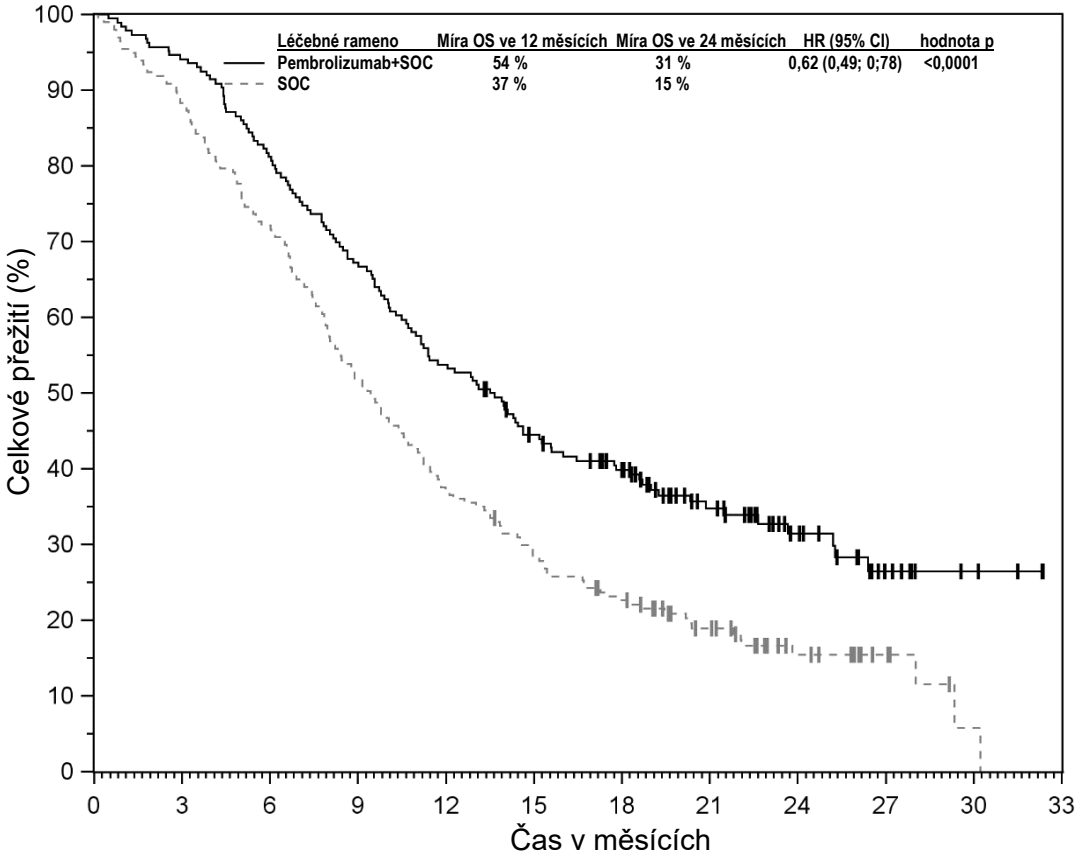
Tabulka 47: Výsledky účinnosti pro pembrolizumab s chemoterapií ve studii KEYNOTE-590, s expresí PD-L1 (CPS ≥ 10)

Cílový parametr	**pembrolizumab Chemoterapie cisplatinou 5-FU n=186**	**Standardní léčba[*] n=197**
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Medián v měsících[†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Poměr rizik[‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Hodnota p[§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Počet (%) pacientů s příhodou	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Medián v měsících[†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Poměr rizik[‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
Hodnota p[§]	< 0,0001	
Míra objektivní odpovědi[¶]		
ORR[§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Úplná odpověď	5,9 %	2,5 %
Částečná odpověď	45,2 %	24,4 %
Hodnota p[#]	< 0,0001	
Trvání odpovědi[¶,Þ]		
Medián v měsících (rozmezí)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% s trváním ≥ 6 měsíců[†]	80,2 %	47,7 %
% s trváním ≥ 12 měsíců[†]	43,7 %	23,2 %
% s trváním ≥ 18 měsíců[†]	33,4 %	10,4 %

[*] Cisplatina a 5-FU
[†] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu
[‡] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
[§] Jednostranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle geografické oblasti (Asie versus "zbytek světa") a histologie nádoru (adenokarcinom versus skvamózní karcinom) a výkonnostního stavu dle ECOG (0 versus 1)
[¶] Hodnoceno zkoušejícím dle RECIST 1.1
[#] Jednostranná hodnota p pro testování. H0: rozdíl v % = 0 versus H1: rozdíl v % > 0
[Þ] Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

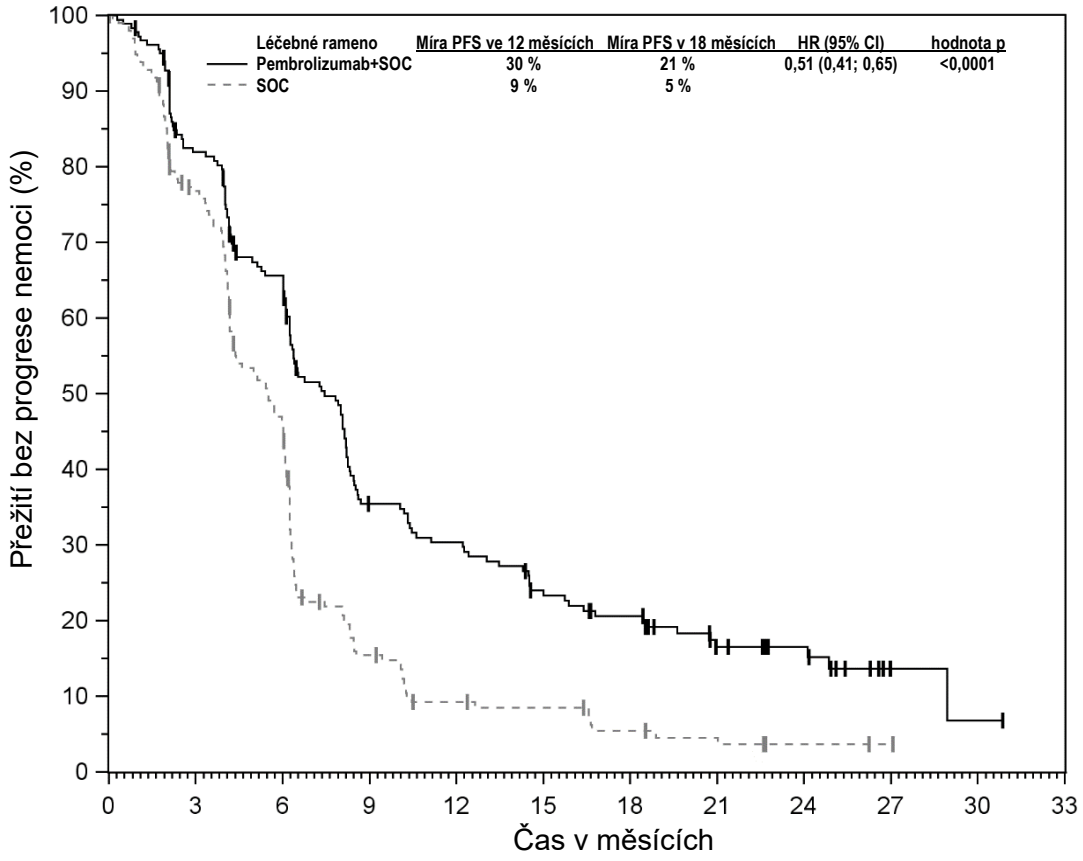
Do studie KEYNOTE-590 bylo zařazeno celkem 32 pacientů ve věku ≥ 75 let s PD-L1 s CPS ≥ 10 (18 v kombinaci s pembrolizumabem a 14 v kontrolní skupině). Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií jsou v této populaci pacientů příliš omezené.

Obrázek 44: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-590, s expresí PD-L1 (CPS ≥ 10)



Počet v riziku												
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

Obrázek 45: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-590, s expresí PD-L1 (CPS ≥ 10)



Počet v riziku												
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

Triple-negativní karcinom prsu
KEYNOTE-522: Kontrolovaná studie neoadjuvantní a adjuvantní léčby u pacientů s lokálně pokročilým, zánětlivým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy
Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně v adjuvantní léčbě po chirurgickém výkonu v monoterapii byla zkoumána v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii KEYNOTE-522. Pokud to bylo indikováno, pacienti podstoupili adjuvantní radioterapii před nebo konkomitantně s adjuvantním pembrolizumabem nebo placebem. Klíčovými kritérii pro zařazení pro tuto studii byl lokálně pokročilý, zánětlivý TNBC nebo TNBC časného stadia s vysokým rizikem recidivy (velikost nádoru > 1 cm, ale ≤ 2 cm v průměru s postižením uzlin nebo velikost nádoru > 2 cm v průměru bez ohledu na postižení uzlin) bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu během 2 let léčby, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni do studie. Randomizace byla stratifikována podle stavu uzlin (pozitivní vs. negativní), velikosti nádoru (T1/T2 vs. T3/T4) a způsobu dávkování karboplatiny (dávka každé 3 týdny vs. týdně). Pacienti byli randomizováni (2:1) k podání buď pembrolizumabu nebo placeba intravenózní infuzí:

- Čtyři cykly neoadjuvantního pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo placeba 1. den 1.-4. cyklu léčebného režimu v kombinaci s:
  - karboplatinou
    - AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny 1. den 1.-4. cyklu léčebného režimu **nebo** AUC 1,5 mg/ml/min každý týden 1. den, 8. den a 15. den 1.-4. cyklu léčebného režimu **a**
  - paklitaxelem v dávce 80 mg/m^2 každý týden 1. den, 8. den a 15. den 1.-4. cyklu léčebného režimu
- Následně čtyři další cykly neoadjuvantního pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo placeba 1. den 5.-8. cyklu léčebného režimu v kombinaci s:
  - doxorubicinem v dávce 60 mg/m^2 **nebo** epirubicinem v dávce 90 mg/m^2 každé 3 týdny 1. den 5.-8. cyklu léčebného režimu **a**
  - cyklofosfamidem v dávce 600 mg/m^2 každé 3 týdny 1. den 5.-8. cyklu léčebného režimu
- Po chirurgickém výkonu bylo podáno 9 cyklů adjuvantního pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo placeba.

Léčba pembrolizumabem nebo placebem pokračovala až do dokončení léčby (17 cyklů), progrese onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, recidivy onemocnění během adjuvantní fáze nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 1 174 pacientů. Charakteristiky studované populace byly: medián věku 49 let (rozmezí: 22 až 80 let); 11 % ve věku 65 a starší; 99,9 % ženy; 64 % běloši; 20 % Asijci, 5 % černoši a 2 % indiáni nebo domorodí obyvatelé Aljašky; výkonnostní stav dle ECOG 0 (87 %) a 1 (13 %); 56 % byly premenopauzální ženy a 44 % byly postmenopauzální ženy; 7 % bylo primární nádor 1 (*Tumour 1* - T1), 68 % T2, 19 % T3 a 7 % T4; 49 % mělo postižení uzlin 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 a 0,2 % N3; 1,4 % pacientů mělo zánětlivý karcinom prsu; 75 % pacientů bylo celkově ve stadiu II a 25 % bylo ve stadiu III.

Dvěma primárními parametry hodnocení účinnosti byly míra pCR a EFS. pCR byla definována jako nepřítomnost invazivního karcinomu v prsu a lymfatických uzlinách (ypT0/Tis ypN0) a byla hodnocena zaslepeným lokálním patologem v době definitivního chirurgického výkonu. EFS bylo definováno jako doba od randomizace do prvního výskytu kterékoli z následujících příhod: progrese onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický výkon, lokální nebo vzdálená recidiva, druhá primární malignita nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Sekundárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS.

V předem specifikované primární analýze (n=602) studie prokázala statisticky významné zlepšení rozdílu v míře pCR, míra pCR byla 64,8 % (95% CI: 59,9 %; 69,5 %) v rameni s pembrolizumabem

a 51,2 % (95 % CI: 44,1 %; 58,3 %) v rameni s placebem, s rozdílem mezi léčbami 13,6 % (95% CI: 5,4 %; 21,8 %; hodnota p 0,00055). V předem specifikované průběžné analýze studie také prokázala statisticky významné zlepšení EFS (medián doby sledování u všech pacientů 37,8 měsíce (rozmezí: 2,7–48,0 měsíců), HR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; hodnota p 0,00031)). Při mediánu doby sledování u všech pacientů 73,1 měsíce (rozmezí: 2,7–83,9 měsíce) studie rovněž prokázala statisticky významné zlepšení OS.

Výsledky hlášené z předem specifikované konečné analýzy pCR (n=1 002) a klíčové parametry účinnosti z předem specifikované průběžné analýzy EFS a OS při mediánu doby sledování u všech pacientů 73,1 měsíce (rozmezí: 2,7–83,9 měsíce) jsou shrnuty v tabulce 48. Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 46 a 47.

Tabulka 48: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-522

Cílový parametr	**Pembrolizumab s chemoterapií/Pembrolizumab**	**Placebo s chemoterapií /Placebo**
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	**n=669**	**n=333**
Počet pacientů s pCR	428	182
Míra pCR (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Odhad rozdílu v léčbě (%) (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
Hodnota p‡	0,00221	
EFS	**n=784**	**n=390**
Počet (%) pacientů s příhodou	159 (20,3 %)	114 (29,2 %)
Poměr rizik (95% CI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OSÞ	**n=784**	**n=390**
Počet (%) pacientů s příhodou	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Poměr rizik (95% CI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
Hodnota p#	0,00150	

* Založeno na předem specifikované konečné analýze pCR (srovnání na hladině významnosti 0,0028)

† Založeno na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle stavu uzlin, velikosti nádoru a způsobu dávkování karboplatiny

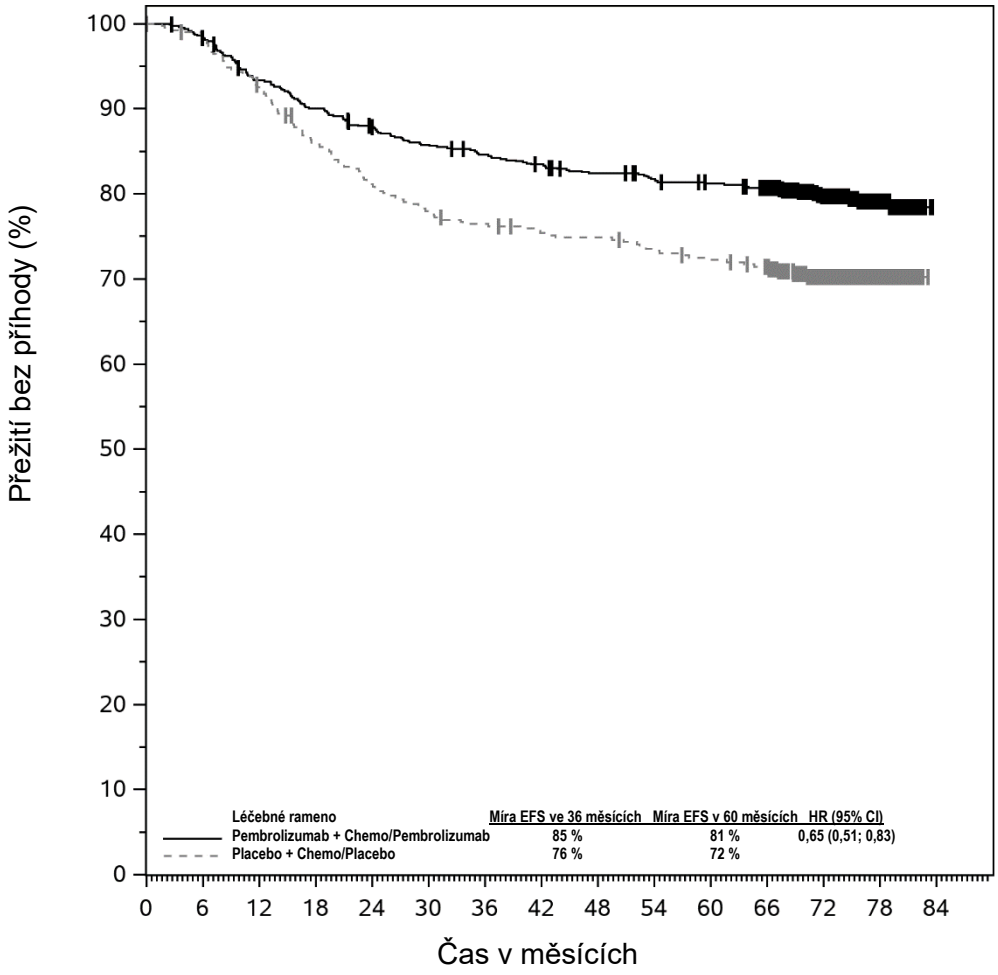
‡ Jednostranná hodnota p pro testování. H0: rozdíl v % = 0 versus H1: rozdíl v % > 0

¶ Založeno na Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů, s léčbou jako kovariátou stratifikovanou dle stavu uzlin, velikosti nádoru a způsobu dávkování karboplatiny

Þ Založeno na předem specifikované průběžné analýze OS (srovnání na hladině významnosti 0,00503)

\# Jednostranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle stavu uzlin, velikosti nádoru a způsobu dávkování karboplatiny

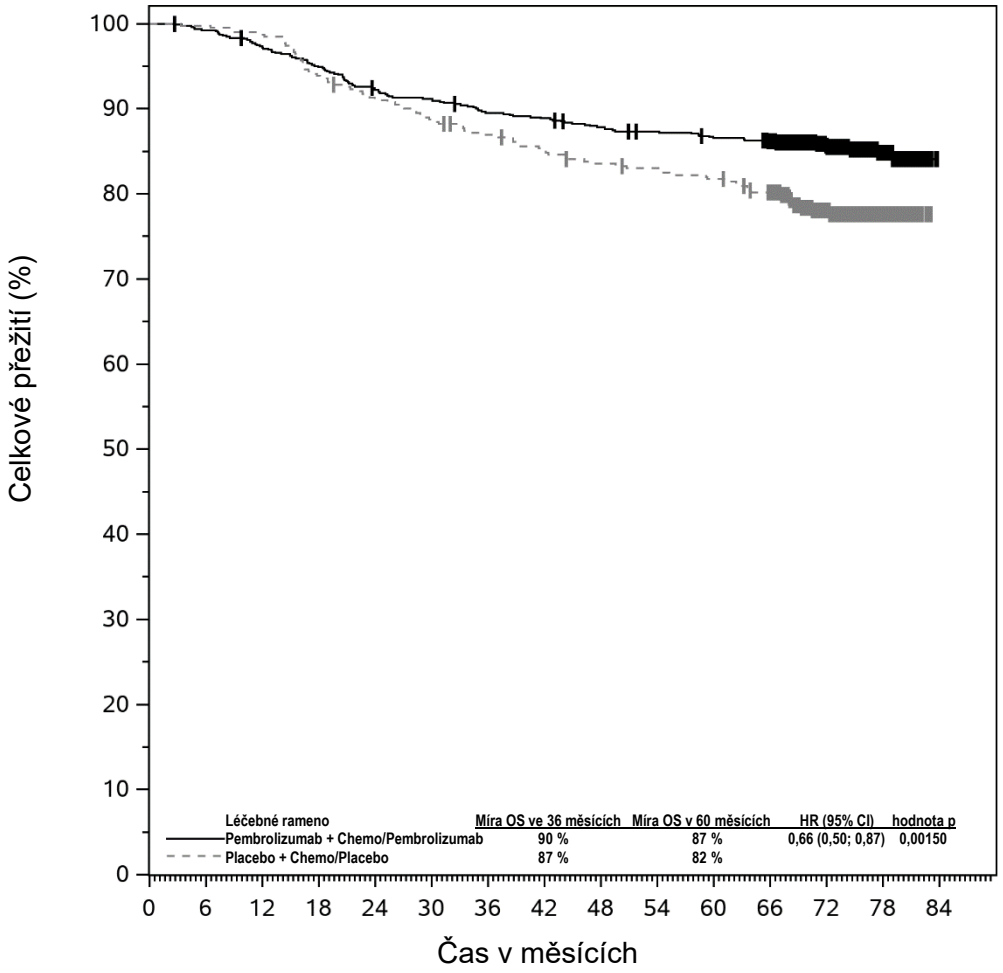
Obrázek 46: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-522 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab + Chemo/Pembrolizumab	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo + Chemo/Placebo	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Obrázek 47: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-522 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

Pembrolizumab + Chemo/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chemo/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientů s TNBC dosud neléčených pro metastatické onemocnění

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem, nab-paklitaxelem nebo gemcitabinem a karboplatinou byla hodnocena ve studii KEYNOTE-355, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii. Klíčovým kritériem způsobilosti byl lokálně rekurentní neresekovatelný nebo metastazující TNBC, bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1, který nebyl dosud léčen chemoterapií v pokročilém režimu. Do studie nebyli zařazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, které v průběhu 2 let léčby vyžadovalo systémovou léčbu, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle chemoterapie (paklitaxel nebo nab-paklitaxel vs. gemcitabin a karboplatina), nádorové exprese PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS <1) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne). Pacienti byli randomizováni (2:1) do jednoho z následujících léčebných ramen s podáním pomocí intravenózní infuze:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den každé 3 týdny v kombinaci s nab-paklitaxelem v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každých 28 dní nebo paklitaxelem v dávce 90 mg/m^2 1., 8. a 15. den každých 28 dní, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 a karboplatinou s AUC 2 mg/ml/min 1. a 8. den každých 21 dní.
- Placebo 1. den každé 3 týdny v kombinaci s nab-paklitaxelem v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každých 28 dní nebo paklitaxelem v dávce 90 mg/m^2 1., 8. a 15. den každých

28 dní, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 a karboplatinou s AUC 2 mg/ml/min 1. a 8. den každých 21 dní.

Léčba pembrolizumabem nebo placebem, oba v kombinaci s chemoterapií, pokračovala do zkoušejícím stanovené progrese onemocnění definované podle RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 24 měsíců. Chemoterapie mohla pokračovat podle standardu péče. Podání pembrolizumabu bylo povoleno i po progresi onemocnění definované podle RECIST v1.1, pokud byl pacient klinicky stabilní a podle úsudku zkoušejícího měl z léčby klinický prospěch. Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno v 8., 16. a 24. týdnu, poté každých 9 týdnů v prvním roce a poté každých 12 týdnů.

Z 847 pacientů randomizovaných ve studii KEYNOTE-355 mělo 636 (75 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1 a 323 (38 %) s CPS ≥ 10. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky 323 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS ≥ 10 zahrnovaly: medián věku 53 let (rozmezí: 22 až 83 let); 20 % ve věku 65 let nebo starší; 100 % ženy; 69 % běloška, 20 % Asijky a 5 % černošky; výkonnostní stav dle ECOG 0 (61 %) a 1 (39 %); 67 % byly postmenopauzální ženy; 3 % měla v anamnéze metastázy v mozku; a 20 % mělo interval bez onemocnění <12 měsíců.

Dvěma primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1 a OS. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS v předem specifikované průběžné analýze (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; hodnota p 0,0012) a OS při konečné analýze u pacientů s nádorovou expresí PD- L1 s CPS ≥ 10 randomizovaných do léčebného ramene pembrolizumabu v kombinaci chemoterapií ve srovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií. Tabulka 49 shrnuje klíčové parametry účinnosti a obrázky 48 a 49 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS a OS na základě konečné analýzy s mediánem doby sledování 20,2 měsíce (rozmezí: 0,3 až 53,1 měsíce) pro pacienty s nádorovou expresí PD-L1 s CPS ≥ 10.

Tabulka 49: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-355 u pacientů s CPS ≥ 10

Cílový parametr	Pembrolizumab s chemoterapií* n=220	Placebo s chemoterapií* n=103
PFS†		
Počet (%) pacientů s příhodou	144 (65 %)	81 (79 %)
Poměr rizik‡ (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
Hodnota p§	0,0018	
Medián v měsících (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	155 (70 %)	84 (82 %)
Poměr rizik‡ (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
Hodnota p ¶	0,0093	
Medián v měsících (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Míra objektivní odpovědi†		
ORR % (95% CI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Úplná odpověď	17 %	14 %
Částečná odpověď	35 %	27 %
Trvání odpovědi†		
Medián v měsících (rozmezí)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% s trváním ≥ 6 měsíců#	82 %	60 %
% s trváním ≥ 12 měsíců#	56 %	38 %

* Chemoterapie: paklitaxel, nab-paklitaxel, nebo gemcitabin a karboplatina

† Hodnoceno BICR podle RECIST 1.1

‡ Založeno na Coxově regresním modelu s Efronovou metodou vázání údajů, s léčbou jako kovariátou stratifikovanou dle chemoterapie ve studii (taxan vs. gemcitabin a karboplatina) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne)

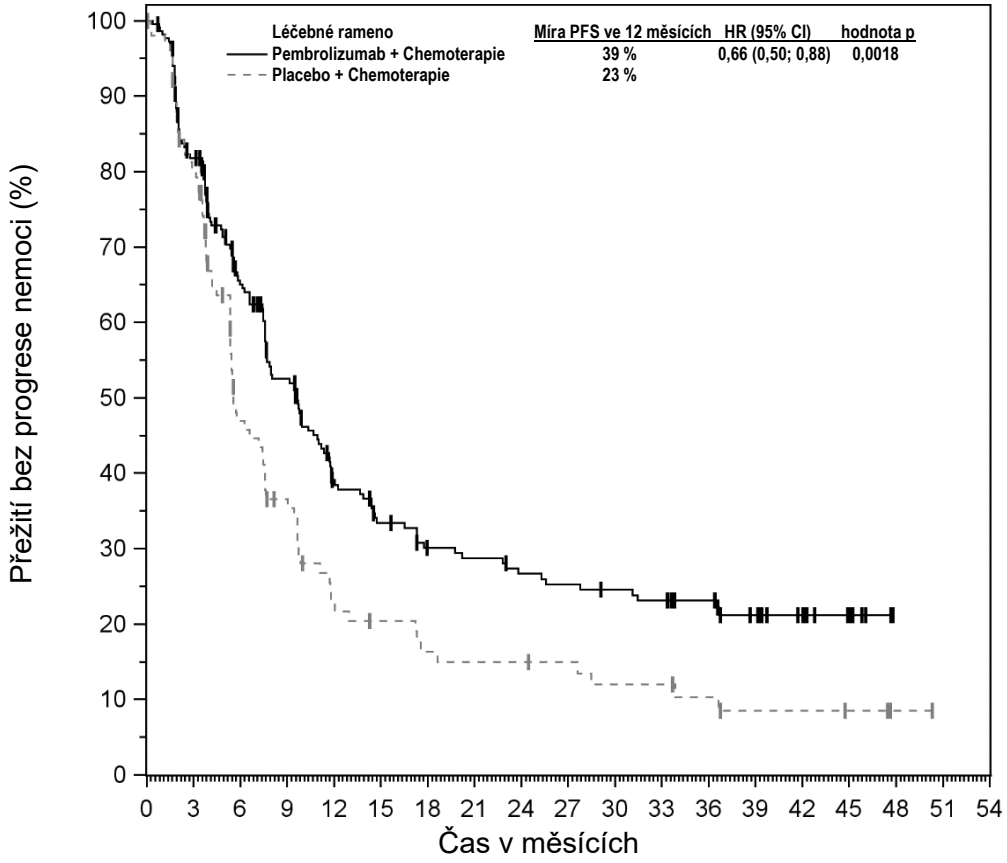
§ Nominální hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném dle chemoterapie ve studii (taxan vs. gemcitabin a karboplatina) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne). V předem specifikované průběžné analýze PFS (medián doby sledování 19,2 měsíce) bylo dosaženo statisticky významné superiority u PFS při srovnání pembrolizumabu/chemoterapie s placebem/chemoterapií s hodnotou p 0,0012

¶ Jednostranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném dle chemoterapie ve studii (taxan vs. gemcitabin a karboplatina) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne). Výsledky OS splnily předem stanovenou hranici účinnosti 0,0113 pro statistickou významnost

\# Z metody odhadu limitu produktu (Kaplanova-Meierova) pro cenzorovaná data

\+ Označuje, že v době posledního hodnocení onemocnění nebylo přítomno žádné progresivní onemocnění

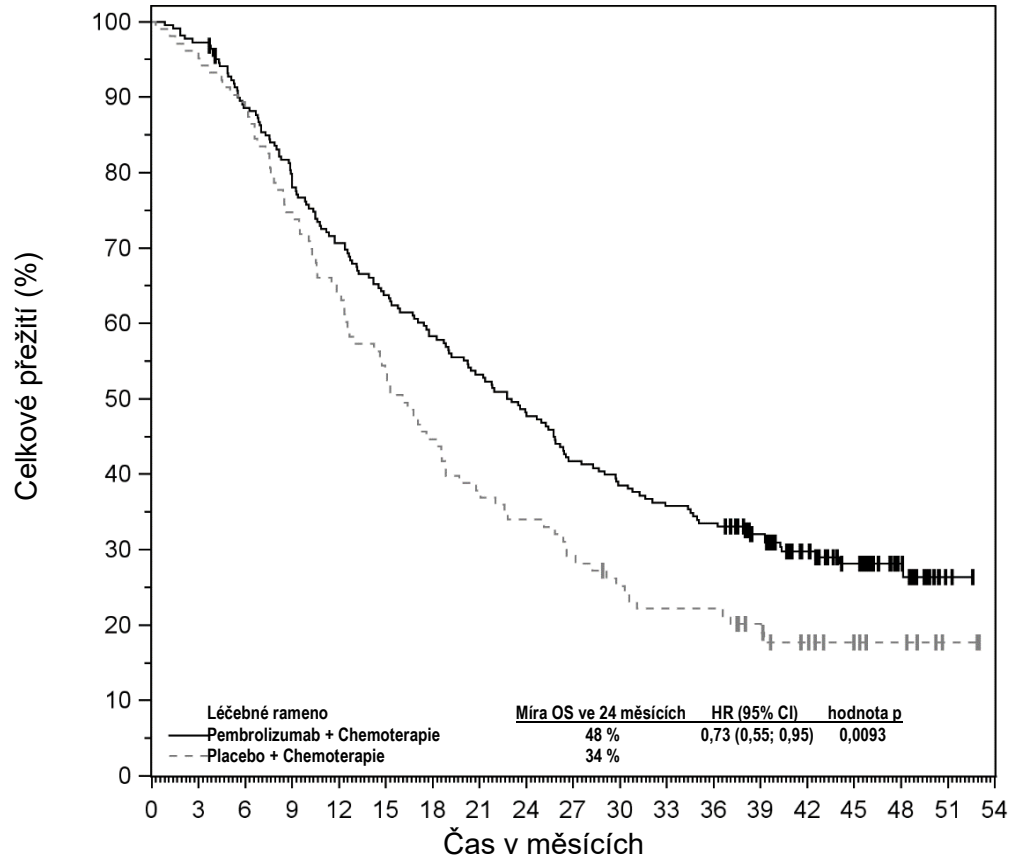
Obrázek 48: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-355 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



Počet v riziku

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

Obrázek 49: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-355 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



Endometriální karcinom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrolovaná studie kombinované terapie pacientek s primárním pokročilým nebo recidivujícím EC

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou byla hodnocena ve studii KEYNOTE-868 (NRG-GY018), randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 810 pacientek s pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, včetně pacientek s dMMR nádory a pMMR nádory. Pacientky nedostávaly předchozí systémovou terapii nebo dostávaly předchozí chemoterapii v adjuvantním režimu. Pacientky, které dříve dostávaly adjuvantní chemoterapii, byly zařazeny, pokud jejich interval bez chemoterapie byl alespoň 12 měsíců. Pacientky s endometriálním sarkomem, včetně karcinosarkomu, nebo pacientky s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyly zařazeny. Randomizace byla stratifikována podle stavu MMR, výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1 vs. 2) a předchozí adjuvantní chemoterapie. Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny, paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 a karboplatina AUC 5 mg/ml/min po dobu 6 cyklů, následovaný pembrolizumabem v dávce 400 mg každých 6 týdnů po dobu až 14 cyklů.
- Placebo každé 3 týdny, paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 a karboplatina AUC 5 mg/ml/min po dobu 6 cyklů, následované placebem každých 6 týdnů po dobu až 14 cyklů.

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí 1. den každého léčebného cyklu. Léčba pokračovala až do progrese onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo maximálně po dobu 20 cyklů (až přibližně 24 měsíců). Pacientkám s měřitelným onemocněním, které měly při dokončení 6. cyklu stabilní onemocnění nebo částečnou odpověď definované dle RECIST, bylo povoleno pokračovat v léčbě paklitaxelem a karboplatinou s pembrolizumabem nebo placebem po dobu až 10 cyklů dle rozhodnutí zkoušejícího. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů po dobu prvních 9 měsíců a poté každých 12 týdnů.

Z 810 randomizovaných pacientek mělo 222 (27 %) stav nádoru dMMR a 588 (73 %) mělo stav nádoru pMMR.

Charakteristiky populace dMMR byly: medián věku 66 let (rozmezí: 37 až 86 let), 55 % ve věku 65 let nebo vyšším; 79 % bělošky, 9 % černošky a 3 % Asijky; 5 % Hispánky nebo latinskoamerického původu; 64 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0, 33 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1 a 3 % měla výkonnostní stav dle ECOG 2; 61 % mělo recidivující onemocnění a 39 % mělo primární nebo perzistentní onemocnění; 5 % dostalo předchozí adjuvantní chemoterapii a 43 % dostalo předchozí radioterapii. Histologické podtypy byly endometroidní karcinom (24 % grade 1, 43 % grade 2 a 14 % grade 3), adenokarcinom jinak nespecifikovaný (NOS, *Not Otherwise Specified*) (11 %) a jiný (8 % včetně dediferencovaného/nediferencovaného, serózního a smíšeného).

Charakteristiky populace pMMR byly: medián věku 66 let (rozmezí: 29 až 94 let), 54 % ve věku 65 let nebo vyšším; 72 % bělošky, 16 % černošky a 5 % Asijky; 6 % Hispánky nebo latinskoamerického původu; 67 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0, 30 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1 a 3 % měla výkonnostní stav dle ECOG 2; 56 % mělo recidivující onemocnění a 44 % mělo primární nebo perzistentní onemocnění; 26 % dostalo předchozí adjuvantní chemoterapii a 41 % dostalo předchozí radioterapii. Histologické podtypy byly endometroidní karcinom (17 % grade 1, 19 % grade 2 a 16 % grade 3), serózní (26 %), adenokarcinom NOS (10 %), světlobuněčný karcinom (7 %) a jiný (5 % včetně smíšeného a dediferencovaného/nediferencovaného).

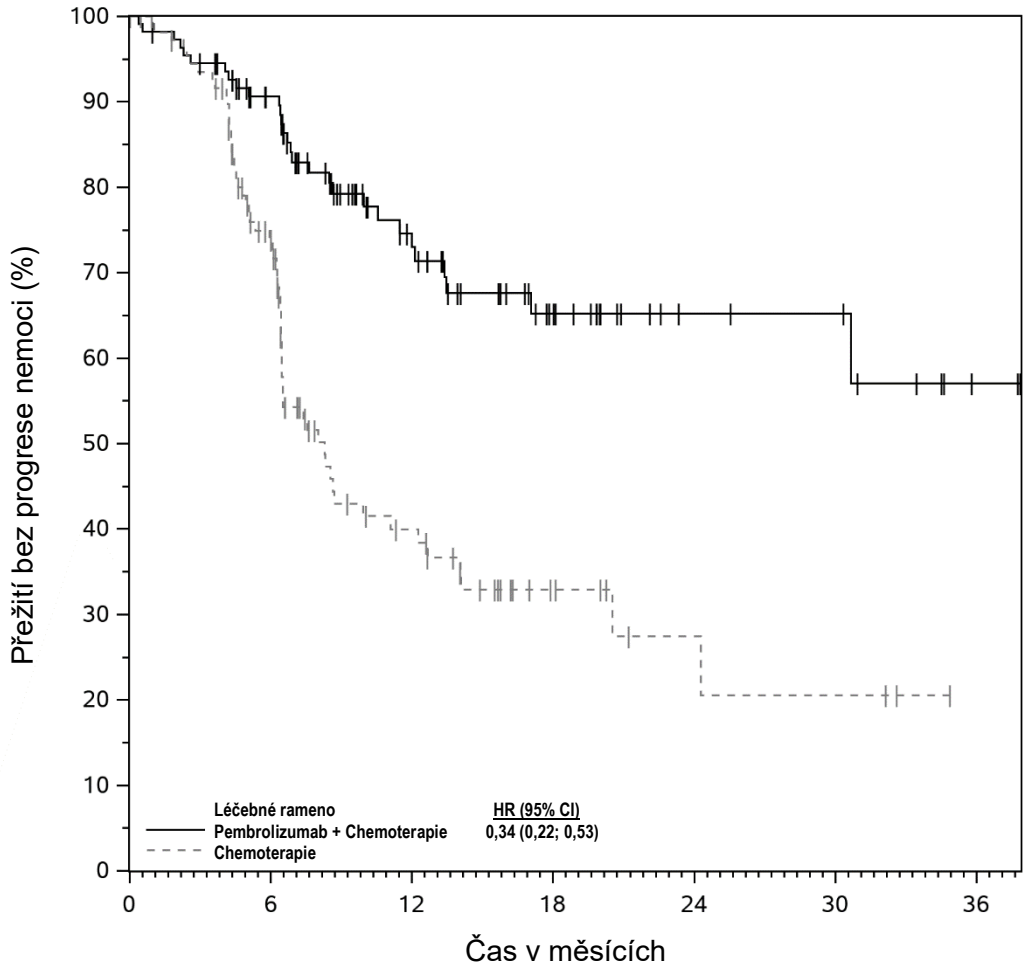
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo PFS hodnocené zkoušejícím podle RECIST 1.1 v populacích dMMR a pMMR. Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly OS, ORR a trvání odpovědi v populacích dMMR a pMMR. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientek randomizovaných k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií v populaci dMMR i pMMR. Medián doby sledování byl 13,6 měsíce (rozmezí: 0,6 až 39,4 měsíce) v populaci dMMR a 8,7 měsíce (rozmezí: 0,1 až 37,2 měsíce) v populaci pMMR. Cílový parametr OS nebyl formálně hodnocen v rámci kontroly multiplicity. Výsledky OS nebyly úplné. Výsledky účinnosti podle stavu MMR jsou shrnuty v tabulce 50. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS podle stavu MMR jsou znázorněny na obrázcích 50 a 51.

Tabulka 50: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Cílový parametr	Populace dMMR		Populace pMMR	
	Pembrolizumab s chemoterapií* n=110	Placebo s chemoterapií* n=112	Pembrolizumab s chemoterapií* n=294	Placebo s chemoterapií* n=294
PFS				
Počet (%) pacientek s příhodou	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Poměr rizik† (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
Hodnota p‡	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Počet (%) pacientek s příhodou	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Poměr rizik† (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Míra objektivní odpovědi				
Počet pacientek s měřitelným onemocněním při zařazení	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR¶ % (95% CI)	78 % (68; 86)	69 % (59; 79)	61 % (55; 68)	51 % (45; 58)
Trvání odpovědi				
Medián v měsících (rozmezí)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

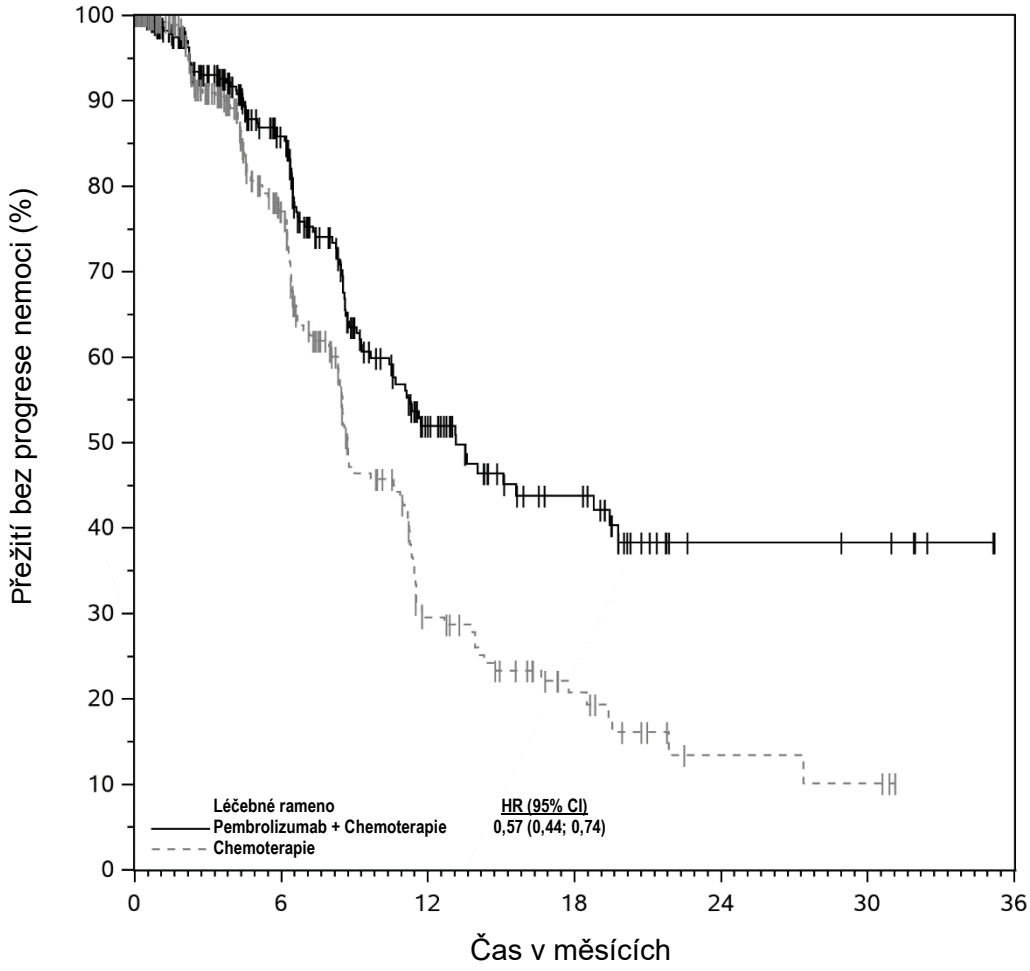
* Chemoterapie (paklitaxel a karboplatina)
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu (ve srovnání s alfa hranicí 0,00207 pro dMMR a 0,00116 pro pMMR)
¶ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 50: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci ve studii KEYNOTE-868 (NRG-GY018) v populaci dMMR



Počet v riziku							
Pembrolizumab + Chemoterapie	110	85	45	24	10	9	2
Chemoterapie	112	69	25	9	4	3	0

Obrázek 51: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci ve studii KEYNOTE-868 (NRG-GY018) v populaci pMMR



Počet v riziku							
Pembrolizumab + Chemoterapie	294	162	57	29	7	6	0
Chemoterapie	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientek s EC již dříve léčených systémovou chemoterapií

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s lenvatinibem byla hodnocena ve studii KEYNOTE-775, randomizované, multicentrické, otevřené, aktivním komparátorem kontrolované studii prováděné u pacientek s pokročilým EC, které byly již dříve léčeny alespoň jednou léčbou chemoterapie na bázi platiny v jakémkoli režimu, včetně neoadjuvantního a adjuvantního. Účastnice mohly obdržet celkově až 2 léčby obsahující platinu, pokud byla jedna podána v neoadjuvantním nebo adjuvantním režimu. Ze studie byly vyloučeny pacientky s endometriálním sarkomem, karcinosarkomem, již existující píštělí stupně ≥ 3, nekontrolovaným TK (> 150/90 mmHg), významnou poruchou kardiovaskulárního systému nebo příhodou během předchozích 12 měsíců, nebo pacientky, které měly aktivní autoimunitní onemocnění nebo zdravotní stav vyžadující imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle stavu MMR (dMMR nebo pMMR [kompetentní systém opravy chybného párování bází - *mismatch repair proficient*]) pomocí validovaného testu IHC. Stratum pMMR bylo dále stratifikováno podle výkonnostního stavu dle ECOG, geografické oblasti a anamnézy ozařování pánve. Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- pembrolizumab v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny v kombinaci s lenvatinibem v dávce 20 mg perorálně jednou denně.
- volba zkoušejícího sestávající buď z doxorubicinu v dávce 60 mg/m^2 každé 3 týdny, nebo paklitaxelu v dávce 80 mg/m^2 týdně, 3 týdny léčby/1 týden pauza.

Léčba pembrolizumabem a lenvatinibem pokračovala až do progrese onemocnění potvrzené BICR dle RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 24 měsíců pro pembrolizumab. Podání studijní léčby bylo povoleno po progresi onemocnění definované dle RECIST, pokud měl zkoušející za to, že má pacientka z léčby klinický přínos a léčba byla tolerována. U celkem 121/411 (29 %) pacientek léčených pembrolizumabem a lenvatinibem byla podávána studijní léčba i po progresi onemocnění definované dle RECIST. Medián trvání léčby po progresi onemocnění byl 2,8 měsíce. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno 827 pacientek k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s lenvatinibem (n=411) nebo volbou zkoušejícího sestávající buď z doxorubicinu (n=306), nebo paklitaxelu (n=110). Výchozí charakteristiky těchto pacientek byly: medián věku 65 let (rozmezí: 30 až 86 let), 50 % ve věku 65 let nebo vyšším; 61 % bělošky, 21 % Asijky a 4 % černošky; výkonnostní stav dle ECOG 0 (59 %) nebo 1 (41 %) a 84 % se stavem nádoru pMMR a 16 % se stavem nádoru dMMR. Histologické podtypy byly endometroidní karcinom (60 %), serózní (26 %), světlobuněčný karcinom (6 %), smíšený (5 %) a jiný (3 %). Všech 827 z těchto pacientek již dříve podstoupilo systémovou terapii pro EC: 69 % podstoupilo jednu, 28 % dvě a 3 % tři nebo více předchozích systémových terapií. 37 % pacientek podstoupilo pouze předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní terapii.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1). Sekundární parametr hodnocení účinnosti zahrnoval ORR, hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1. V předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 11,4 měsíce (rozmezí: 0,3 až 26,9 měsíce) studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS. Předem specifikovaná konečná analýza OS s přibližně 16 měsíci dalšího sledování od průběžné analýzy (celkový medián doby sledování 14,7 měsíce [rozmezí: 0,3 až 43,0 měsíce]) byla provedena bez úpravy na multiplicitu. Výsledky účinnosti podle podskupin dle MMR byly konzistentní s celkovými výsledky studie. Výsledky PFS, ORR a trvání odpovědi z průběžné analýzy a výsledky OS z konečné analýzy jsou shrnuty v tabulce 51. Kaplanovy-Meierovy křivky pro konečnou analýzu OS a průběžnou analýzu PFS jsou uvedeny na obrázcích 52, respektive 53.

Tabulka 51: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-775

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny Lenvatinib n=411**	**Chemoterapie[*] n=416**
OS		
Počet (%) pacientek s příhodou	276 (67 %)	329 (79 %)
Medián v měsících (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
Hodnota p[Þ]	< 0,0001	
PFS[ß]		
Počet (%) pacientek s příhodou	281 (68 %)	286 (69 %)
Medián v měsících (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
Hodnota p[‡]	< 0,0001	
Míra objektivní odpovědi[ß]		
ORR[§] % (95% CI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Úplná odpověď	7 %	3 %
Částečná odpověď	25 %	12 %
Hodnota p[¶]	< 0,0001	
Trvání odpovědi[ß]		
Medián v měsících[#] (rozmezí)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

[*] Doxorubicin nebo paklitaxel

[†] Založeno na stratifikovaném Coxově regresním modelu

[Þ] Jednostranná nominální hodnota p pro konečnou analýzu založená na stratifikovaném log-rank testu. V předem specifikované průběžné analýze OS s mediánem doby sledování 11,4 měsíce (rozmezí: 0,3 až 26,9 měsíce) bylo dosaženo statisticky významné superiority pro OS při srovnání kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu s chemoterapií (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] hodnota p < 0,0001)

[ß] V předem specifikované průběžné analýze

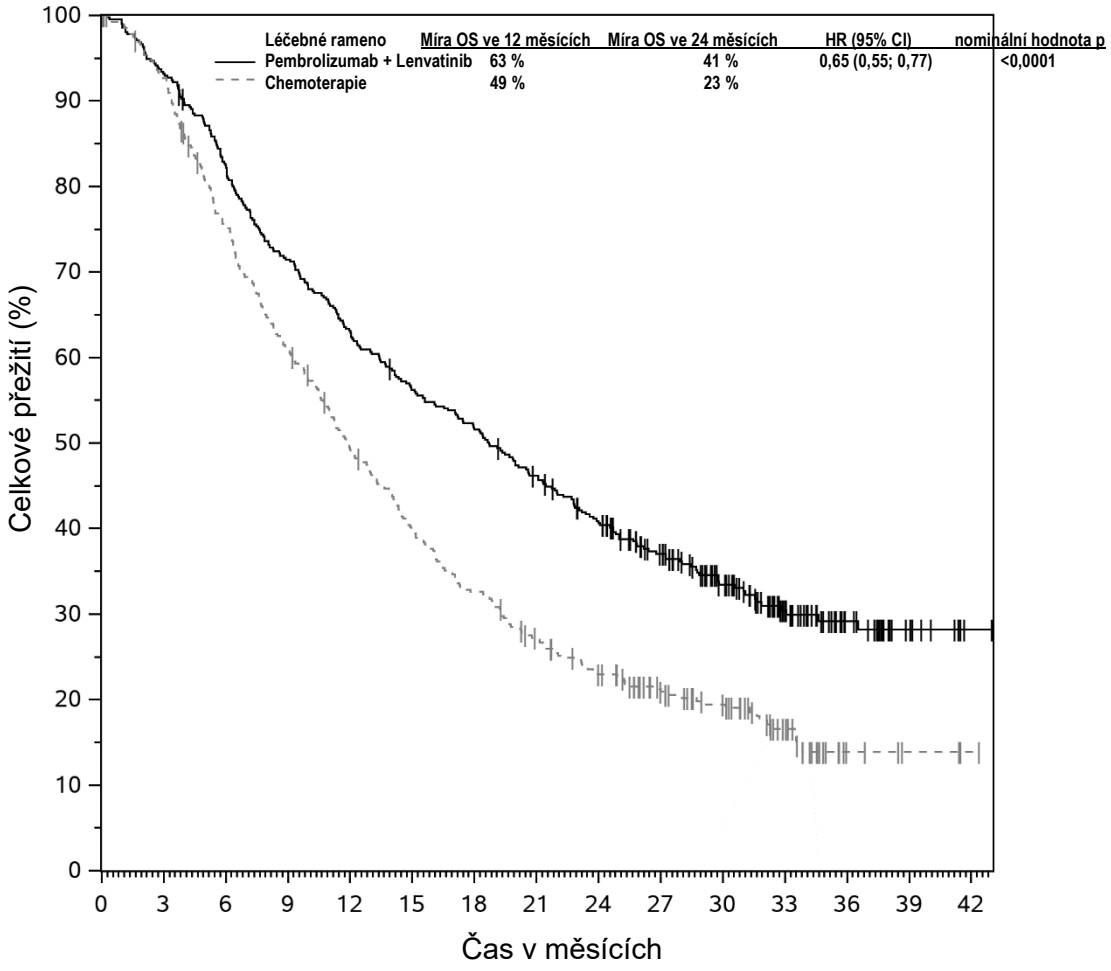
[‡] Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu

[§] Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

[¶] Založeno na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle MMR stavu, výkonnostního stavu dle ECOG, geografické oblasti a anamnézy ozařování pánve

[#] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

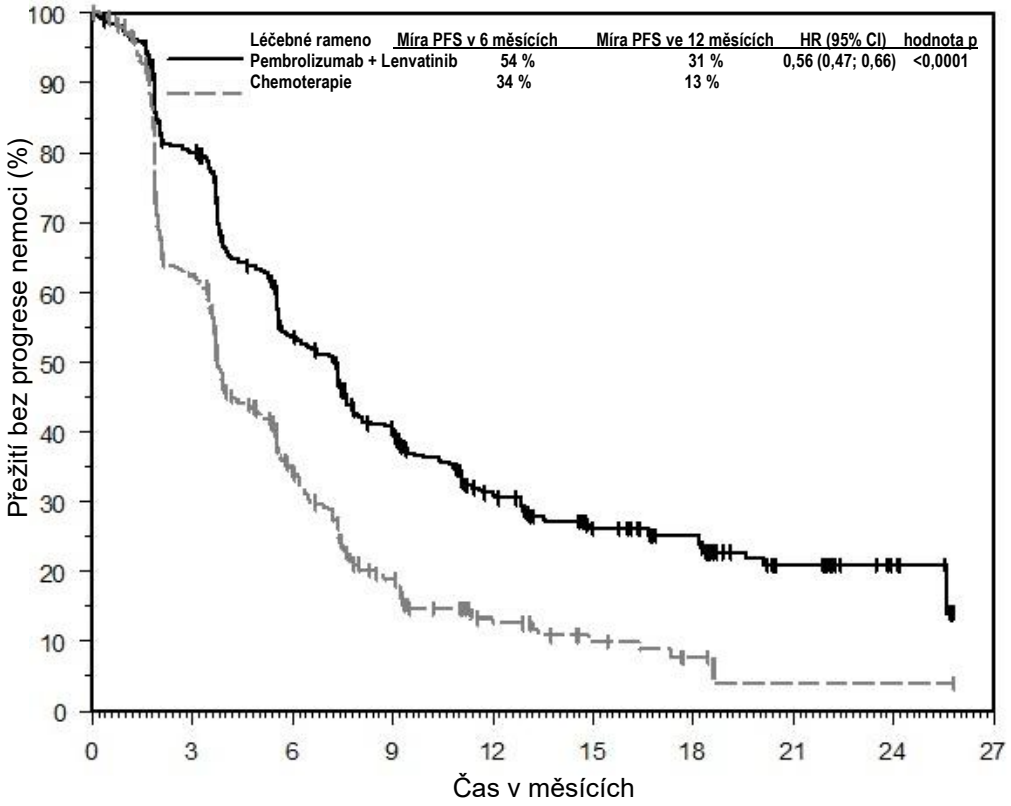
Obrázek 52: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-775 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

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

Obrázek 53: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-775 (populace podle původního léčebného záměru)



Karcinom děložního hrdla

KEYNOTE-A18: Kontrolovaná studie kombinované terapie s CRT u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem děložního hrdla

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s cisplatinou a zevní radioterapií (EBRT; *external beam radiation therapy*) následovanou brachyterapií (BRT) byla hodnocena ve studii KEYNOTE-A18, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 1 060 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem děložního hrdla, které do té doby nepodstoupily žádný definitivní chirurgický výkon, radioterapii nebo systémovou léčbu karcinomu děložního hrdla. Bylo zařazeno 601 pacientek s onemocněním stadia III - IVA dle FIGO 2014 (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) (nádorové postižení dolní části pochvy se šířením nebo bez šíření na stěnu pánevní nebo hydronefrózou/nefunkční ledvinou nebo s rozšířením do sousedních orgánů v pánevní oblasti) buď se zasažením uzlin (*node-positive*) nebo bez zasažení uzlin (*node-negative*) a 459 pacientek s onemocněním stadia IB2 - IIB dle FIGO 2014 (nádorové léze > 4 cm nebo klinicky viditelné léze, které se rozšířily mimo dělohu, ale nerozšířily se na stěnu pánevní nebo do dolní třetiny pochvy) se zasažením uzlin (*node-positive*). Pacientky s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo během 2 let od začátku léčby systémovou terapii, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyly zařazeny. Randomizace byla stratifikována podle plánovaného typu EBRT (Radioterapie s modulovanou intenzitou [IMRT; *intensity-modulated radiation therapy*] nebo rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku [VMAT; *volumetric modulated arc therapy*] vs. non-IMRT a non-VMAT), stadia karcinomu děložního hrdla při screeningu (stadium IB2 - IIB vs. stadium III – IVA dle FIGO 2014) a plánované celkové dávky radioterapie ([dávka EBRT + BRT] < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy podle ekvivalentní dávky [EQD2]). Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho ze dvou léčebných ramen:

- Pembrolizumab i.v. v dávce 200 mg každé 3 týdny (5 cyklů) konkomitantně s cisplatinou i.v. v dávce 40 mg/m^2 týdně (5 cyklů, mohla být podána volitelná šestá infuze podle

místní praxe) a radioterapií (EBRT následovanou BRT), následovaný pembrolizumabem i.v. v dávce 400 mg každých 6 týdnů (15 cyklů).
- Placebo i.v. každé 3 týdny (5 cyklů) konkomitantně s cisplatinou i.v. v dávce 40 mg/m^2 týdně (5 cyklů, mohla být podána volitelná šestá infuze podle místní praxe) a radioterapií (EBRT následovanou BRT), následované placebem i.v. každých 6 týdnů (15 cyklů).

Léčba pokračovala až do progrese onemocnění definované zkoušejícím dle RECIST v1.1 nebo nepřijatelné toxicity. Vyhodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 12 týdnů po dobu prvních dvou let, každých 24 týdnů ve 3. roce a poté jednou ročně.

U 601 pacientek s onemocněním ve stadiu III - IVA dle FIGO 2014 zařazených do studie KEYNOTE-A18 byly výchozí charakteristiky: medián věku 51 let (rozmezí: 22 až 87 let), 16 % ve věku 65 let nebo vyšším; 36 % bělošky, 1 % černošky, 34 % Asijky, 38 % Hispánky nebo latinskoamerického původu; 68 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 32 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1; 93 % s CPS ≥ 1; 71 % mělo zasažené pánevní a/nebo paraaortální lymfatické uzliny, 29 % nemělo zasažené pánevní ani paraaortální lymfatické uzliny, 86 % podstoupilo IMRT nebo VMAT EBRT, 90 % s ≥ 70 Gy (EQD2). Osmdesát čtyři procenta měla skvamózní karcinom a 16 % mělo neskvamózní histologii.

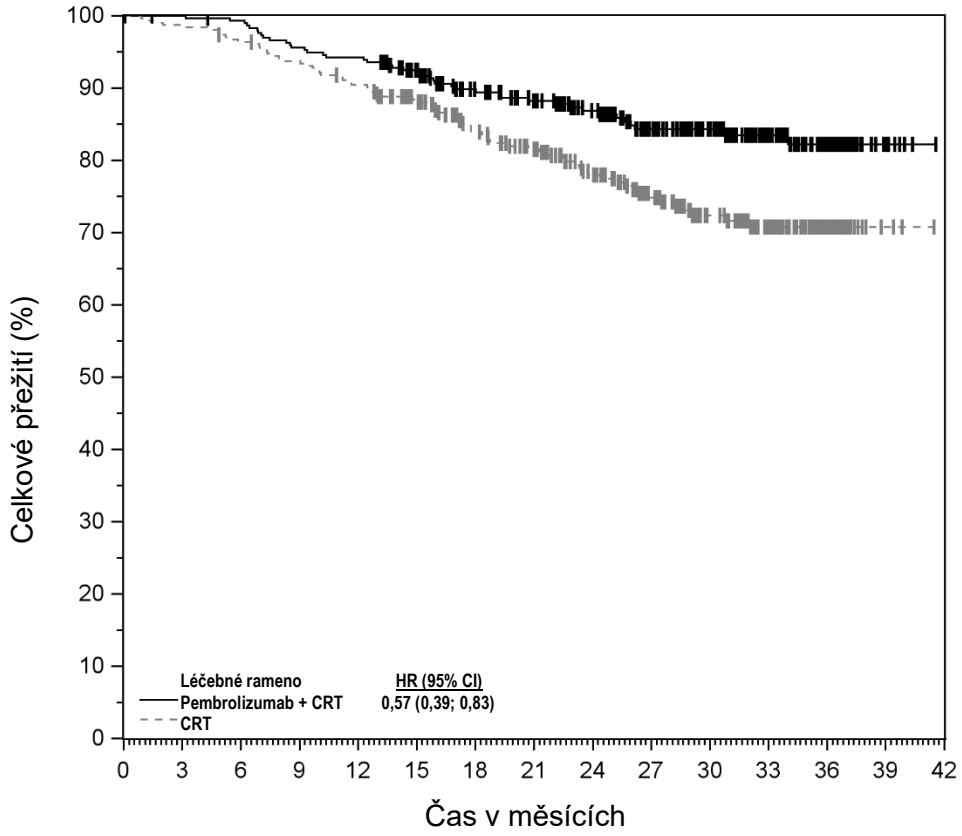
Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS (hodnocené zkoušejícím podle RECIST v1.1 nebo histopatologického potvrzení) a OS. Studie prokázala statisticky významná zlepšení PFS [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; hodnota p 0,0020)] z první předem specifikované průběžné analýzy a OS [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; hodnota p 0,0040)] z druhé předem specifikované průběžné analýzy v celkové populaci u pacientek randomizovaných k léčbě pembrolizumabem s CRT ve srovnání s placebem s CRT. Tabulka 52 shrnuje klíčové parametry hodnocení účinnosti z druhé předem specifikované průběžné analýzy u pacientek s onemocněním stadia III - IVA dle FIGO 2014 při mediánu doby sledování 26,6 měsíce (rozmezí: 0,9 až 41,7 měsíce). Kaplanovy-Meierovy křivky u pacientek s onemocněním stadia III - IVA dle FIGO 2014 pro OS a PFS založené na této analýze jsou znázorněny na obrázcích 54, respektive 55.

Tabulka 52: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-A18 u pacientek s karcinomem děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014

Cílový parametr	**Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny a 400 mg každých 6 týdnů s CRT n=296**	**Placebo s CRT n=305**
OS		
Počet (%) pacientek s příhodou	43 (15 %)	73 (24 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS dle zkoušejícího		
Počet (%) pacientek s příhodou	79 (27 %)	125 (41 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

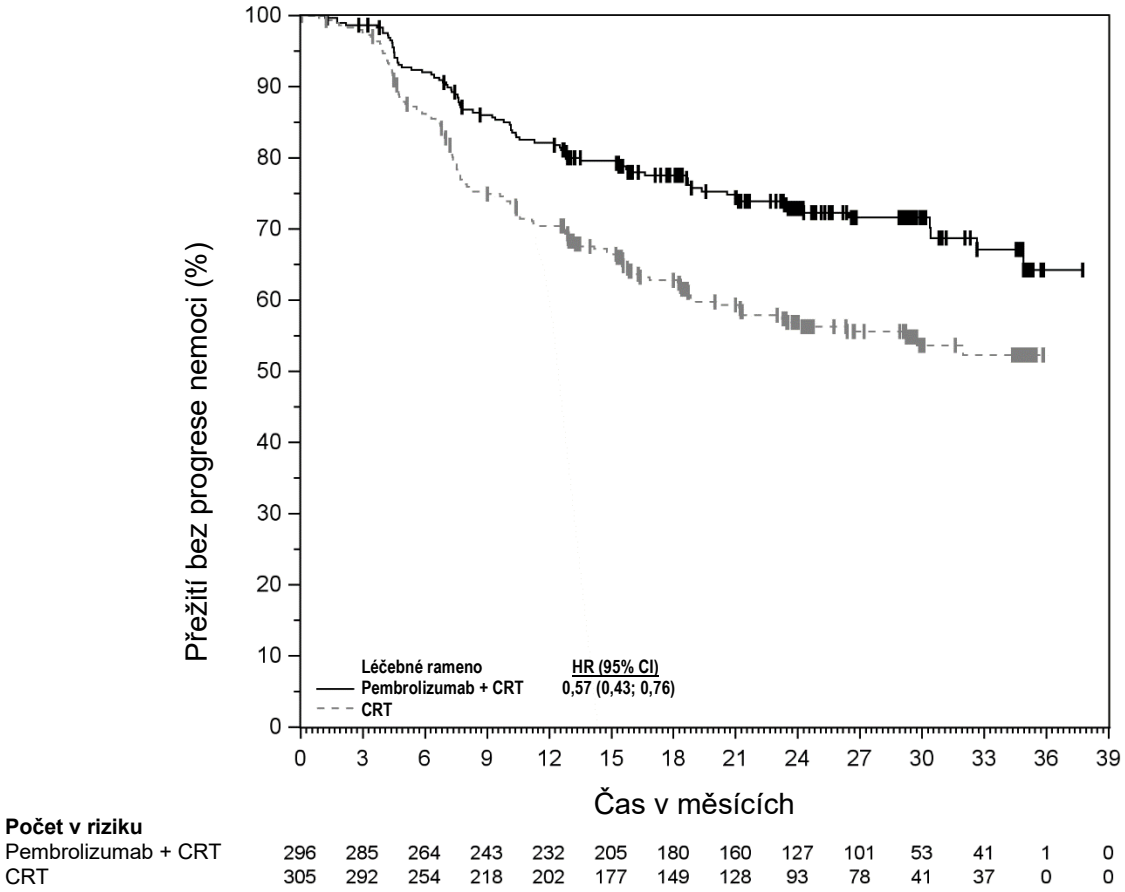
* Založeno na nestratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
CRT = Chemoradioterapie
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 54: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-A18 u pacientek s karcinomem děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014



Počet v riziku															
Pembrolizumab + CRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0
CRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0

Obrázek 55: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-A18 u pacientek s karcinomem děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014



KEYNOTE-826: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientek s perzistentním, recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo paklitaxelem a karboplatinou, s bevacizumabem nebo bez něj, byla hodnocena ve studii KEYNOTE-826, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zahrnovala 617 pacientek s perzistentním, recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla v první linii léčby, které nebyly dosud léčeny chemoterapií, kromě situace, kdy byla použita konkomitantně jako radiosenzitizující látka. Pacientky byly zařazovány bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru. Pacientky s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo během 2 let od začátku léčby systémovou terapii, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyly zařazeny. Randomizace byla stratifikována podle metastatického stavu při iniciální diagnóze, rozhodnutí zkoušejícího o použití bevacizumabu a stavu PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 až < 10 vs. CPS ≥ 10). Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho ze dvou léčebných ramen:

- léčebné rameno 1: pembrolizumab v dávce 200 mg plus chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj.
- léčebné rameno 2: placebo plus chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj.

Před randomizací zkoušející zvolil jeden z následujících čtyř léčebných režimů:

1. paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 + cisplatina v dávce 50 mg/m^2
2. paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 + cisplatina v dávce 50 mg/m^2 + bevacizumab v dávce 15 mg/kg
3. paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 + karboplatina AUC 5 mg/ml/min

4. paklitaxel v dávce 175 mg/m^2 + karboplatina AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab v dávce 15 mg/kg

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí. Všechna léčiva ve studii byla podávána 1. den každého 3týdenního léčebného cyklu. Cisplatina mohla být podávána 2. den každého 3týdenního léčebného cyklu. Možnost použít bevacizumab byla volbou zkoušejícího před randomizací. Léčba pembrolizumabem pokračovala do progrese onemocnění definovaného dle RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity nebo po dobu maximálně 24 měsíců. Podávání pembrolizumabu bylo povoleno i po progresi onemocnění definované podle RECIST, pokud byla pacientka klinicky stabilní a zkoušející měl za to, že má z léčby klinický přínos. Stav nádoru byl vyhodnocen v 9. týdnu a pak byl během prvního roku vyhodnocen každých 9 týdnů, poté každých 12 týdnů.

Ze 617 zařazených pacientek mělo 548 pacientek (89 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Z těchto 548 zařazených pacientek s nádory exprimujícími PD-L1 bylo 273 pacientek randomizováno do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií bez nebo s bevacizumabem a 275 pacientek bylo randomizováno do ramene s placebem v kombinaci s chemoterapií bez nebo s bevacizumabem. Výchozí charakteristiky těchto 548 pacientek byly následující: medián věku 51 let (rozmezí: 22 až 82 let), 16 % ve věku 65 let nebo starší; 59 % běloška, 18 % Asijky a 1 % černošky; 37 % Hispánky nebo latinskoamerického původu; 56 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 43 % 1; 63 % dostávalo bevacizumab v rámci hodnocené léčby; 21 % mělo adenokarcinom a 5 % mělo adenoskvamózní histologii; z pacientek s perzistentním nebo recidivujícím onemocněním se vzdálenými metastázami nebo bez nich 39 % podstoupilo pouze předchozí chemoradioterapii a 17 % podstoupilo předchozí chemoradioterapii plus chirurgický výkon.

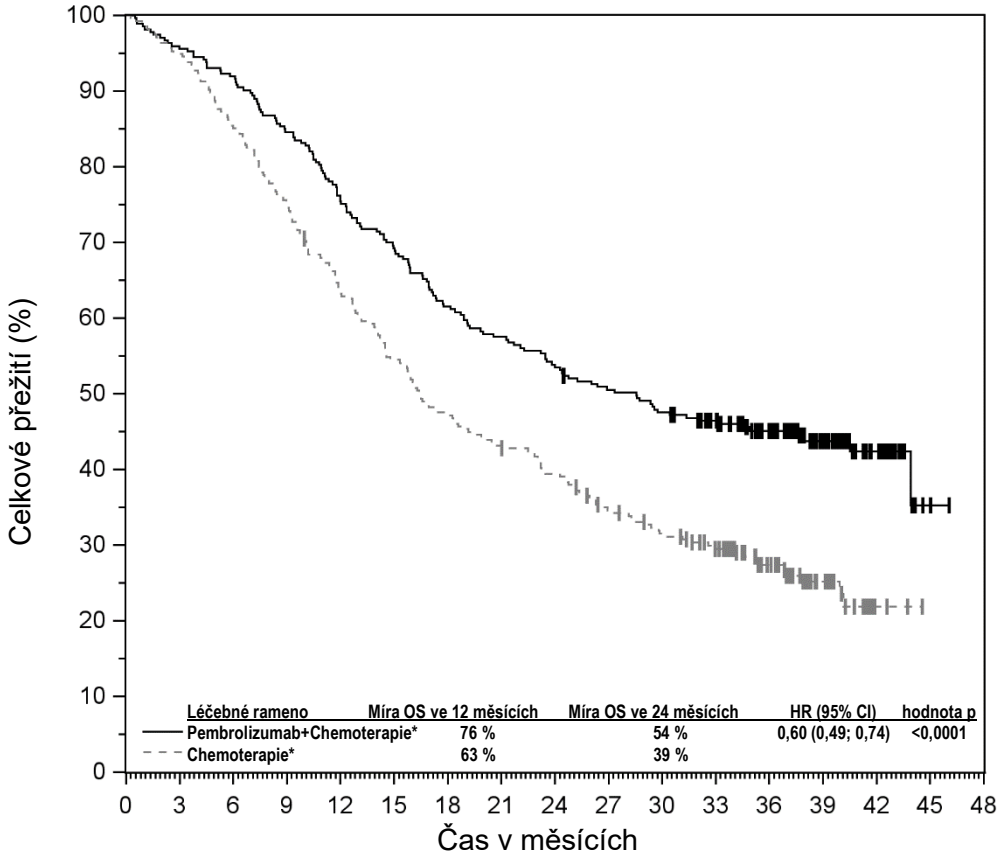
Primárními parametry hodnocení účinnosti bylo OS a PFS hodnocené zkoušejícím podle RECIST v1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi, podle RECIST v1.1, hodnocené zkoušejícím. V předem specifikované průběžné analýze tato studie prokázala statisticky významná zlepšení OS (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; hodnota p = 0,0001) a PFS (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; hodnota p < 0,0001) u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1, randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj v porovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu. Studie také prokázala statisticky významná zlepšení OS a PFS v celkové populaci. Tabulka 53 shrnuje klíčové parametry účinnosti u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 ve studii KEYNOTE-826 při konečné analýze s mediánem doby sledování 21,3 měsíce. Kaplanovy-Meierovy křivky OS a PFS založené na konečné analýze jsou uvedeny na obrázcích 56 a 57.

Tabulka 53: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-826 u pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny plus chemoterapie* s nebo bez bevacizumabu n=273	Placebo plus chemoterapie* s nebo bez bevacizumabu n=275
OS		
Počet (%) pacientek s příhodou	153 (56 %)	201 (73 %)
Medián v měsících (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Poměr rizik† (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
PFS		
Počet (%) pacientek s příhodou	171 (63 %)	220 (80 %)
Medián v měsících (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Poměr rizik† (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
Míra objektivní odpovědi		
ORR¶ % (95% CI)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
Úplná odpověď	26 %	15 %
Částečná odpověď	43 %	36 %
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% s trváním ≥ 12 měsíců#	56	45
% s trváním ≥ 24 měsíců#	48	30

* Chemoterapie (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a karboplatina)
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Nominální hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu
¶ Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
# Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 56: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-826 u pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

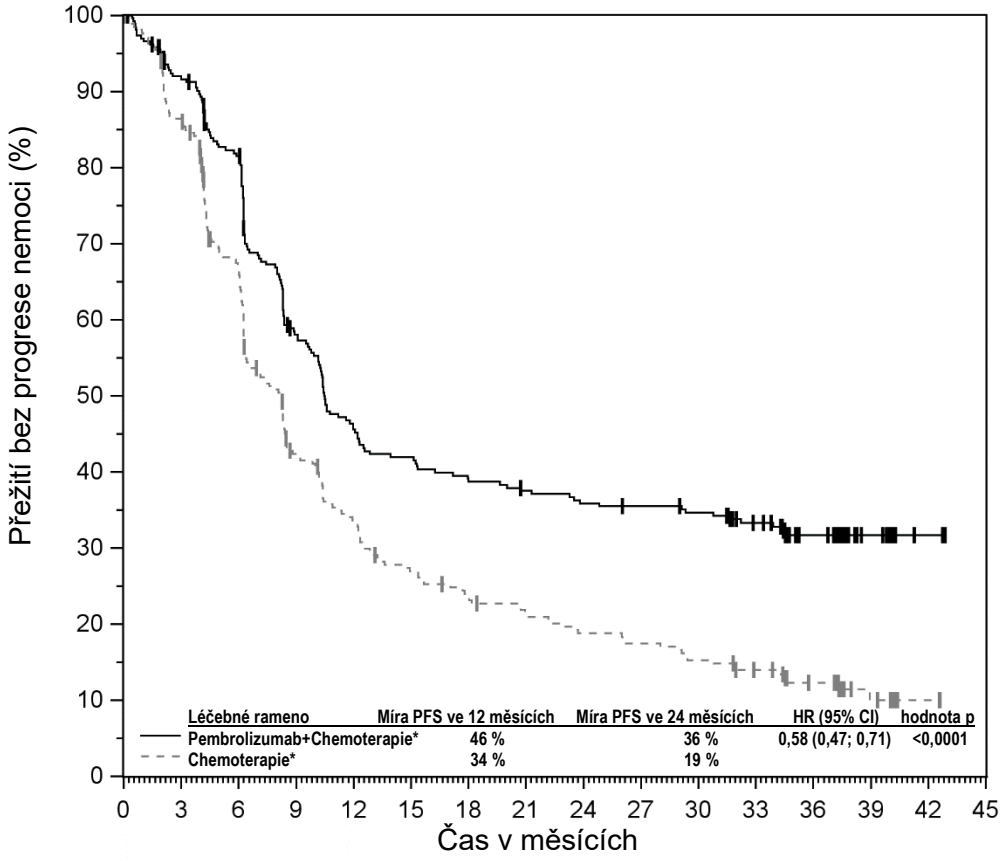


Počet v riziku

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

* Chemoterapie (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a karboplatina) s bevacizumabem nebo bez něj

Obrázek 57: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-826 pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

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

* Chemoterapie (paklitaxel a cisplatina nebo paklitaxel a karboplatina) s bevacizumabem nebo bez něj

Adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ)
KEYNOTE-811: Kontrolovaná studie kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2 pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s trastuzumabem plus fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-811, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 698 pacientů s HER2 pozitivním pokročilým adenokarcinomem žaludku nebo GEJ bez ohledu na stav exprese PD-L1 bez předchozí systémové léčby pro metastazující onemocnění. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu do 2 let od léčby, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni.

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 (CPS ≥ 1 nebo < 1), režimu chemoterapie (5-FU plus cisplatina [FP] nebo kapecitabin plus oxaliplatina [CAPOX]) a geografické oblasti (Evropa/Izrael/Severní Amerika/Austrálie, Asie nebo zbytek světa). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace, s výjimkou perorálního podání kapecitabinu, byla podávána jako intravenózní infuze v každém 3týdenním léčebném cyklu:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg, trastuzumab v dávce 8 mg/kg při první infuzi a v dávce 6 mg/kg v následujících cyklech, následované kombinací chemoterapie dle volby zkoušejícího - cisplatinou v dávce 80 mg/m^2 po dobu až 6 cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m^2/den po dobu 5 dnů (FP), nebo oxaliplatinou v dávce 130 mg/m^2 až 6-8 cyklů a kapecitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 dvakrát denně po dobu 14 dní (CAPOX). Pembrolizumab byl podáván před trastuzumabem a chemoterapií 1. den každého cyklu.

- Placebo, trastuzumab v dávce 8 mg/kg při první infuzi a v dávce 6 mg/kg v následujících cyklech, následované kombinací chemoterapie dle volby zkoušejícího - cisplatinou v dávce 80 mg/m^2 po dobu až 6 cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m^2/den po dobu 5 dnů (FP), nebo oxaliplatinou v dávce 130 mg/m^2 až 6-8 cyklů a kapecitabinem v dávce 1 000 mg/m^2 dvakrát denně po dobu 14 dnů (CAPOX). Placebo bylo podáváno před trastuzumabem a chemoterapií 1. den každého cyklu.

Léčba pembrolizumabem, trastuzumabem a chemoterapií nebo placebem, trastuzumabem a chemoterapií pokračovala až do progrese onemocnění definované dle RECIST v1.1 stanovené BICR, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 24 měsíců. Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů.

Z 698 pacientů randomizovaných ve studii KEYNOTE-811 mělo 594 (85 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky 594 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 zahrnovaly: medián věku 63 let (rozmezí: 19 až 85 let), 43 % ve věku 65 let nebo starší; 80 % muži; 63 % běloši, 33 % Asijci a 0,7 % černoši; 42 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 58 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Devadesát osm procent pacientů mělo metastazující onemocnění (stadium IV) a 2 % měla lokálně pokročilé neresekovatelné onemocnění. Devadesát pět procent (n=562) mělo nádory, které nebyly MSI-H, 1 % (n=8) mělo nádory, které byly MSI-H, a u 4 % (n=24) nebyl status znám. Osmdesát pět procent pacientů dostalo CAPOX.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1 a OS. Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly ORR a trvání odpovědi hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1.
Ve druhé průběžné analýze v celkové populaci studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; hodnota p 0,0002) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s placebem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií. V této průběžné analýze nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl s ohledem na OS. Medián doby sledování byl 15,4 měsíce (rozmezí: 0,3 až 41,6 měsíce). V první průběžné analýze provedené na prvních 264 pacientech randomizovaných v celkové populaci (133 pacientů v rameni s pembrolizumabem a 131 pacientů v rameni s placebem) bylo pozorováno statisticky významné zlepšení ORR (74,4 % vs. 51,9 %, což představuje 22,7% rozdíl v ORR, [95%CI: 11,2; 33,7]; hodnota p 0,00006).

Tabulka 54 shrnuje klíčové parametry účinnosti ve druhé průběžné analýze pro předem specifikovanou podskupinu pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 a obrázky 58 a 59 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS a OS.

Tabulka 54: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-811 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab Trastuzumab a chemoterapie n=298	Placebo Trastuzumab a chemoterapie n=296
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	199 (67 %)	215 (73 %)
Medián v měsících (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Poměr rizik* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
Hodnota p†	0,0001	
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	167 (56 %)	183 (62 %)
Medián v měsících (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Poměr rizik* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
Hodnota p†	0,0143	
Míra objektivní odpovědi		
ORR‡ % (95% CI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Úplná odpověď	14 %	10 %
Částečná odpověď	59 %	49 %
Hodnota p#	0,00008	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících (rozmezí)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% s trváním ≥ 6 měsíců¶	75 %	67 %
% s trváním ≥ 12 měsíců¶	49 %	41 %

* Založeno na nestratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

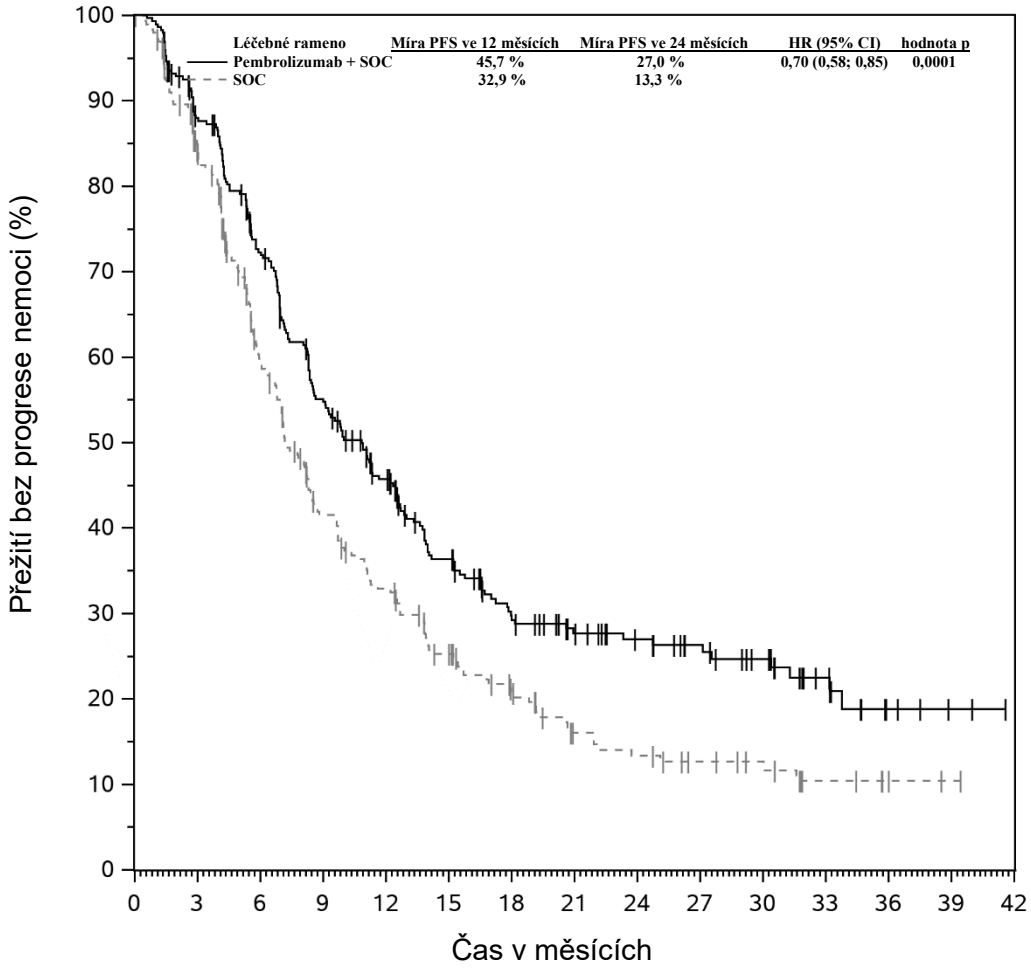
† Nominální hodnota p založena na nestratifikovaném log-rank testu; nebyl proveden žádný formální test u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Odpověď: Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

Nominální hodnota p založená na nestratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě; nebyl proveden žádný formální test u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

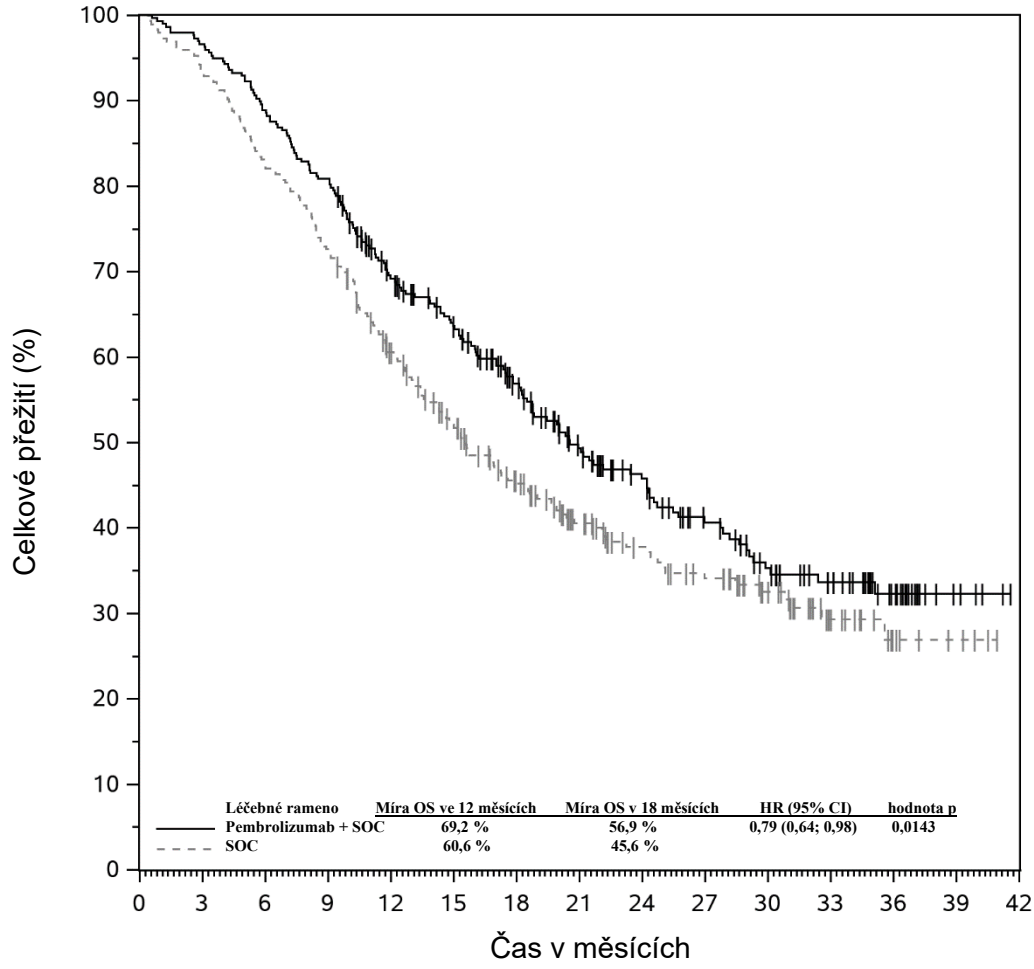
Obrázek 58: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-811 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

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

Obrázek 59 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-811 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku

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

KEYNOTE-859: Kontrolovaná studie kombinované terapie u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-negativním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-859, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 1 579 pacientů s HER2-negativním pokročilým adenokarcinomem žaludku nebo GEJ bez ohledu na stav exprese PD-L1 a bez předchozí systémové léčby pro metastazující onemocnění. Předchozí neoadjuvantní a/nebo adjuvantní léčba byla povolena, pokud byla dokončena alespoň 6 měsíců před randomizací. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu během 2 let od začátku léčby, zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi, nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce, nebyli zařazeni.

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 (CPS ≥ 1 nebo < 1), režimu chemoterapie (5-FU plus cisplatina [FP] nebo kapecitabin plus oxaliplatina [CAPOX]) a geografické oblasti (Evropa/Izrael/Severní Amerika/Austrálie, Asie nebo zbytek světa).

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen; veškerá studijní medikace, s výjimkou perorálního podání kapecitabinu, byla podávána jako intravenózní infuze v každém 3týdenním léčebném cyklu:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg, kombinace chemoterapie dle volby zkoušejícího – cisplatina v dávce 80 mg/m^2 a 5-FU v dávce 800 mg/m^2/den po dobu 5 dnů (FP), nebo oxaliplatina v dávce 130 mg/m^2 a kapecitabin v dávce 1 000 mg/m^2 dvakrát denně po dobu 14 dnů (CAPOX) po dobu až 35 cyklů. Délka léčby cisplatinou nebo oxaliplatinou mohla být omezena na 6 cyklů dle lokálních pokynů. Pembrolizumab byl podáván před chemoterapií 1. den každého cyklu.
- Placebo, kombinace chemoterapie dle volby zkoušejícího – cisplatina v dávce 80 mg/m^2 a 5-FU v dávce 800 mg/m^2/den po dobu 5 dnů (FP), nebo oxaliplatina v dávce 130 mg/m^2 a kapecitabin v dávce 1 000 mg/m^2 dvakrát denně po dobu 14 dnů (CAPOX) po dobu až 35 cyklů. Délka léčby cisplatinou nebo oxaliplatinou mohla být omezena na 6 cyklů dle lokálních pokynů. Placebo bylo podáváno před chemoterapií 1. den každého cyklu.

Léčba pembrolizumabem a chemoterapií nebo placebem a chemoterapií pokračovala až do progrese onemocnění definované dle RECIST v1.1 stanovené BICR, nepřijatelné toxicity, nebo maximálně 24 měsíců. Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů.

Z 1 579 pacientů ve studii KEYNOTE-859 mělo 1 235 (78 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Výchozí charakteristiky 1 235 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS ≥ 1 zahrnovaly: medián věku 62 let (rozmezí: 24 až 86 let), 40 % ve věku 65 let nebo starší; 70,4 % muži; 55,5 % běloši; 33,1 % Asijci; 36,5 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 63,5 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Devadesát šest procent pacientů mělo metastazující onemocnění (stadium IV) a 4 % měla lokálně pokročilé neresekovatelné onemocnění. Pět procent (n=66) mělo nádory, které byly MSI-H. Osmdesát šest procent pacientů dostalo CAPOX.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS. Další sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly PFS, ORR a trvání odpovědi hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1.

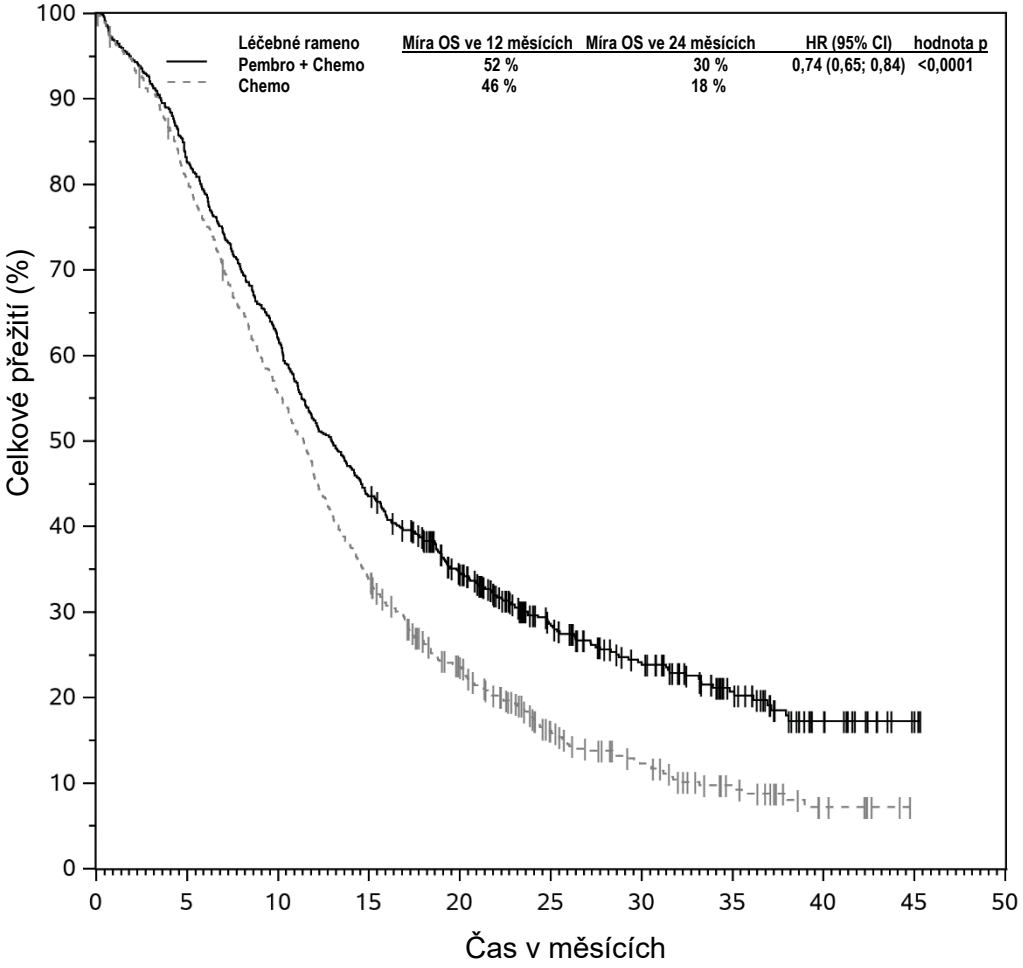
Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; hodnota p < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; hodnota p < 0,0001) a ORR (51 % [95% CI 47,7; 54,8] vs. 42 % [95% CI 38,5; 45,5]; hodnota p 0,00009) v celkové populaci u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s ramenem s placebem v kombinaci s chemoterapií. Medián doby sledování byl 12 měsíců (rozmezí: 0,1 až 45,9 měsíce). Tabulka 55 shrnuje klíčové parametry účinnosti pro předem specifikovanou podskupinu pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1, a obrázky 60 a 61 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS.

Tabulka 55: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-859 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab Chemoterapie obsahující fluorpyrimidin a platinu n=618	Placebo Chemoterapie obsahující fluorpyrimidin a platinu n=617
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	464 (75 %)	526 (85 %)
Medián v měsících* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Poměr rizik† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	443 (72 %)	483 (78 %)
Medián v měsících* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Poměr rizik† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
Hodnota p‡	< 0,0001	
Míra objektivní odpovědi		
ORR§ (95% CI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Úplná odpověď	10 %	6 %
Částečná odpověď	42 %	37 %
Hodnota p¶	0,00041	
Trvání odpovědi		
Medián v měsících* (rozmezí)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% s trváním ≥ 12 měsíců*	41 %	26 %

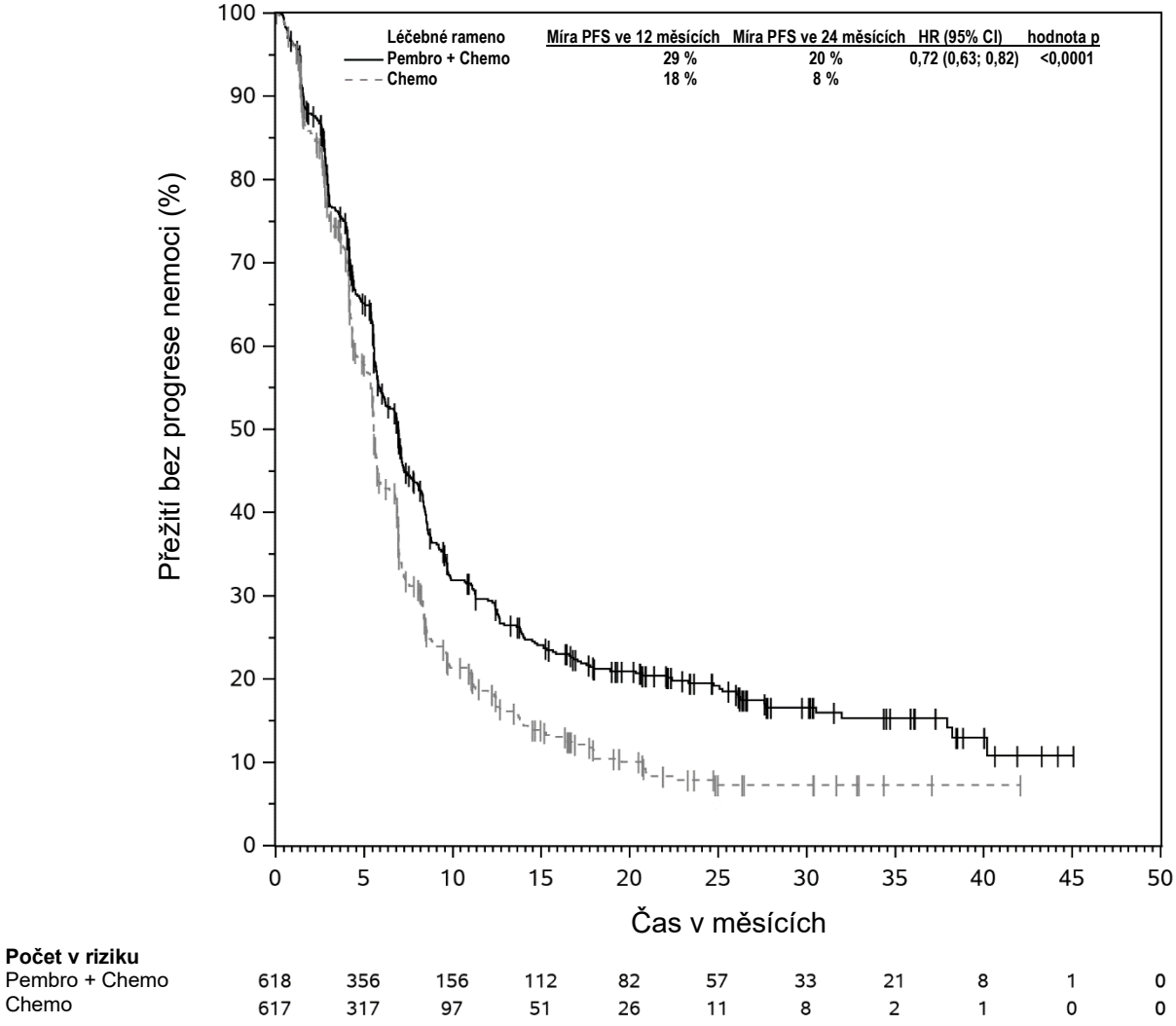
* Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik
‡ Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu
§ Odpověď: Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď
¶ Jednostranná hodnota p založená na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě

Obrázek 60: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-859 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

Obrázek 61: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-859 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Ve studii KEYNOTE-859 byla provedena analýza u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 až < 10 nebo s CPS ≥ 10, v obou ramenech (viz tabulka 56).

Tabulka 56: Výsledky účinnosti dle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-859

Cílový parametr	**Léčba pembrolizumabem v kombinaci n=337**	**Chemoterapie n=345**	**Léčba pembrolizumabem v kombinaci n=279**	**Chemoterapie n=272**
	CPS ≥ 1 až < 10		**CPS ≥ 10**	
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95% CI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Poměr rizik (léčba pembrolizumabem v kombinaci v porovnání s chemoterapií) založen na nestratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Poměr rizik (léčba pembrolizumabem v kombinaci v porovnání s chemoterapií) založen na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

§ Odpověď: Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

Karcinom žlučových cest
KEYNOTE-966: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím BTC
Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou byla hodnocena ve studii KEYNOTE-966, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 1 069 pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím BTC, kteří dosud nebyli léčeni systémovou terapií pro pokročilé onemocnění. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Pacienti museli mít přijatelné hladiny bilirubinu v séru (≤ 1,5 x ULN nebo přímý bilirubin ≤ ULN pro účastníky s hladinami celkového bilirubinu > 1,5 x ULN) a jakákoli klinicky významná biliární obstrukce musela být před randomizací vyřešena. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu během 2 let od začátku léčby, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebyli zařazeni. Randomizace byla stratifikována podle geografické oblasti (Asie vs. jiná oblast než Asie), lokálně pokročilého vs. metastazujícího stavu onemocnění a podle primární lokalizace nádoru (karcinom žlučníku, intrahepatální nebo extrahepatální cholangiokarcinom).

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho ze dvou léčebných ramen:

- Pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den plus gemcitabin v dávce 1 000 mg/m^2 a cisplatina v dávce 25 mg/m^2 1. a 8. den každé 3 týdny.
- Placebo 1. den plus gemcitabin v dávce 1 000 mg/m^2 a cisplatina v dávce 25 mg/m^2 1. a 8. den každé 3 týdny.

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí. Léčba pokračovala až do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění. U pembrolizumabu léčba pokračovala maximálně po dobu 35 cyklů, nebo přibližně 24 měsíců. U cisplatiny bylo možné léčbu podávat maximálně po dobu 8 cyklů a u gemcitabinu bylo možné v léčbě pokračovat i po 8 cyklech. Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno na začátku a poté každých 6 týdnů až do 54. týdne a poté každých 12 týdnů.

Charakteristiky studované populace byly medián věku 64 let (rozmezí: 23 až 85 let), 47 % ve věku 65 let nebo starší; 52 % muži; 49 % běloši, 46 % Asijci; 46 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 54 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1; 31 % pacientů mělo v anamnéze infekci virem hepatitidy B a 3 % měla v anamnéze infekci virem hepatitidy C.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS a sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly PFS, ORR a trvání odpovědi hodnocené BICR pomocí RECIST 1.1. V konečné analýze prokázala studie statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s ramenem s placebem v kombinaci s chemoterapií. Tabulka 57 shrnuje klíčové parametry hodnocení účinnosti a obrázky 62 a 63 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS a OS založené na konečné analýze s mediánem doby sledování 11,6 měsíce (rozmezí: 0,2 až 37,5 měsíce).

Tabulka 57: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-966

Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny s gemcitabinem/cisplatinou n=533	Placebo s gemcitabinem/cisplatinou n=536
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	414 (78 %)	443 (83 %)
Medián v měsících (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Poměr rizik* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
Hodnota p†	0,0034	
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	428 (80 %)	448 (84 %)
Medián v měsících (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Poměr rizik* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
Hodnota p‡	0,0171	
Míra objektivní odpovědi		
ORR% (95% CI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Úplná odpověď	2,6 %	1,7 %
Částečná odpověď	26,6 %	26,7 %
Hodnota pα	0,3610	
Trvání odpovědi§,¶		
Medián v měsících (rozmezí)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% s trváním ≥ 6 měsíců¶	65 %	55 %
% s trváním ≥ 12 měsíců¶	38 %	27 %

* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu. Výsledek OS splnil předem specifikovanou jednostrannou hladinu významnosti 0,0200

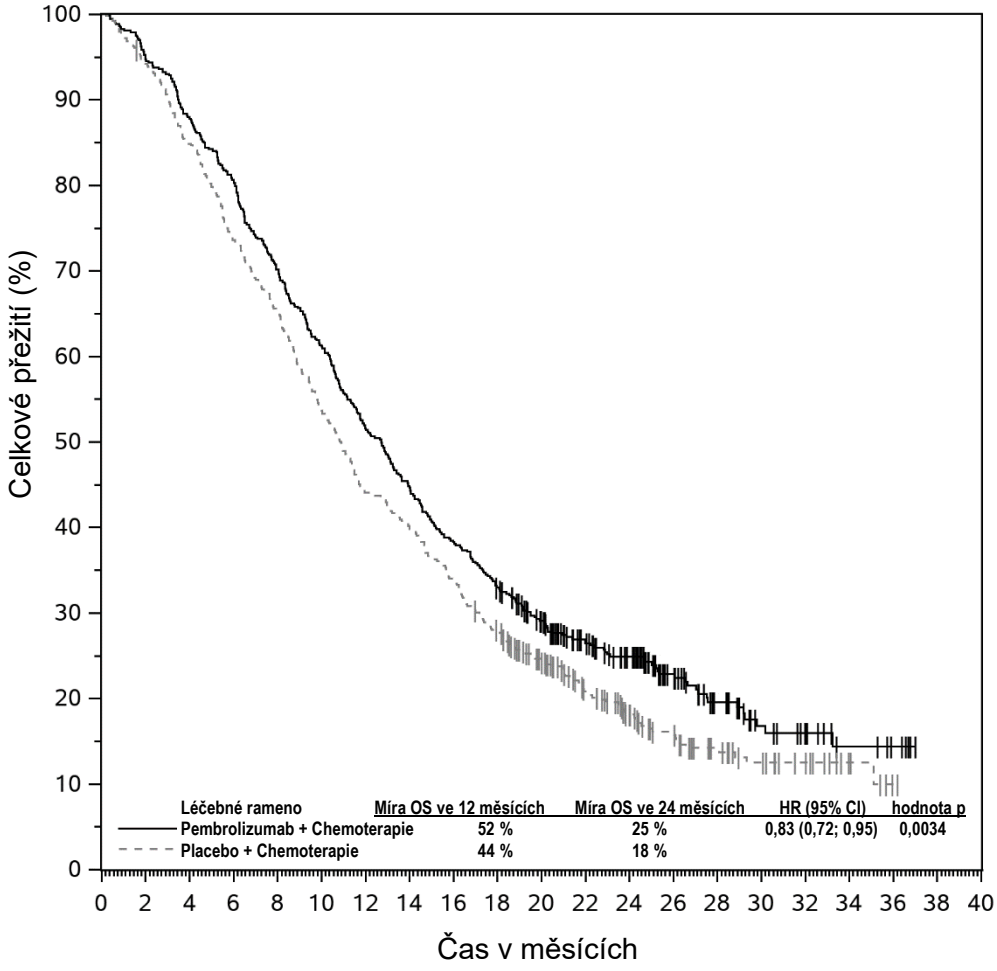
‡ Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu. Výsledek PFS nesplnil předem specifikovanou jednostrannou hladinu významnosti 0,0125

α Jednostranná hodnota p založená na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě. Výsledek ORR nesplnil předem specifikovanou jednostrannou hladinu významnosti 0,0125

§ Založeno na pacientech s objektivní odpovědí, která je potvrzenou úplnou odpovědí nebo částečnou odpovědí

¶ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

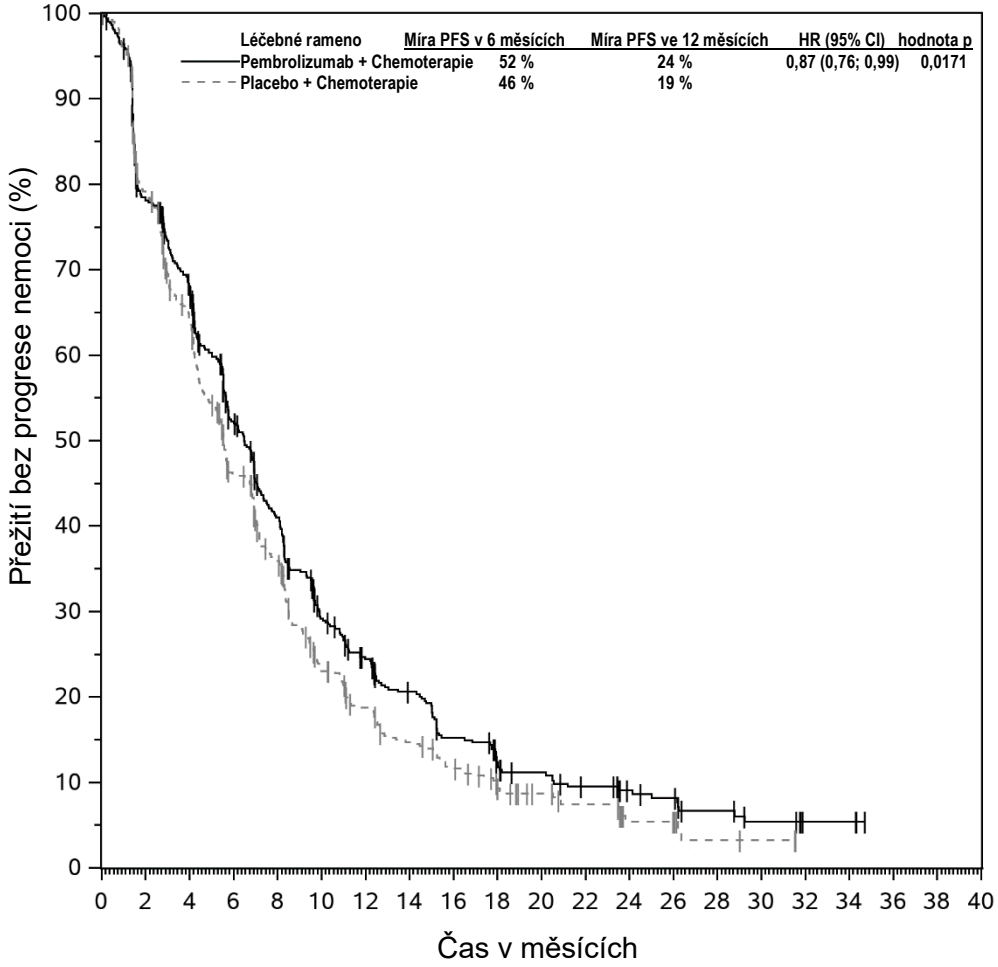
Obrázek 62: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-966
(populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

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

Obrázek 63: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-966 (populace podle původního léčebného záměru)



Počet v riziku

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

Ovariální karcinom

KEYNOTE-B96: Kontrolovaná studie kombinované terapie u pacientek s ovariálním karcinomem rezistentním k terapii na bázi platiny

Účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem, s bevacizumabem nebo bez něj, byla hodnocena ve studii KEYNOTE-B96, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zahrnovala 643 pacientek s histologicky potvrzeným epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárním karcinomem peritonea s jedním nebo dvěma předchozími systémovými terapeutickými režimy. Předchozí léčba musela zahrnovat alespoň jednu terapii chemoterapií na bázi platiny s radiografickým důkazem progrese onemocnění do 6 měsíců po poslední dávce. Předchozí léčba inhibitorem PD-1/PD-L1, inhibitorem PARP nebo bevacizumabem byla povolena. Pacientky s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo během 2 let od začátku léčby systémovou terapii, nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi a pacientky s primárním onemocněním refrakterním k terapii na bázi platiny nebyly zařazeny.

Randomizace byla stratifikována podle rozhodnutí zkoušejícího o použití bevacizumabu, geografické oblasti a stavu PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 až < 10 vs. CPS ≥ 10). Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho ze dvou léčebných ramen:

- Pembrolizumab v dávce 400 mg každých 6 týdnů plus paklitaxel v dávce 80 mg/m^2 s bevacizumabem v dávce 10 mg/kg nebo bez něj.
- Placebo každých 6 týdnů plus paklitaxel v dávce 80 mg/m^2 s bevacizumabem v dávce 10 mg/kg nebo bez něj.

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí. Pembrolizumab v dávce 400 mg nebo placebo byly podávány 1. den každého šestitýdenního léčebného cyklu a paklitaxel v dávce 80 mg/m^2 byl podáván 1., 8. a 15. den každého třítýdenního léčebného cyklu. Možnost použít bevacizumab byla volbou zkoušejícího před randomizací. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg byl podáván 1. den každého dvoutýdenního cyklu. Léčba pembrolizumabem pokračovala do progrese onemocnění definovaného dle RECIST v1.1, nepřijatelné toxicity nebo po dobu maximálně 24 měsíců. Stav nádoru byl vyhodnocen v 9. týdnu a pak byl během prvního roku vyhodnocen každých 9 týdnů, poté každých 12 týdnů.

Ze 643 pacientek ve studii KEYNOTE-B96 mělo 466 (72 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1. Stav PD-L1 byl stanoven pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Charakteristiky studované populace těchto 466 pacientek byly: medián věku 62 let (rozmezí: 37 až 85 let), 38 % ve věku 65 let nebo starší; 67 % bělošky, 20 % Asijky a 2 % černošky; 13 % Hispánky nebo latinskoamerického původu; 55 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 44 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1; 73 % dostávalo bevacizumab v rámci hodnocené léčby; 64 % podstoupilo dvě předchozí linie léčby a 36 % pacientek podstoupilo jednu předchozí linii léčby; procento pacientek, které obdržely předchozí systémovou terapii, zahrnuje: 46 % s bevacizumabem, 39 % s inhibitorem PARP nebo 3 % s inhibitorem PD-1/PD-L1. Osmdesát devět procent mělo high-grade serózní histologii.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo PFS hodnocené zkoušejícím podle RECIST v1.1. Sekundárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS. V první předem specifikované průběžné analýze studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientek randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s paklitaxelem s bevacizumabem nebo bez něj ve srovnání s placebem v kombinaci s paklitaxelem s bevacizumabem nebo bez něj v celkové populaci (HR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,84; hodnota p < 0,0001]; medián doby sledování 11,8 měsíce [rozmezí: 0,1 až 27,0 měsíců]) a u pacientek s nádory exprimujícími PD-L1 s CPS ≥ 1. Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientek s nádory exprimujícími PD-L1 s CPS ≥ 1 randomizovaných do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj ve srovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj ve druhé předem specifikované průběžné analýze a u pacientek v celkové populaci (HR = 0,82 [95% CI: 0,69; 0,97; hodnota p = 0,0115]) v konečné analýze s mediánem doby sledování 15,6 měsíce (rozmezí: 0,1 až 44,1 měsíce).

Tabulka 58 shrnuje výsledky účinnosti u pacientek s nádory exprimujícími PD-L1 s CPS ≥ 1 a na obrázcích 64 a 65 jsou uvedeny Kaplanovy-Meierovy křivky PFS a OS.

Tabulka 58: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-B96 u pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)

Cílový parametr	Pembrolizumab 400 mg každých 6 týdnů plus paklitaxel s nebo bez bevacizumabu n=234	Placebo plus paklitaxel s nebo bez bevacizumabu n=232
PFS[*]		
Počet (%) pacientek s příhodou	162 (69 %)	180 (78 %)
Medián v měsících (95% CI)	8,3 (7,0; 9,4)	7,2 (6,2; 8,1)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,72 (0,58; 0,89)	
Hodnota p[‡]	0,0014	
OS[§]		
Počet (%) pacientek s příhodou	157 (67 %)	175 (75 %)
Medián v měsících (95% CI)	18,2 (15,3; 21,0)	14,0 (12,5; 16,1)
Poměr rizik[†] (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)	
Hodnota p[¶]	0,0053	

[*] Na základě první předem specifikované průběžné analýzy s mediánem doby následného sledování 12,0 měsíců (rozmezí 0,5 až 27,0 měsíců)

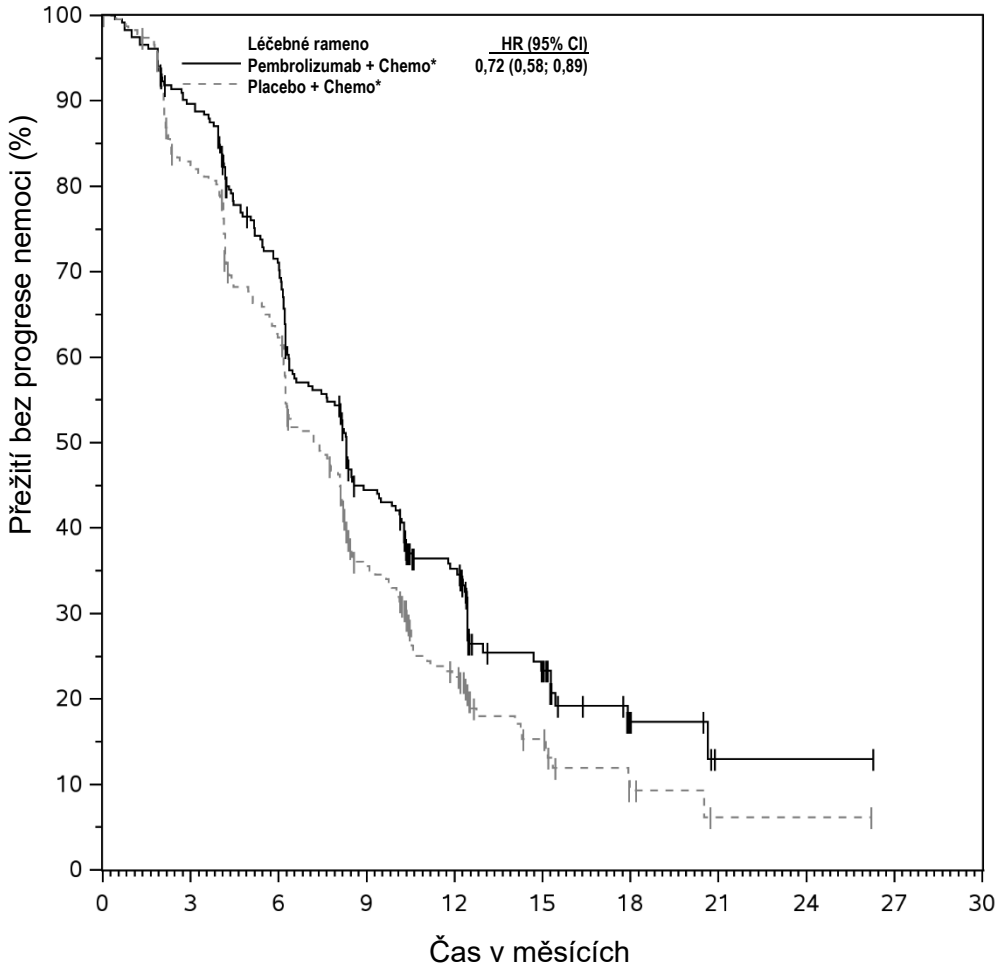
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově regresním modelu

[‡] Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu (ve srovnání s alfa hranicí 0,0116)

[§] Na základě druhé předem specifikované průběžné analýzy s mediánem doby následného sledování 15,8 měsíce (rozmezí 0,5 až 38,0 měsíců)

[¶] Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu (ve srovnání s alfa hranicí 0,0083)

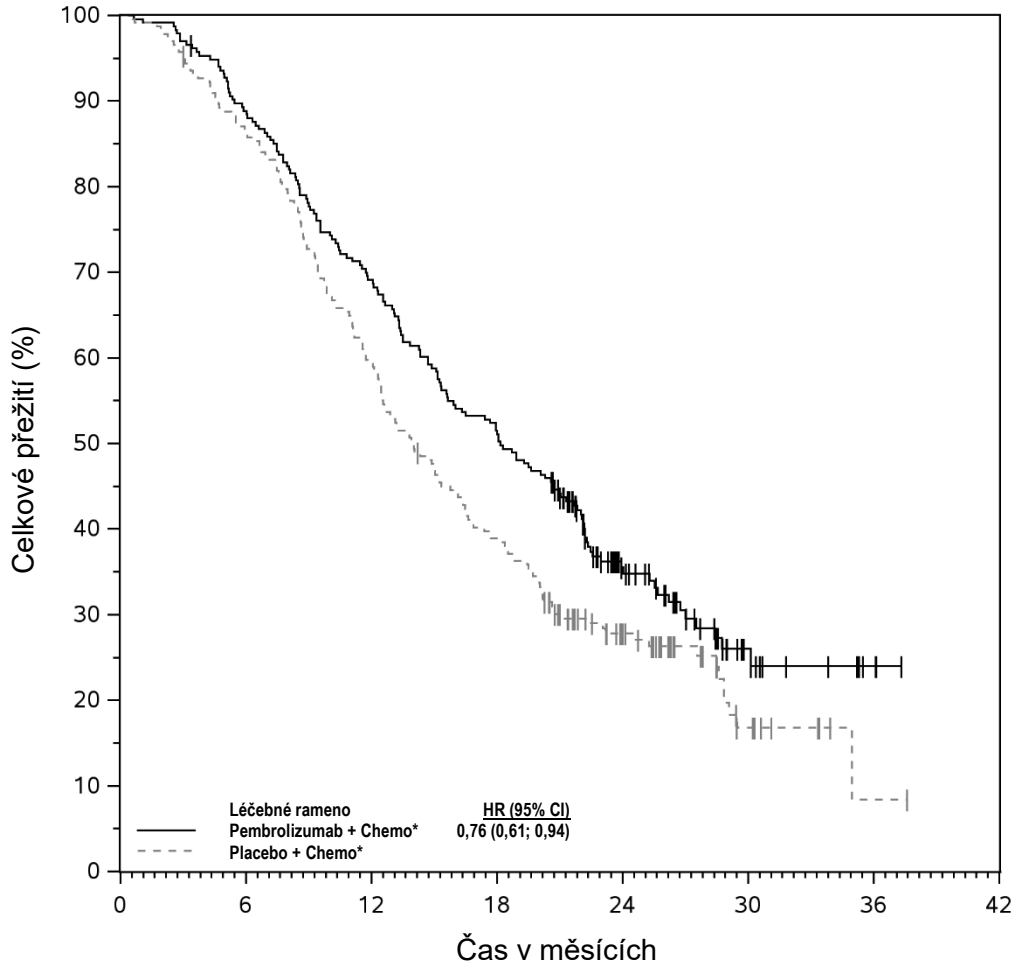
Obrázek 64: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-B96 u pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku											
Pembrolizumab + Chemo*	234	206	158	92	56	21	6	1	1	0	0
Placebo + Chemo*	232	186	138	69	36	16	5	1	1	0	0

*Chemoterapie (paklitaxel) s bevacizumabem nebo bez něj

Obrázek 65: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-B96 u pacientek s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku								
Pembrolizumab + Chemo*	234	207	161	120	49	13	3	0
Placebo + Chemo*	232	200	137	89	41	10	1	0

*Chemoterapie (paklitaxel) s bevacizumabem nebo bez něj

Starší populace

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 75 let ve srovnání s mladšími pacienty, kteří dostávali pembrolizumab v monoterapii. Na základě omezených údajů o bezpečnosti od pacientů ve věku ≥ 75 let vykazoval pembrolizumab, pokud byl podávaný v kombinaci s chemoterapií, nižší snášenlivost u pacientů ve věku ≥ 75 let ve srovnání s mladšími pacienty. Údaje o účinnosti u pacientů ve věku ≥ 75 let naleznete v příslušném bodě u každé indikace.

Pediatrická populace

Subkutánní léková forma

Účinnost pembrolizumabu ve formě injekčního roztoku při léčbě melanomu a cHL u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg je extrapolována ze studií intravenózního pembrolizumabu u dospělých. Kromě toho analýzy farmakokinetického modelování a simulací prokázaly podobnou expozici pembrolizumabu u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg ve srovnání s dospělými, což naznačuje podobnou účinnost jako u dospělých pacientů (viz bod 5.2).

Intravenózní léková forma

Ve studii KEYNOTE-051 byl 161 pediatrickým pacientům (62 dětí ve věku 9 měsíců až 12 let a 99 dospívajících ve věku 12 let až 17 let) s pokročilým melanomem nebo PD-L1 pozitivními pokročilými, relabujícími nebo refrakterními solidními nádory nebo lymfomem intravenózně podáván

pembrolizumab v dávce 2 mg/kg bw každé 3 týdny. Všem pacientům byl podáván pembrolizumab s mediánem počtu podaných dávek 4 (rozmezí: 1-35 dávek), 138 pacientů (85,7 %) dostalo 2 nebo více dávek pembrolizumabu. Zařazení pacienti měli podle primární diagnózy 28 různých typů nádorů. Podle histologie byly nejčastější typy nádorů Hodgkinův lymfom (13,7 %), glioblastoma multiforme (9,3 %), neuroblastom (6,2 %), osteosarkom (6,2 %) a melanom (5,6 %). Ze 161 pacientů bylo 137 zařazeno se solidními nádory, 22 s Hodgkinovým lymfomem a 2 s dalšími lymfomy.
U pacientů se solidními nádory a dalšími lymfomy byla celková léčebná odpověď 5,8 %, u žádného pacienta nebyla pozorována úplná odpověď, u 8 pacientů (5,8 %) byla zaznamenána částečná odpověď. U populace s Hodgkinovým lymfomem (n=22), pacienti ve věku od 11 do 17 let, byly výchozí charakteristiky medián věku 15 let; 64 % muži; 68 % běloši; 77 % mělo Lanskyho/Karnofskyho skóre 90-100 a 23 % mělo skóre 70-80. Osmdesát šest procent pacientů podstoupilo 2 nebo více předchozích linií léčby a 64 % mělo stadium 3 nebo vyšší. U těchto pediatrických pacientů s cHL byla celková léčebná odpověď hodnocená BICR dle kritérií IWG z roku 2007 54,5 %, u 1 pacienta (4,5 %) byla pozorována úplná odpověď, u 11 pacientů (50,0 %) byla zaznamenána částečná odpověď a celková léčebná odpověď hodnocená dle Lugano kritérií z roku 2014 byla 63,6 %, u 4 pacientů (18,2 %) byla pozorována úplná odpověď a u 10 pacientů (45,5 %) byla zaznamenána částečná odpověď. Údaje z klinických studií u dospívajících pacientů s melanomem jsou velmi omezené a ke stanovení účinnosti byla použita extrapolace z údajů pro dospělé.
Z 5 dospívajících účastníků s pokročilým melanomem léčených v rámci KEYNOTE-051 neměl žádný pacient úplnou nebo částečnou odpověď a 1 pacient měl stabilní onemocnění.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s pembrolizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě Hodgkinova lymfomu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pembrolizumabu byla hodnocena u pacientů s různými typy nádorů, kteří dostávali subkutánní pembrolizumab (395 mg každé 3 týdny nebo 790 mg každých 6 týdnů) nebo intravenózní pembrolizumab (400 mg každých 6 týdnů) jako monoterapii nebo v kombinované terapii. Mezi indikacemi ani mezi způsoby podání nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pembrolizumabu.

Koncentrace pembrolizumabu v ustáleném stavu byly dosaženy za 16 týdnů. Systémový akumulační poměr byl 1,6násobný po podání subkutánního pembrolizumabu v dávce 790 mg každých 6 týdnů a 2,5násobný po podání subkutánního pembrolizumabu v dávce 395 mg každé 3 týdny.

Na modelu založená expozice pembrolizumabu po subkutánním podání každých 6 týdnů byla neinferiorní k intravenóznímu podání každých 6 týdnů, s poměrem geometrického průměru (*geometric mean ratio* - GMR) 1,14 (96% CI: 1,06; 1,22) pro $AUC_{0\text{-}6\ týdnů}$ v 1. cyklu a 1,67 (94% CI: 1,52; 1,84) pro C_{trough} ve 3. cyklu (tj. ustáleném stavu).

Při ustáleném stavu po subkutánním podání byl geometrický průměr na modelu založené $AUC_{0\text{-}6\ týdnů}$ pro pembrolizumab 2 798 µg•den/ml při dávkování každých 6 týdnů a na modelu založené $AUC_{0\text{-}3\ týdny}$ pro pembrolizumab 1 343 µg•den/ml při dávkování každé 3 týdny. Hodnota C_{trough} pembrolizumabu byla 39,2 µg/ml při dávkování každých 6 týdnů a 49,0 µg/ml při dávkování každé 3 týdny.

Absorpce
Po subkutánním podání pembrolizumabu je průměrná biologická dostupnost (CV %) pembrolizumabu přibližně 60 % (14 %). Medián času do dosažení maximální koncentrace pembrolizumabu v séru (T_{max}) je přibližně 4 dny (rozmezí: 1 až 35 dní). Při ustáleném stavu je průměrná C_{max} pembrolizumabu 99,0 µg/ml pro subkutánní podání pembrolizumabu v dávce 790 mg každých 6 týdnů a 76,5 µg/ml pro subkutánní podání pembrolizumabu v dávce 395 mg každé 3 týdny.

Distribuce
V souladu s omezenou extravaskulární distribucí je distribuční objem pembrolizumabu v rovnovážném stavu malý (přibližně 6,0 l; CV: 20 %). Jak se u protilátky předpokládá, pembrolizumab se specificky neváže na plazmatické proteiny.

Biotransformace
Pembrolizumab se katabolizuje nespecifickými cestami; metabolismus k jeho clearance nepřispívá.

Eliminace
Cl pembrolizumabu je po dosažení maximální změny v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou (252 ml/den (CV%: 37%) o přibližně 23 % nižší (geometrický průměr, 195 ml/den [CV%: 40%]); tento pokles Cl s časem není považován za klinicky významný. Průměrná geometrická hodnota (CV%) terminálního poločasu je v rovnovážném stavu 22 dní (32 %).

Linearita/nelinearita
Expozice intravenóznímu pembrolizumabu, vyjádřená jako maximální koncentrace (C_{max}) nebo plocha pod křivkou průběhu plazmatických koncentrací v čase (AUC), se v rozmezí použitém pro zjišťování účinnosti zvyšovala v závislosti na dávce. Koncentrace pembrolizumabu v rovnovážném stavu byly dosaženy do 16 týdnů opakovaného podávání s režimem každé 3 týdny a systémová akumulace byla 2,1násobná. Medián minimálních (*trough*) koncentrací (C_{trough}) v rovnovážném stavu pro intravenózní pembrolizumab byl během režimu podávání 2 mg/kg bw každé 3 týdny přibližně 22 µg/ml a 29 µg/ml při dávce 200 mg každé 3 týdny. Medián plochy pod křivkou průběhu koncentrace v čase v rovnovážném stavu během 3 týdnů ($AUC_{0\text{-}3\ týdny}$) pro intravenózní pembrolizumab byl 794 µg•den/ml při dávce 2 mg/kg bw každé 3 týdny a 1 053 µg•den/ml při dávce 200 mg každé 3 týdny.

Po intravenózním podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny pacientům s cHL byl pozorován medián C_{trough} v rovnovážném stavu až o 40 % vyšší, než u jiných typů nádorů léčených stejnou dávkou; rozmezí minimálních koncentrací je však podobné. V mediánu C_{max} nejsou mezi cHL a jinými typy nádorů žádné pozorovatelné rozdíly. Na základě údajů o bezpečnosti u cHL a jiných typů nádorů pro intravenózní pembrolizumab nejsou tyto rozdíly klinicky významné.

Zvláštní populace
V analýzách populační farmakokinetiky byly hodnoceny vlivy různých proměnných na farmakokinetiku pembrolizumabu. Následující faktory neměly klinicky významný vliv na absorpci pembrolizumabu po subkutánním podání přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku: věk, pohlaví, tělesná hmotnost (rozmezí: 37 až 144 kg), typ nádoru, rasa a místo injekce (stehno nebo břicho). Předpokládá se, že expozice pembrolizumabu při subkutánním podání dávek 395 mg každé 3 týdny nebo 790 mg každých 6 týdnů u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg jsou v průměru o 30 % vyšší než u dospělých pacientů při stejné dávce, nicméně tento rozdíl není klinicky významný.
Na základě farmakokinetické analýzy populace s intravenózním pembrolizumabem neměly následující faktory na clearance pembrolizumabu žádný klinicky významný vliv: věk (rozmezí: 15 až 94 let), pohlaví, rasa, lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin, lehká nebo středně těžká porucha funkce jater a nádorová zátěž. Vztah mezi tělesnou hmotností a clearance podporuje používání fixní dávky.

Porucha funkce ledvin
Vliv poruchy funkce ledvin na clearance pembrolizumabu byl vyhodnocen analýzami populační farmakokinetiky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Mezi pacienty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly ohledně clearance pembrolizumabu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyl pembrolizumab studován (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
Vliv poruchy funkce jater na clearance pembrolizumabu byl vyhodnocen analýzami populační farmakokinetiky u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (definováno za použití kritérií hodnocení jaterní dysfunkce amerického National Cancer Institute) v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Mezi pacienty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí jater nebyly ohledně clearance pembrolizumabu nalezeny žádné klinicky významné rozdíly. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl pembrolizumab studován (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intravenózní léková forma
Bezpečnost pembrolizumabu byla hodnocena v 1měsíční a 6měsíční studii toxicity po opakovaném podávání na makacích jávských, kterým se podávaly intravenózně dávky 6, 40 a 200 mg/kg bw jednou týdně v 1měsíční studii a jednou za 2 týdny v 6měsíční studii, následované 4měsíčním obdobím bez léčby. Nebyla zaznamenána žádná toxikologicky významná zjištění, přičemž hladina, při níž nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (*no observed adverse effect level* - NOAEL) v obou studiích byla dávka ≥ 200 mg/kg bw, způsobující expozici v úrovni 19 a 94násobku expozice u člověka při dávce 10 a 2 mg/kg bw. Násobek expozice mezi NOAEL a lidskou dávkou 200 mg byl 74.

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s pembrolizumabem provedeny. Má se za to, že cesta PD-1/PD-L1 se podílí na udržování tolerance plodu v průběhu těhotenství. Na modelech březích myší bylo prokázáno, že blokáda signálů zprostředkovaných PD-L1 narušuje toleranci vůči plodu a vede ke zvýšeným ztrátám plodů.

Studie fertility na zvířatech nebyly s pembrolizumabem provedeny. V 1měsíční a 6měsíční studii toxicity po opakovaném podávání na opicích nebyly na samčích a samičích reprodukčních orgánech zjištěny žádné pozorovatelné účinky; nicméně mnohá zvířata v těchto studiích nebyla pohlavně dospělá.

Subkutánní léková forma
Nebyl identifikován žádný relevantní rizikový faktor pro člověka spojený s rekombinantní berahyaluronidázou alfa samotnou u potkanů, králíků a opic druhu *Cynomolgus* (makak) při opakovaném subkutánním podání. Opakované subkutánní podání pembrolizumabu (50 mg/kg) s rekombinantní berahyaluronidázou alfa (574 U/kg) bylo dobře tolerováno ve studii lokální snášenlivosti na opicích druhu *Cynomolgus*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rekombinantní berahyaluronidáza alfa
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Připravená injekční stříkačka
Po přenesení z injekční lahvičky do injekční stříkačky byla chemická a fyzikální stabilita před použitím prokázána u přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku na dobu až 30 dnů při 2 °C až 8 °C (chráněno před světlem) a na dobu až 24 hodin při pokojové teplotě (za běžného osvětlení místnosti).
Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě po přenesení z injekční lahvičky do injekční stříkačky. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 8 hodin při pokojové teplotě nebo 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Toto 24hodinové období může zahrnovat až 8 hodin při pokojové teplotě (při teplotě 25 °C nebo nižší). Pokud doba uchovávání přesáhne tyto limity, roztok zlikvidujte. Při uchovávání v chladničce se před podáním musí nechat naplněná injekční stříkačka ohřát na pokojovou teplotu po dobu alespoň 30 minut. Naplněná injekční stříkačka nesmí být zmrazena.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Ohledně podmínek uchovávání po přípravě injekční stříkačky viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

KEYTRUDA 395 mg injekční roztok
2,4 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I se šedou chlorbutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem žluté barvy, obsahující 395 mg pembrolizumabu.

KEYTRUDA 790 mg injekční roztok
4,8 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I se šedou chlorbutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem světle zelené barvy, obsahující 790 mg pembrolizumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava a podání
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku má být podáván pouze zdravotnickým pracovníkem.
Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je připraven k použití. Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku neřeďte.
Injekční lahvičkou netřepejte.

Příprava injekční stříkačky
- Injekční lahvičku přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku nechte ohřát na pokojovou teplotu po dobu alespoň 30 minut.
- Neotevřená injekční lahvička může být mimo chladničku (teplota 25 °C nebo nižší) po dobu až 24 hodin před přípravou k podání.
- Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu částic a změně barvy. Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok. Injekční lahvičku zlikvidujte, pokud v ní jsou viditelné částice.

- Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je kompatibilní s polypropylenovými a polykarbonátovými materiály injekčních stříkaček a s jehlami z nerezové oceli určenými pro přenos a injekci.
- Odeberte požadovaný objem, buď 2,4 ml (395 mg) nebo 4,8 ml (790 mg), pomocí sterilní injekční stříkačky a jehly určené pro přenos (doporučeno 18-21G), podle doporučeného dávkování. Aby nedošlo k ucpání jehly, vyměňte jehlu za 13mm hypodermální injekční jehlu 25-30G těsně před subkutánní injekcí.

Uchovávání připravené injekční stříkačky
- Přípravek neobsahuje konzervační látku a má být použit okamžitě po natažení z injekční lahvičky. Není-li použit okamžitě, uchovávejte injekční stříkačku obsahující přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku s nasazenou jehlou určenou pro přenos a krytkou (viz doba uchovávání připravené injekční stříkačky v bodě 6.3).
- Při uchovávání v chladničce se před podáním musí nechat naplněná injekční stříkačka ohřát na pokojovou teplotu po dobu alespoň 30 minut.
- Naplněná injekční stříkačka nesmí být zmrazena.

Podání
- Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku aplikujte do podkožní tkáně stehna nebo břicha, vyhněte se 5cm oblasti kolem pupku. Neaplikujte do pokožky, která je poškozená, bolavá, pohmožděná, zjizvená, šupinatá nebo má červené skvrny.
    - Aplikujte jednu 2,4ml dávku přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku (395 mg) subkutánně každé 3 týdny po dobu 1 minuty.
    - Aplikujte jednu 4,8ml dávku přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku (790 mg) subkutánně každých 6 týdnů po dobu 2 minut.
- Střídejte místa aplikace při následných injekcích.
- Během léčby přípravkem KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku nepodávejte jiné léčivé přípravky určené pro subkutánní podání na stejné místo jako přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku.
- Přípravek KEYTRUDA je určen k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1024/004
EU/1/15/1024/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

16/10/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.