

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 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 křečička.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok, pH 5,2 – 5,8.

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 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.

Klasický Hodgkinův lymfom (cHL)

Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let 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 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 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 kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu (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 fluoropyrimidinu.

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 lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního 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 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.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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 u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s CHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (*bw - bodyweight*) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

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

Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu 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 pacienti s počátečními známkami progresu onemocnění se doporučuje léčit dál, dokud se progresu 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 TNBC mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií po 8 cyklů v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo po 4 cykly v dávce 400 mg každých 6 týdnů nebo do progresu onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický zákrok, nebo do nepřijatelné toxicity, následně přípravkem KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii po 9 cyklů v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo po 5 cyklů v dávce 400 mg každých 6 týdnů nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých dojde k progresi onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický zákrok, nebo k nepřijatelné toxicitě související s přípravkem KEYTRUDA v neoadjuvantním režimu v kombinaci s chemoterapií, nemají dostávat přípravek KEYTRUDA v adjuvantním režimu v monoterapii.

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
	Adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 nebo symptomatická hypofyzitida	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Diabetes typu 1 spojený s hyperglykemií stupně ≥ 3 (glukóza > 250 mg/dl nebo > 13,9 mmol/l) nebo spojený s ketoacidózou Hypertyreóza stupně ≥ 3	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

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
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
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
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.

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 pro axitinib. 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 ≥ 3 násobek horního limitu normálu, ale < 10 násobek horního limitu normálu bez současného celkového bilirubinu ≥ 2 násobek 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 podá axitinib, lze zvážit snížení dávky podle SmPC pro axitinib.
- pokud je ALT nebo AST ≥ 10 násobek horního limitu normálu nebo > 3 násobek horního limitu normálu se současným celkovým bilirubinem ≥ 2 násobek 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 u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny s výjimkou pediatrických pacientů s melanomem nebo cHL. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek KEYTRUDA je určen k intravenóznímu podání. Musí se podávat infuzí trvající 30 minut. Přípravek KEYTRUDA se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

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

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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 přerušением 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 po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil 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 toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí (viz body 4.2 a 4.8).

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

U pacientů léčených pembrolizumabem byla hlášena pneumonitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány projevy 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 projevy 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 projevy 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 není příhoda 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 projevy a příznaky diabetu. U diabetu typu 1 má být podáván inzulín 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 tyreoiditidu, 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 projevy 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 není 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 a hypoparatyreóza (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 po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil 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 infuze ukončena a pembrolizumab trvale vysazen (viz bod 4.2). Pacienti s reakcí spojenou 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. Při uroteliálním karcinomu bylo v průběhu prvních 2 měsíců léčby pozorováno více úmrtí u pembrolizumabu 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 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 pro pembrolizumab v monoterapii ve srovnání s chemoterapií (viz bod 5.1). Nebylo možné identifikovat žádný specifický faktor spojený 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 léčbě 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 léčby 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 pro axitinib).

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 onemocnění; prodělaná pneumonitida vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy; těžká hypersenzitivita na jinou monoklonální protilátku v anamnéze; užívání imunosupresivní léčby a těžké imunitně zprostředkované nežádoucí účinky léčby 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 počátečními 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 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.

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 poskytnuta Karta pacienta s každým receptem.

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 myši 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 závratě 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.

Pembrolizumab v monoterapii (viz bod 4.2)

Bezpečnost pembrolizumabu v monoterapii byla v klinických studiích hodnocena u 7 631 pacientů napříč typy nádorů a ve čtyřech dávkách (2 mg/kg bw 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 metastatického onemocnění. Při adjuvantní léčbě nebyly identifikovány žádné nové imunitně zprostředkované nežádoucí účinky.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií (viz bod 4.2)

Pokud se pembrolizumab podává v kombinaci, přečtěte si před zahájením léčby SmPC příslušných složek kombinované terapie.

Bezpečnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií byla hodnocena v klinických studiích napříč typy nádorů u 4 787 pacientů léčených 200 mg, 2 mg/kg bw nebo 10 mg/kg bw pembrolizumabu každé 3 týdny. U této populace pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky anémie (53 %), nauzea (51 %), únava (35 %), průjem (34 %), zácpa (32 %), zvracení (29 %), snížení chuti k jídlu (28 %) neutropenie (28 %), snížení počtu neutrofilů (26 %) a alopecie (25 %). Incidence nežádoucích účinků stupně 3 až 5 u pacientů s NSCLC byly 67 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 66 % u chemoterapie samotné, u pacientů s HNSCC byly 85 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 84 % u chemoterapie plus cetuximab, 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 82 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 75 % u chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj, u pacientů s karcinomem žaludku byly 75 % u pembrolizumabu v kombinované terapii (chemoterapie s trastuzumabem nebo bez něj) a 79 % u chemoterapie s trastuzumabem nebo bez něj a u pacientů s karcinomem žlučových cest byly 85 % u pembrolizumabu v kombinované terapii a 84 % u chemoterapie samotné.

Pembrolizumab v kombinaci s inhibítorem 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 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 palmární-plantární erytrodysestézie (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 pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií nebo jinými protinádorovými léčivými 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ 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 léčby podávaných samostatně, se mohou objevit během léčby těmito léčivými přípravky v kombinaci, i když tyto nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích kombinované léčby hlášeny.

Ohledně dalších informací o bezpečnosti při podávání pembrolizumabu v kombinaci si přečtěte SmPC příslušných složek kombinované léčby.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených pembrolizumabem[†]

	Monoterapie	V kombinaci s chemoterapií	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	eozinofilie	eozinofilie
Vzácné	hemofagocytující lymfohistiocytóza, hemolytická anémie, čistá erytroidní aplazie	hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			
Časté	reakce spojená s infuzí*	reakce spojená s infuzí*	reakce spojená s infuzí*
Méně časté	sarkoidóza*		
Vzácné		sarkoidóza	
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu		
Endokrinní poruchy			
Velmi časté	hypotyreóza*	hypotyreóza*	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza	adrenální insuficience*, tyreoiditida*, hypertyreóza*	adrenální insuficience*, hypertyreóza, tyreoiditida*
Méně časté	adrenální insuficience*, hypofyzitida*, tyreoiditida*	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

	Monoterapie	V kombinaci s chemoterapií	V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem
Časté	závrať, periferní neuropatie, letargie, dysgeuzie	závrať, dysgeuzie, letargie	závrať, periferní neuropatie, letargie
Méně časté	myastenický syndrom*, epilepsie	encefalitida*, epilepsie	myastenický syndrom*, encefalitida*
Vzácné	Guillainův-Barrého syndrom*, encefalitida*, myelitida*, optická neuritida, meningitida (aseptická)*	myastenický syndrom, Guillainův-Barrého syndrom*, optická neuritida	optická neuritida
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, perikardiální výpotek, perikarditida	myokarditida*, perikardiální výpotek, perikarditida	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, zvracení, nauzea, 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	perforace tenkého střeva	perforace tenkého střeva	perforace tenkého střeva
Poruchy jater a žlučových cest			
Časté	hepatitida*	hepatitida*	hepatitida*
Vzácné	sklerozující cholangitida	sklerozující cholangitida*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	pruritus*, vyrážka*	alopecie, pruritus*, vyrážka*	vyrážka*, pruritus*

	Monoterapie	V kombinaci s chemoterapií	V kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem
Časté	těžké kožní reakce*, erytém, dermatitida, suchá kůže, vitiligo*, ekzém, alopecie, akneiformní dermatitida	těžké kožní reakce*, erytém, dermatitida, 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	muskuloskeletální bolest*, artralgie	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	únava, astenie, edém*, pyrexie
Časté	onemocnění podobné chřipce, zimnice	edém*, onemocnění podobné chřipce, zimnice	onemocnění podobné chřipce, zimnice
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.

*Následující pojmy představují skupinu příbuzných příhod, které spíše než jednotlivou příhodu popisují zdravotní stav:

- reakce spojené s infuzí (přecitlivělost na lék, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita, hypersenzitivní reakce související s infuzí, syndrom 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 a sekundární adrenokortikální insuficience)
- tyreoiditida (autoimunitní tyreoiditida, němá tyreoiditida, porucha štítné žlázy, akutní tyreoiditida a imunitně zprostředkovaná tyreoiditida)
- hypertyreóza (Basedowova 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)
- vaskulitida (vaskulitida centrálního nervového systému, aortitida a obrovskobuněčná arteritida)
- pneumonitida (intersticiální plicní onemocnění, organizující se pnemonie, 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 a hemoragická 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, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí 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 a 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 a otok rtů, otok obličeje, lokalizovaný edém, periorbitální edém)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích jsou založeny na pacientech, kteří dostávali 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 206 (6,1 %) vyskytla pneumonitida, zahrnující 92 (2,7 %) případů stupně 2, 56 (1,7 %) případů stupně 3, 16 (0,5 %) případů stupně 4 a 9 (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 dny 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 měsíců (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 HNSCC léčených pembrolizumabem v monoterapii (n=909) se hypotyreóza vyskytla u 16,1 % (všechny stupně), u 0,3 % stupeň 3. U pacientů s 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 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 příhojení (*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 příhojení.

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 příhojení.

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 měsíců). U pacientů s ALT \geq 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: 9,4 % s poklesem lymfocytů, 7,4 % s poklesem sodíku, 5,8 % s poklesem hemoglobinu, 5,3 % s poklesem fosfátu, 5,3 % se zvýšením glukózy, 3,3 % se zvýšením ALT, 3,1 % se zvýšením AST, 2,6 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 2,3 % s poklesem draslíku, 2,1 % se zvýšením draslíku, 1,9 % s poklesem neutrofilů, 1,8 % s poklesem počtu trombocytů, 1,8 % se zvýšením vápníku, 1,7 % se zvýšením bilirubinu, 1,5 % s poklesem vápníku, 1,4 % s poklesem albuminu, 1,3 % se zvýšením kreatininu, 1,2 % s poklesem glukózy, 0,8 % s poklesem leukocytů, 0,7 % se zvýšením hořčiku, 0,5 % se zvýšením sodíku, 0,4 % se zvýšením hemoglobinu a 0,2 % s poklesem hořčiku.

U pacientů léčených pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu výchozích laboratorních hodnot k abnormalitám stupně 3 nebo 4, následující: 41,3 % s poklesem počtu neutrofilů, 26,9 % s poklesem počtu lymfocytů, 24,8 % s poklesem počtu leukocytů, 21,9 % s poklesem hemoglobinu, 14,9 % s poklesem počtu trombocytů, 11,0 % s poklesem sodíku, 8,7 % s poklesem draslíku, 8,1 % s poklesem fosfátu, 6,1 % se zvýšením ALT, 5,7 % se zvýšením AST, 5,6 % se zvýšením glukózy, 4,1 % se zvýšením bilirubinu, 3,8 % s poklesem vápníku, 3,5 % se zvýšením kreatininu, 3,4 % se zvýšením draslíku, 3,2 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 2,9 % s poklesem albuminu, 1,8 % se zvýšením vápníku, 1,1 % s poklesem glukózy, 0,5 % se zvýšením sodíku a 0,1 % 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), 12,0 % 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 hořčiku, 3,5 % s poklesem neutrofilů, 3,1 % se zvýšením alkalické fosfatázy, 3,0 % s poklesem krevních destiček, 2,8 % se zvýšením bilirubinu, 2,2 % s poklesem vápníku, 1,7 % s poklesem bílých krvinek, 1,6 % se zvýšením hořčiku, 1,5 % s prodloužením protrombinového INR, 1,4 % s poklesem glukózy, 1,2 % s poklesem albuminu, 1,2 % se zvýšením vápníku, 0,4 % se zvýšením sodíku a 0,1 % se zvýšením hemoglobinu.

Imunogenita

V klinických studiích u pacientů léčených pembrolizumabem v monoterapii v dávce 2 mg/kg bw každé tři týdny, 200 mg každé tři týdny nebo 10 mg/kg bw každé 2 nebo 3 týdny bylo 36 (1,8 %) z 2 034 vyhodnotitelných pacientů pozitivně testováno na protilátky proti pembrolizumabu, které se objevily během léčby, z nich 9 (0,4 %) mělo neutralizační protilátky proti pembrolizumabu. Při vzniku protilátek vážících nebo neutralizujících pembrolizumab nebyl nalezen žádný důkaz změněné farmakokinetiky nebo bezpečnostního profilu.

Pediatriká populace

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 **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

O předávkování pembrolizumabem nejsou žádné informace.

Při předávkování je nutno u pacientů pečlivě sledovat projevy 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

Mechanismus účinku

Přípravek KEYTRUDA je humánní 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 stimulačím účinkem pembrolizumabu (anti-PD-1) vede ke vzniku mikroprostředí v nádoru 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 vykazaly inhibitory PD-1 plus TKI zesílenou protinádorovou aktivitu v porovnání s každým z léčiv samotným.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dávky 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 nebo 400 mg každých 6 týdnů (viz bod 4.2).

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 BRAF inhibítorem.

Pacienti byli léčeni pembrolizumabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progresu onemocnění bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progresu 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]) a 98 % byli běloši. Stadium M1c mělo 65 % pacientů, 9 % mělo mozkové metastázy v anamnéze, 66 % nemělo žádnou a 34 % podstoupilo jednu přechodí léčbu. U 31 % byla hodnota výkonostního stavu dle ECOG 1, 69 % mělo hodnotu výkonostního stavu dle ECOG 0 a 32 % mělo zvýšené LDH. BRAF mutace byly hlášeny u 302 (36 %) pacientů. Z pacientů s BRAF mutací bylo 139 (46 %) již léčeno BRAF inhibítorem.

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly přežití bez progresu nemoci (PFS; hodnoceno pomocí Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) s využitím Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), verze 1.1) a celkové přežití (OS). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi. Tabulka 3 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 progresu nemoci (PFS) založené na konečné analýze jsou uvedené na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 3: 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 progresse 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[‡]			
Výskyt 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

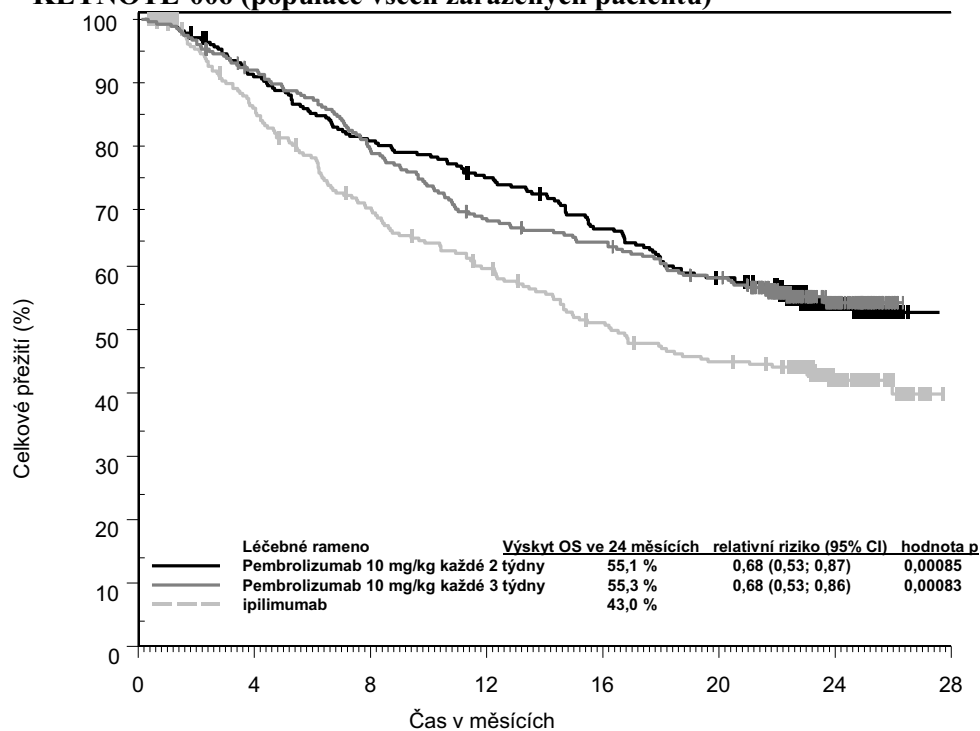
† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

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

§ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

NA = není k dispozici (*not available*)

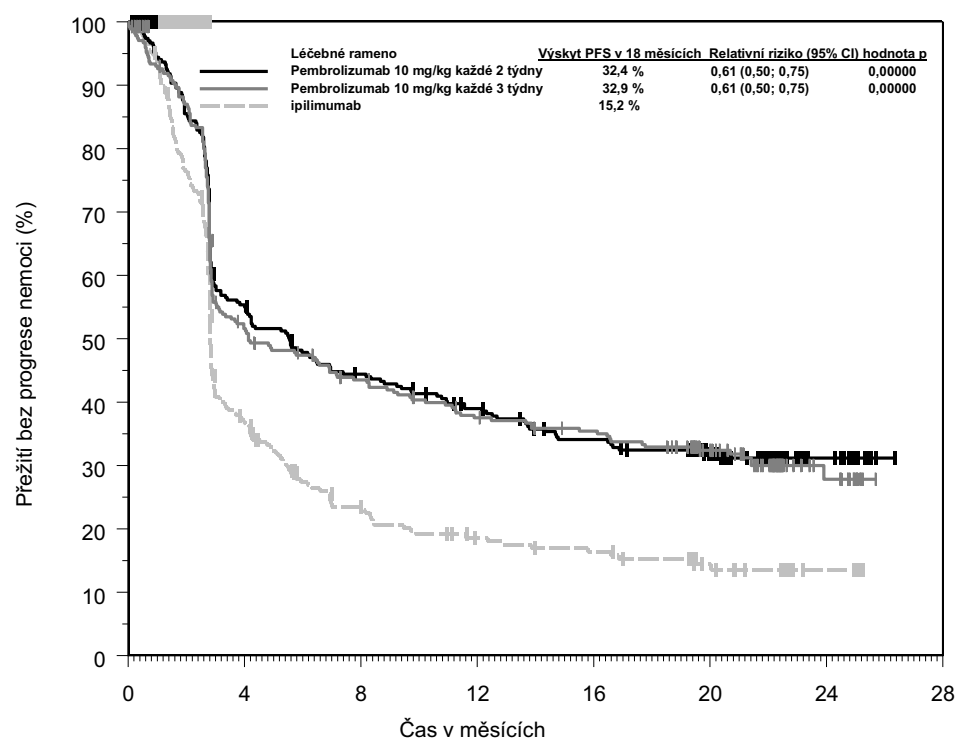
Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-006 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku

	0	4	8	12	16	20	24	28
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 progresce nemoci (PFS) podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-006 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	4	8	12	16	20	24	28
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 BRAF nebo MEK inhibitory. 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 imunosupresivou; dalšími kritérii pro nezařazení byl těžký nebo život ohrožující imunotně 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 onemocnění v anamnéze; infekce HIV, virem hepatitidy B nebo hepatitidy C a hodnota výkonnostního stavu dle ECOG ≥ 2.

Pacienti byli léčeni pembrolizumabem do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progresse onemocnění bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progresse 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]) 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 BRAF mutaci.

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 4 shrnuje klíčové parametry v konečné analýze měření účinnosti u pacientů již léčených ipilimumabem, přičemž na obrázku 3 je uvedena Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu nemoci. V obou ramenech léčených pembrolizumabem bylo přežití bez progresu 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 skupiny léčených pembrolizumabem 55 %.

Tabulka 4: 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 progresu 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[§]			
Výskyt 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

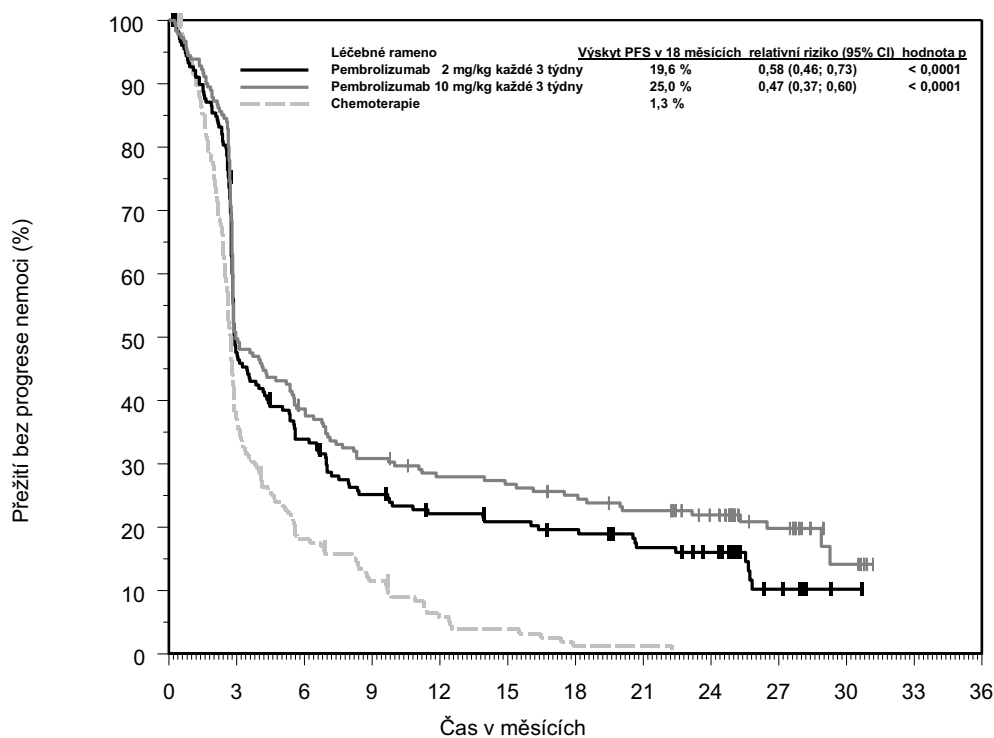
[†] Založeno na stratifikovaném log-rank testu

[‡] Není statisticky významné po úpravě multiplicity

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

[¶] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci (PFS) podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-002 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
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 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, léčení BRAF nebo MEK inhibitory) 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 progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Klinicky stabilním pacientům s počátečními známkami progresse nemoci bylo dovoleno setrvat na léčbě do potvrzení progresse 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). Kromě 2 byli všichni pacienti běloši. Stadium M1c mělo 84 % pacientů a 8 % mělo mozkové metastázy v anamnéze. Celkem 70 % podstoupilo nejméně dvě a 35 % pacientů podstoupilo tři nebo více předchozích terapií pokročilého melanomu. BRAF mutace byly hlášeny u 13 % hodnocené populace. Všichni pacienti s BRAF mutací byli předtím léčeni BRAF inhibítorem.

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). Kromě jednoho pacienta byli všichni běloši. Stadium M1c mělo 63 % pacientů a 2 % měla mozkové metastázy v anamnéze. Celkem 45 % procent nepodstoupilo žádné předchozí terapie pokročilého melanomu. BRAF mutace byly hlášeny u 20 (39 %) pacientů. Z pacientů s BRAF mutací bylo 10 (50 %) předtím léčeno BRAF inhibítorem.

Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi vyhodnocený nezávislým vyšetřením pomocí RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly výskyt kontroly

onemocnění (včetně úplné odpovědi, částečné odpovědi a stabilizace onemocnění), trvání odpovědi, přežití bez progresu 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 5 na základě minimální doby následného sledování 30 měsíců u všech pacientů.

Tabulka 5: 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†		
Výskyt objektivní odpovědi (ORR) % (95% CI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Úplná odpověď	7 %	12 %
Částečná odpověď	19 %	24 %
Výskyt 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 progresu nemoci (PFS)		
Medián v měsících (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Přežití bez progresu 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 %

* Zahnuje pacienty, kteří při vstupu nemají nezávislou radiologickou metodou zjištěnou 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 BRAF mutací 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 BRAF mutaci bez předchozí léčby cílené na BRAF (n=126; 23 %), jak je shrnuto v tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti dle stavu mutace BRAF ve studii KEYNOTE-002

Cílový parametr	BRAF divokého typu		BRAF mutace bez předchozí léčby cílené na BRAF	
	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 progresse 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 %), BRAF mutaci bez předchozí léčby cílené na BRAF (n=163; 20 %) a BRAF mutaci s předchozí léčbou cílenou na BRAF (n=139; 17 %), jak je shrnuto v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti dle stavu mutace BRAF ve studii KEYNOTE-006

Cílový parametr	BRAF divokého typu		BRAF mutace bez předchozí léčby cílené na BRAF		BRAF mutace s předchozí léčbou cílenou na BRAF	
	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 progresse 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 22C3 protilátky 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 8 shrnuje výsledky účinnosti dle exprese PD-L1.

Tabulka 8: 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 9 shrnuje výsledky účinnosti dle exprese PD-L1.

Tabulka 9: 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 resekováným melanomem stadia IIB nebo IIC

Účinnost pembrolizumabu byla hodnocena ve studii KEYNOTE-716, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s resekováným 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 placebo (n=489) po dobu až jednoho roku nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle kategorie T dle *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 8. vydání. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem, který vyžadoval imunosupresi, nebo slizničním nebo očním melanomem nebyli zařazeni. Pacienti, kteří dříve podstoupili jinou léčbu melanomu než chirurgický zákrok, 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; 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 z počátku studie bylo prokázáno 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 10. 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 10 a na obrázku 5.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-716

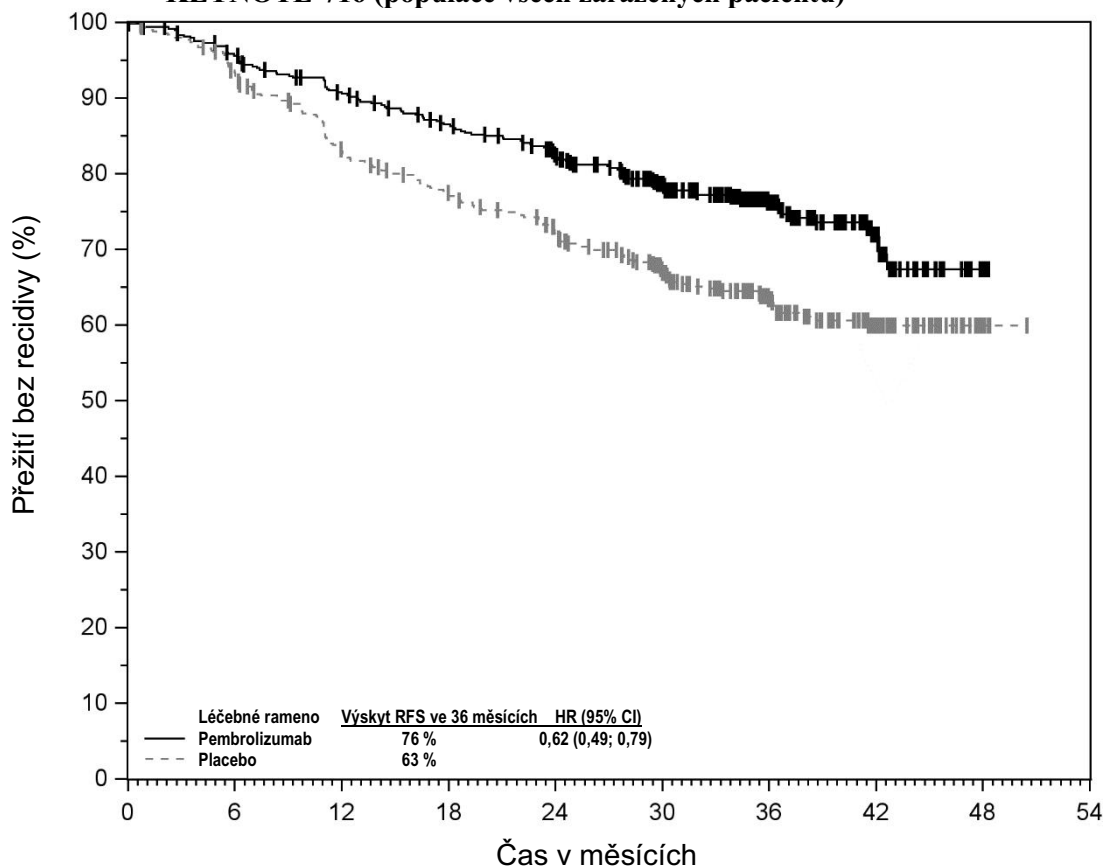
Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=487	Placebo n=489
RFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	72 (15 %)	115 (24 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Poměr rizik* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
Hodnota p (stratifikovaná log-rank)†	0,00046	
DMFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	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 *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8. vydání.

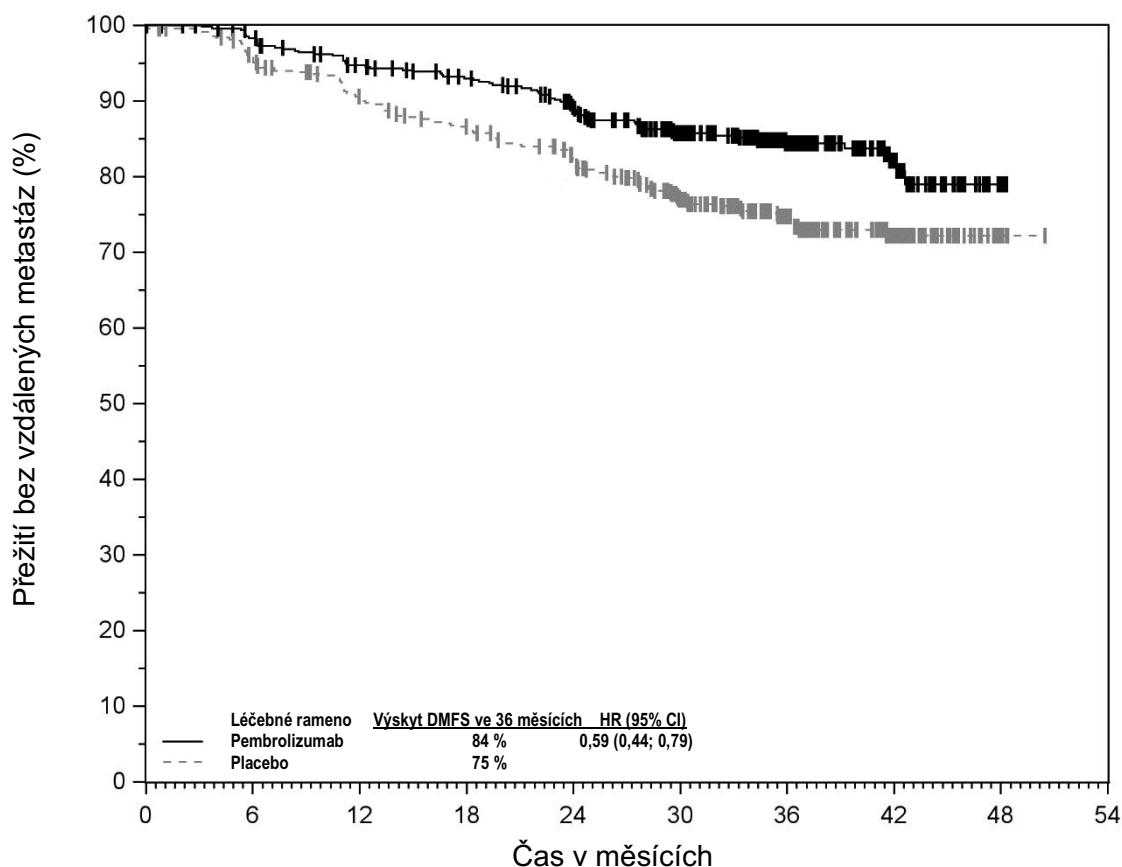
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez recidivy podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-716 (populace všech zařazených pacientů)



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 všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

KEYNOTE-054: 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 AJCC 7. vydání (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 pozitivní lymfatické uzliny vs. IIIC ≥ 4 pozitivní lymfatické uzliny) 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, který vyžadoval 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 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. Expres PD-L1 byla testována retrospektivně IHC stanovením za využití PD-L1 protilátky proti 22C3; 84 % pacientů mělo melanom pozitivní na PD-L1 (PD-L1 exprese $\geq 1\%$ v nádoru a nádorově asociovaných imunitních buňkách v poměru ke všem viabilním nádorovým buňkám). Stejný systém hodnocení byl použit pro metastazující melanom (MEL skóre).

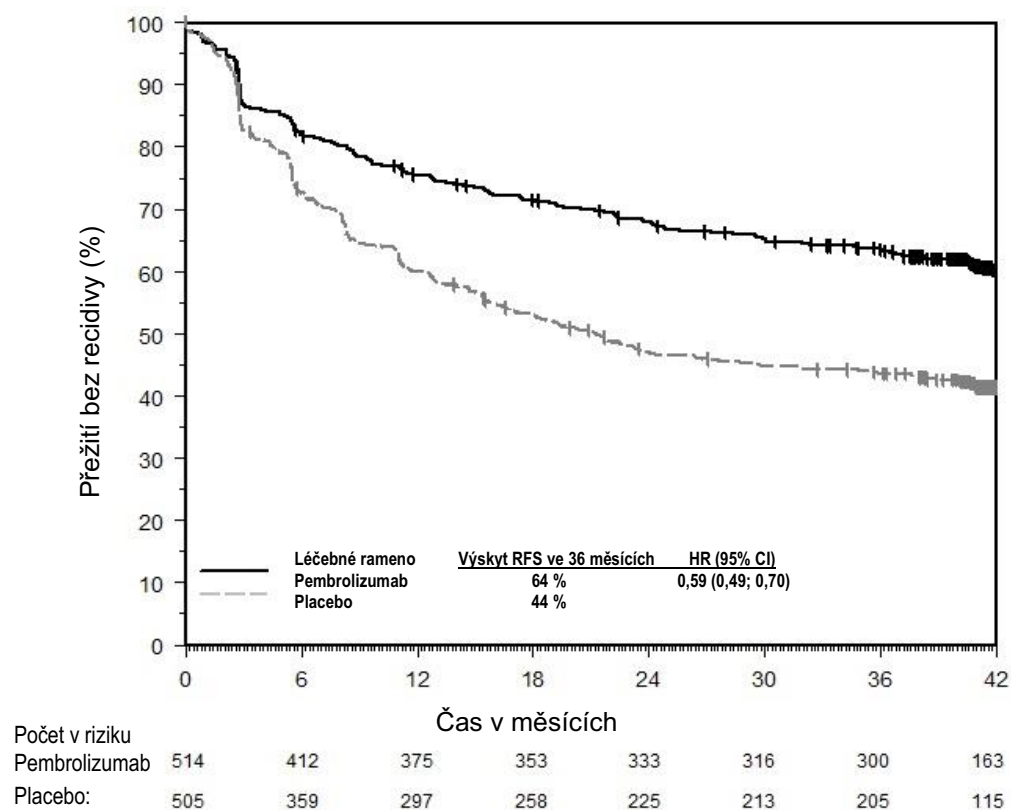
Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo zkoušejícím hodnocené RFS v celé populaci a v populaci s PD-L1 pozitivními nádory, kde RFS bylo definováno jako doba od randomizace do doby první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálená metastáza) nebo úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Sekundárními 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 $p < 0,0001$) pro pacienty randomizované do ramene s pembrolizumabem, ve srovnání s placebem. Aktualizované výsledky účinnosti po mediánu sledování 45,5 měsíce jsou shrnuty v tabulce 11 a na obrázcích 6 a 7.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-054

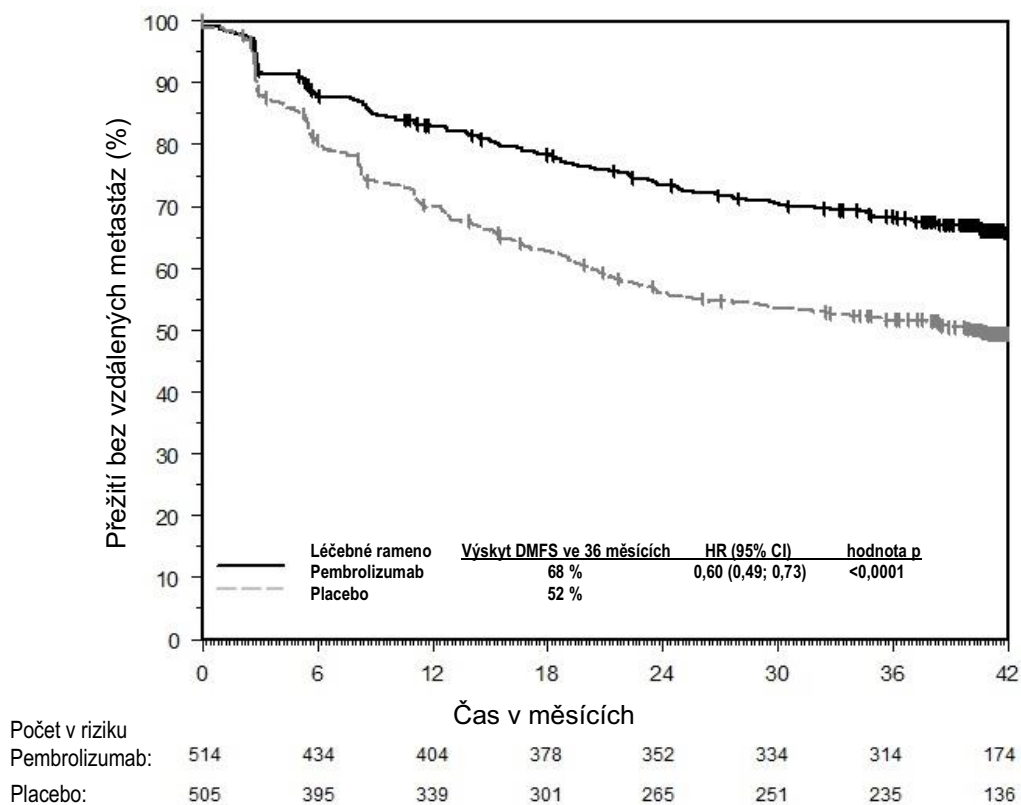
Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=514	Placebo n=505
RFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	203 (40 %)	288 (57 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Poměr rizik* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	173 (34 %)	245 (49 %)
Medián v měsících (95% CI)	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 všech zařazených pacientů)



Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez vzdálených metastáz podle léčebných ramen ve studii KEYNOTE-054 (populace všech zařazených pacientů)



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

NSCLC

KEYNOTE-091: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s resekováním 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 \geq 4 cm], II nebo IIIA dle AJCC 7. vydání) 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 řídicí 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 \geq 4 cm], II nebo IIIA podle 7. vydání stagingového systému: velikost nádoru \geq 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 poškození kariny; nebo nádory, které jsou spojeny s atelektázou nebo obstrukční pneumonií celých plic; nebo nádory se samostatným uzlem (uzly) v téže 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 nedostávat adjuvantní chemoterapii podle doporučení jejich lékaře. Pacienti s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou léčbu během 2 let od začátku léčby; zdravotním stavem, který vyžadoval 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 \geq 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 placebo (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), 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 1 % a OS v celkové populaci a v populacích s nádorovou expresí PD-L1 s TPS \geq 50 % a s TPS \geq 1 %.

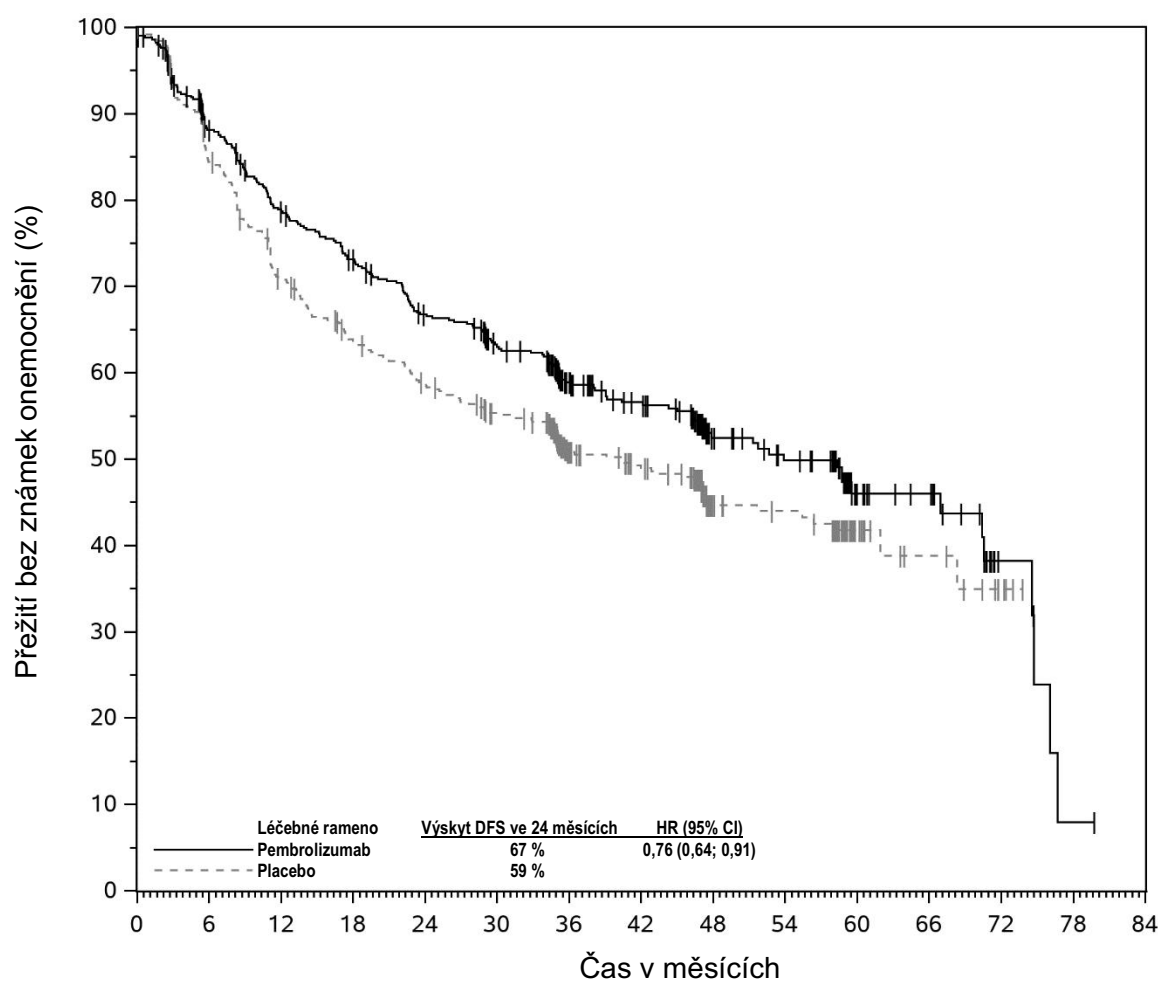
Studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS v celkové populaci (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) při předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 32,4 měsíce (rozmezí: 0,6 až 68 měsíců) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem. Tabulka 12 a obrázek 8 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 12: 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 8: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez známek onemocnění podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-091 (u pacientů, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
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 chemoterapií

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 $\geq 50\%$ TPS, zjištěného pomocí PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. 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 progresse 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 progresse nemoci mohli být léčeni po dobu až 24 měsíců. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aberacemi nádorového genomu kódujícího EGFR nebo ALK; autoimunitní chorobou, která v průběhu 2 let léčby vyžadovala systémovou léčbu; zdravotním stavem, který vyžadoval imunosupresi nebo kteří v předchozích 26 měsících byli v oblasti hrudníku ozáření 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 progresu nemoci (PFS) hodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) za využití RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly celkové přežití (OS) a výskyt objektivní odpovědi (ORR) (hodnocené BICR za využití RECIST 1.1). Měřítka účinnosti pro celou populaci všech zařazených pacientů (ITT) shrnuje tabulka 13. Výsledky PFS a ORR jsou hlášeny z předběžné analýzy při mediánu sledování 11 měsíců. Výsledky OS jsou hlášeny z konečných analýz při mediánu sledování 25 měsíců.

Tabulka 13: 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)
Výskyt 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

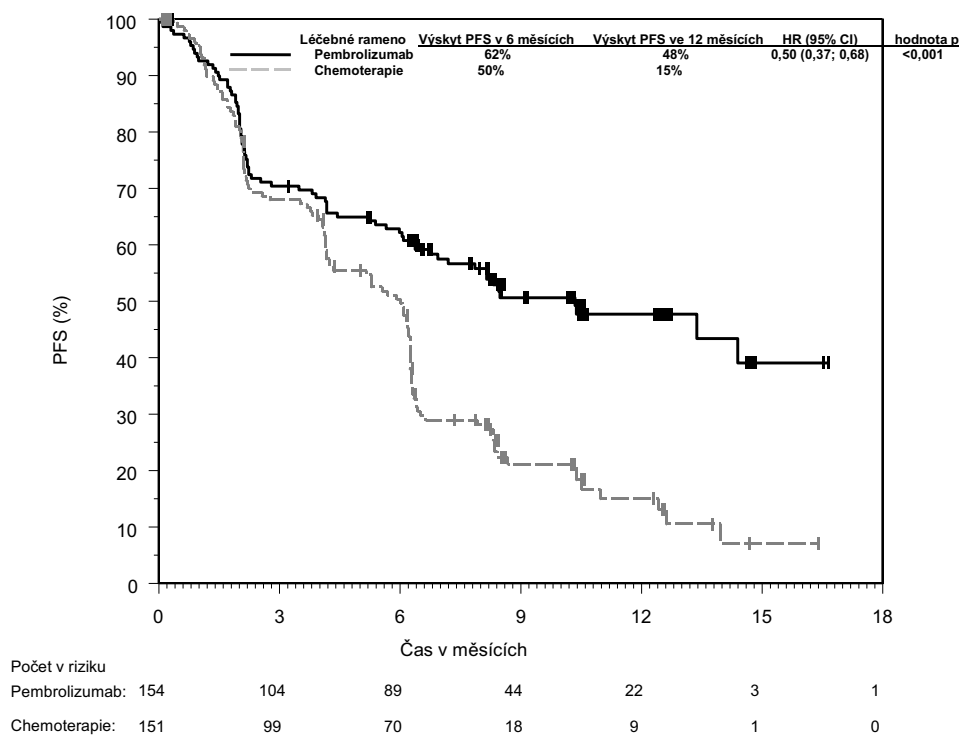
‡ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

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

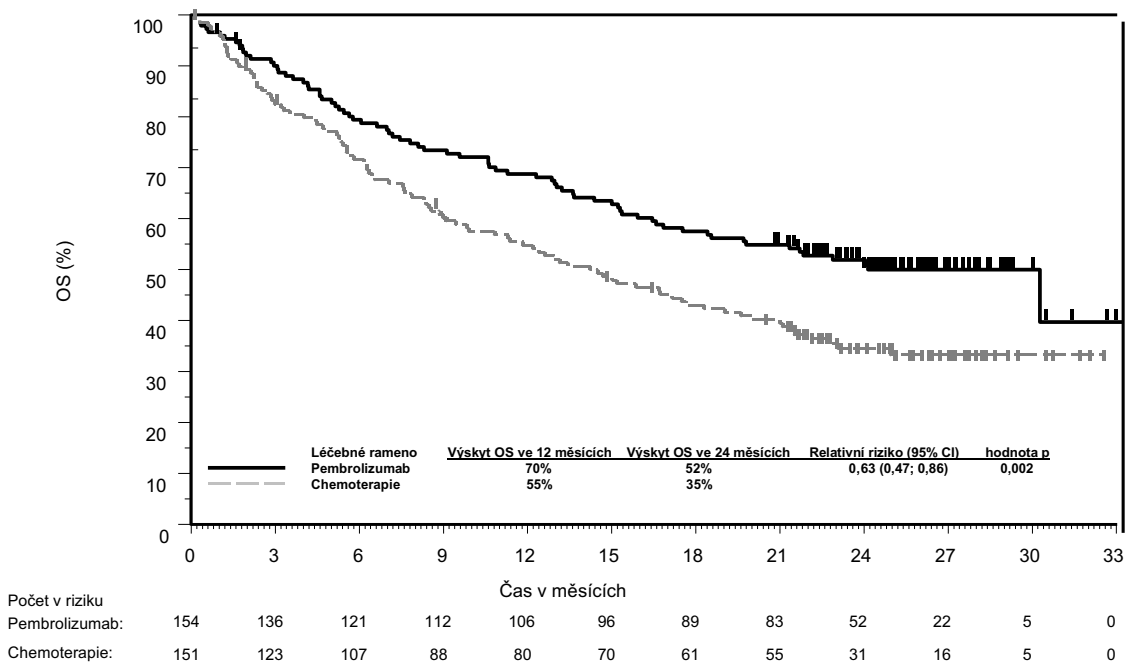
¶ Založeno na Kaplanových-Meierových odhadech; zahrnuje 16 pacientů s odpověďmi 6 měsíců nebo delšími

NA = není k dispozici

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-024 (populace všech zařazených pacientů)



Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-024 (populace všech zařazených pacientů)



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 % zjištěným 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 % zjištěným 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 Latino; 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 14 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 11.

Tabulka 14: Výsledky hodnocení účinnosti (PD-L1 TPS \geq 50 %) ve studii KEYNOTE-042

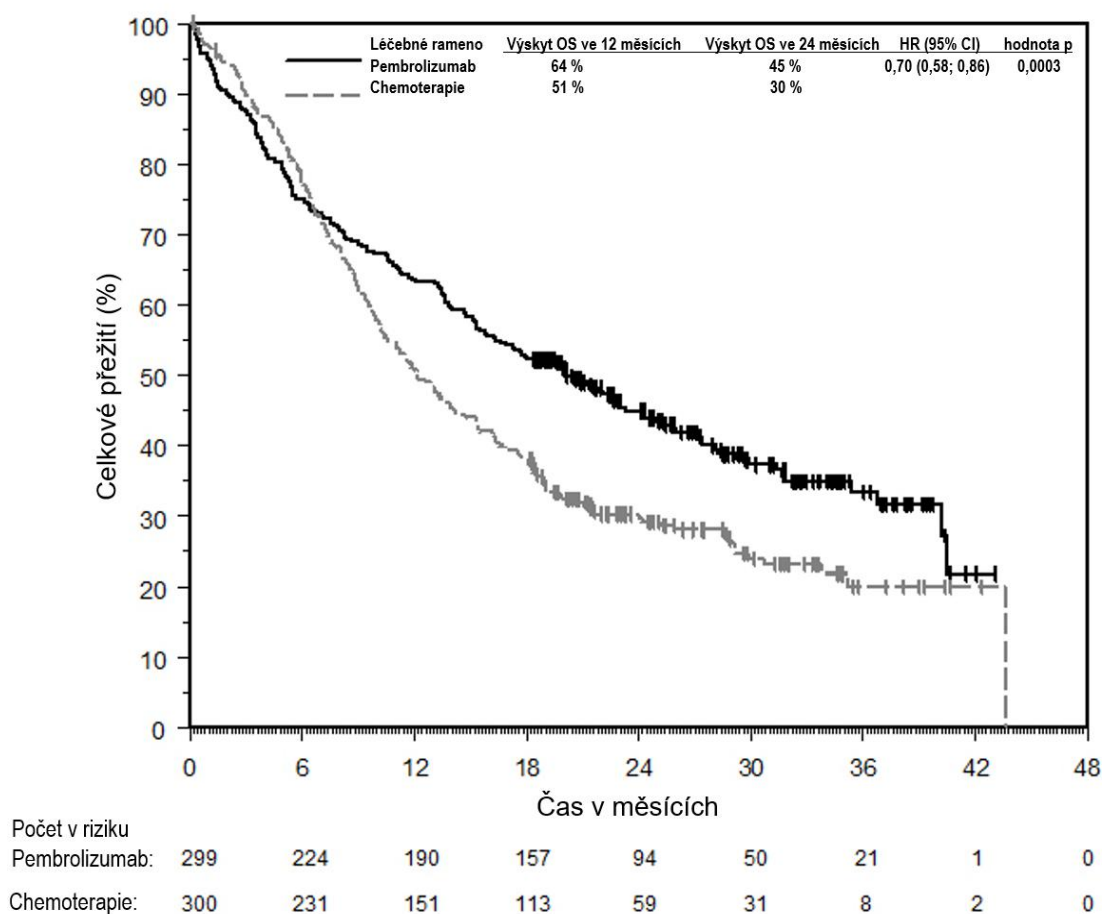
Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=299	Chemoterapie n=300
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	180 (60 %)	220 (73 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
Hodnota p [†]	0,0003	
Medián v měsících (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	238 (80 %)	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)
Výskyt 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 \geq 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 11: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-042 (pacienti s expresí PD-L1 s TPS ≥ 50 %, populace všech léčených pacientů)



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, dvojité zaslepené studii KEYNOTE-189. Klíčovými kritérii pro zařazení do studie byly metastazující neskvamózní NSCLC, bez přechodí léčby metastazujícího NSCLC a žádné genomové tumorové aberace EGFR nebo ALK. Do studie nebylo možno zařadit pacienty s autoimunitní chorobou, která v průběhu 2 let léčby vyžadovala systémovou léčbu; pacienty se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi nebo pacienty, kteří byli v předchozích 26 týdnech v oblasti hrudníku ozáření dávkou více než 30 Gy. Pacienti byli randomizováni (2:1) do jednoho z následujících režimů:

- pembrolizumab v dávce 200 mg s pemetrexedem v dávce 500 mg/m² a podle volby zkoušejícího s cisplatinou v dávce 75 mg/m² 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/m² intravenózně každé 3 týdny (n=410)
- placebo s pemetrexedem v dávce 500 mg/m² a podle volby zkoušejícího s cisplatinou v dávce 75 mg/m² nebo karboplatinou AUC 5 mg/ml/min intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, následuje placebo a pemetrexed v dávce 500 mg/m² 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 status 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 15 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 12 a 13.

Tabulka 15: 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)
Výskyt 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

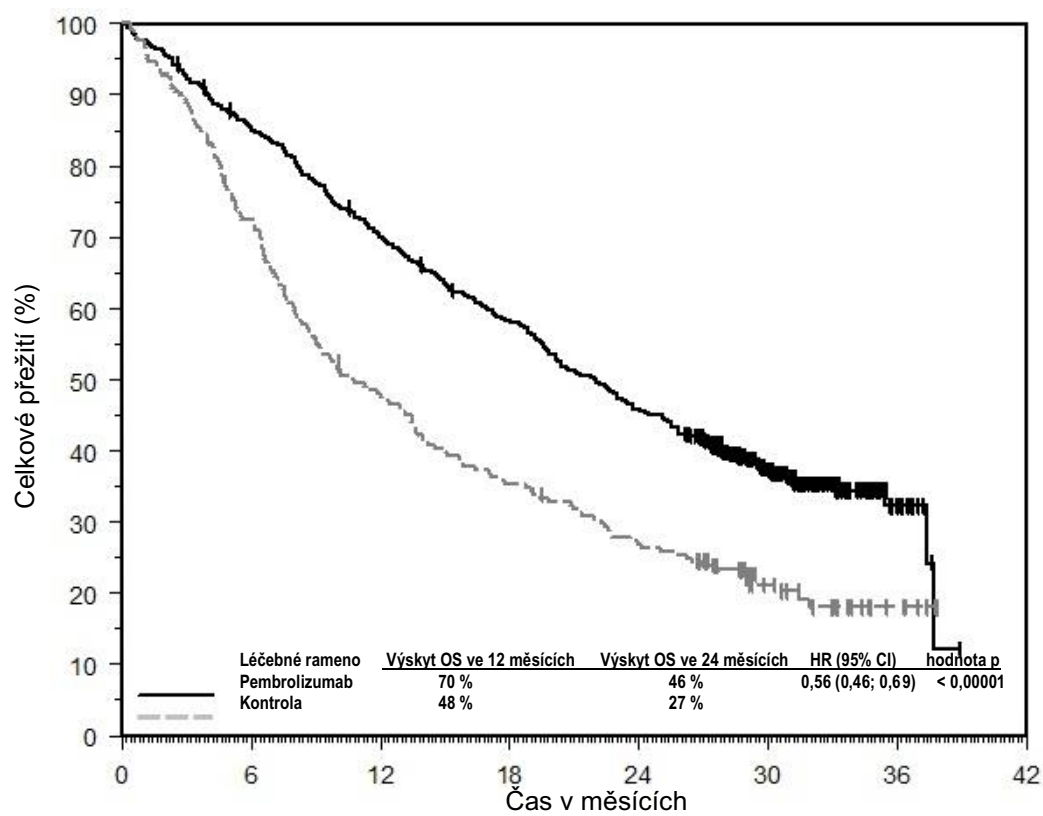
‡ Založeno na stratifikovaném log-rank testu

§ 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

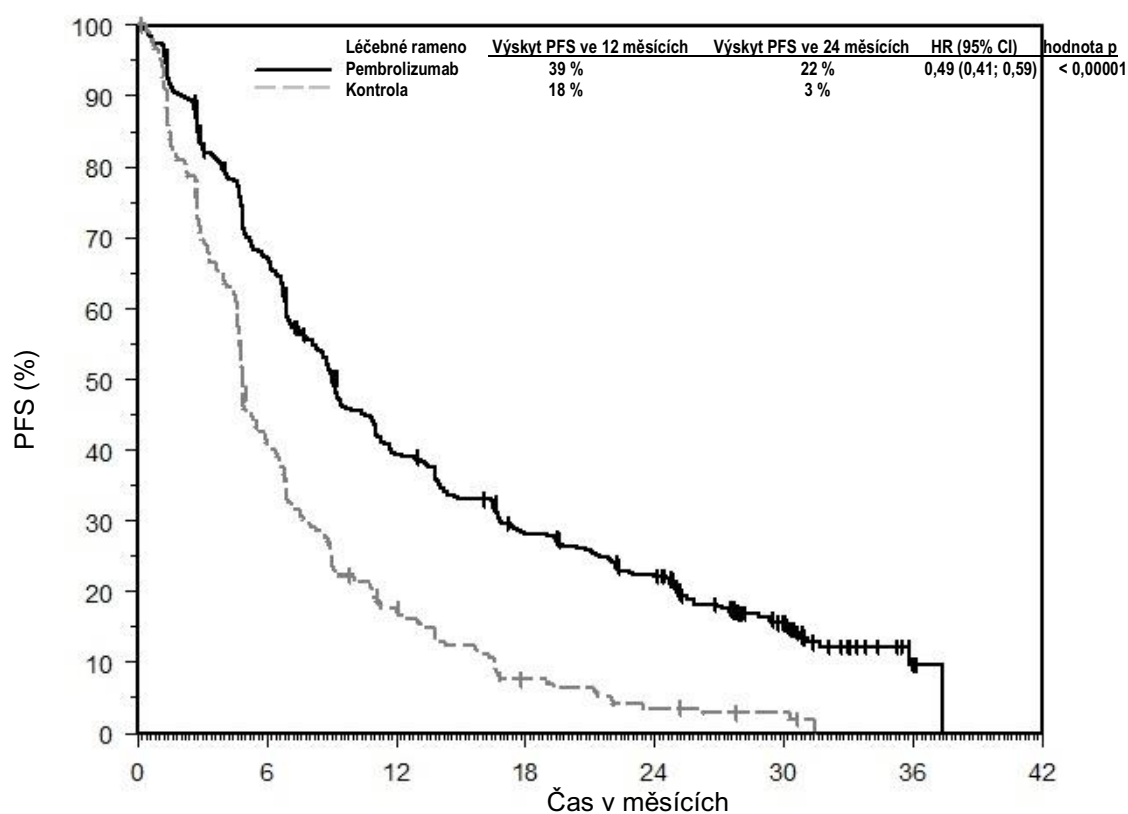
Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 12: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-189 (populace všech léčených pacientů)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrola:	206	149	98	72	55	25	5	0

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-189 (populace všech léčených pacientů)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontrola:	206	83	33	13	6	3	0	0

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 16).

Tabulka 16: 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 léčby 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, dvojité 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 bez předchozí systémové léčby pro metastazující 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 vhodní. 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/m² 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly nebo nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m² 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/m² 1. den každého 21denního cyklu po 4 cykly nebo nab-paklitaxel v dávce 100 mg/m² 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu po 4 cykly, a následně placebo každé 3 týdny.

Léčba pembrolizumabem nebo placebem pokračovala do progresse 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 progresse 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); 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 17 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 14 a 15.

Tabulka 17: 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	
Výskyt 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).

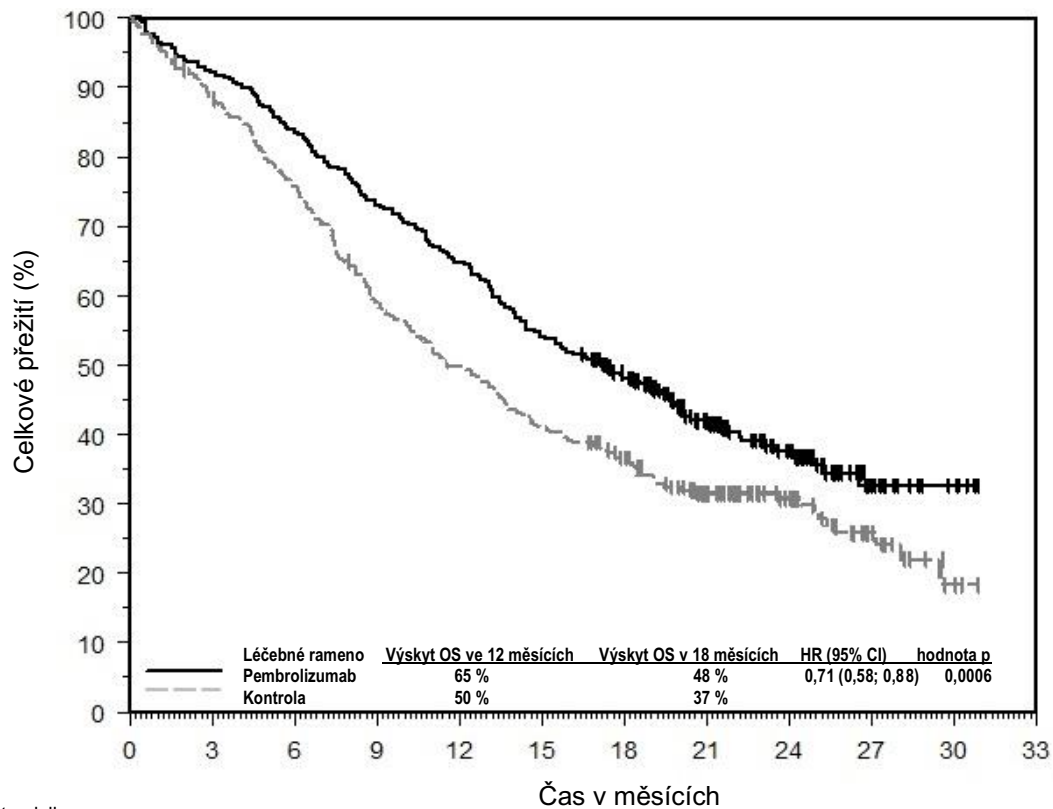
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

[‡] Založeno na stratifikovaném log-rank testu

[§] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody

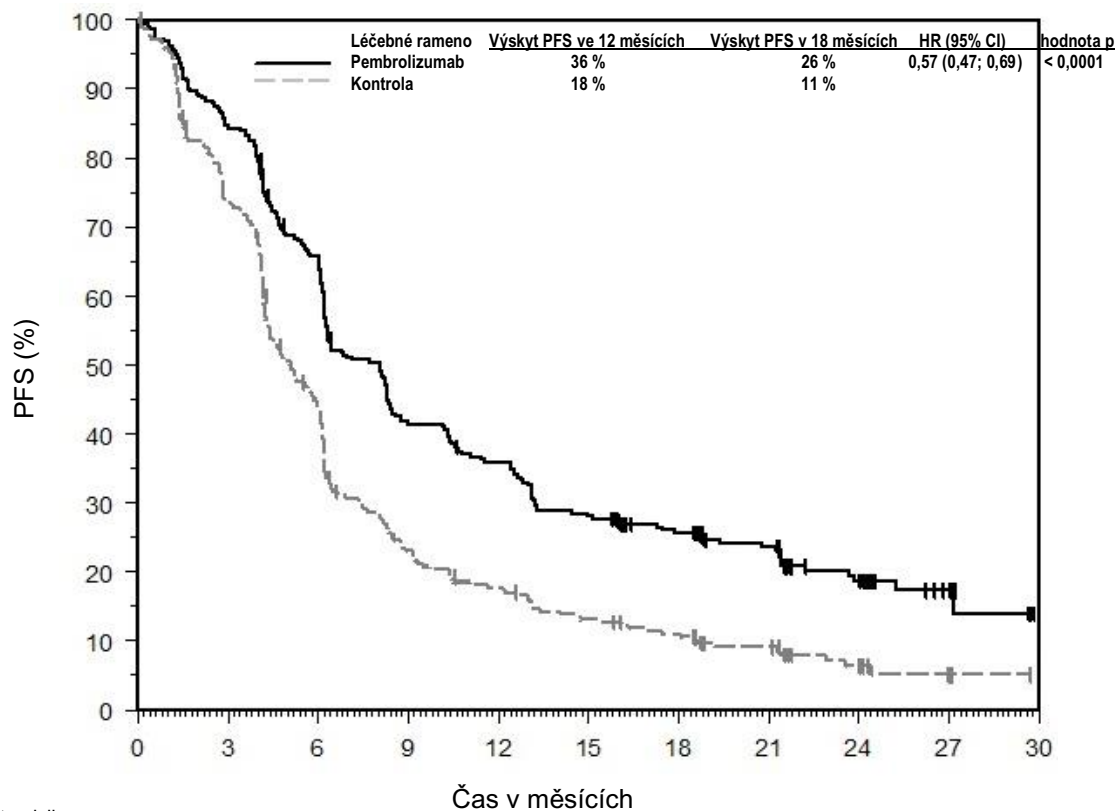
[¶] Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

Obrázek 14: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii KEYNOTE-407



Počet v riziku	Čas v měsících											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontrola:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Obrázek 15: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci ve studii KEYNOTE-407



Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontrola:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

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 18).

Tabulka 18: 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 1 až 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 exprimovali PD-L1 s $\geq 1\%$ TPS získaného pomocí PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. 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/m² každé 3 týdny (n=343) do progresu 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 ozáření dávkou větší než 30 Gy. Vyhodnocení stavu nádoru bylo provedeno 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 progresu nemoci (PFS), hodnocené BICR za využití kritérií RECIST 1.1. Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly výskyt celkového přežití a trvání odpovědi. Tabulka 19 shrnuje klíčové parametry účinnosti u celé populace (TPS $\geq 1\%$) a u pacientů s TPS $\geq 50\%$ a obrázek 16 ukazuje Kaplanovu-Meierovu křivku celkového přežití (TPS $\geq 1\%$) založenou na konečné analýze s mediánem délky sledování 42,6 měsíce.

Tabulka 19: 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 $\geq 1\%$			
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)
Výskyt 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/m² 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)
Výskyt 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

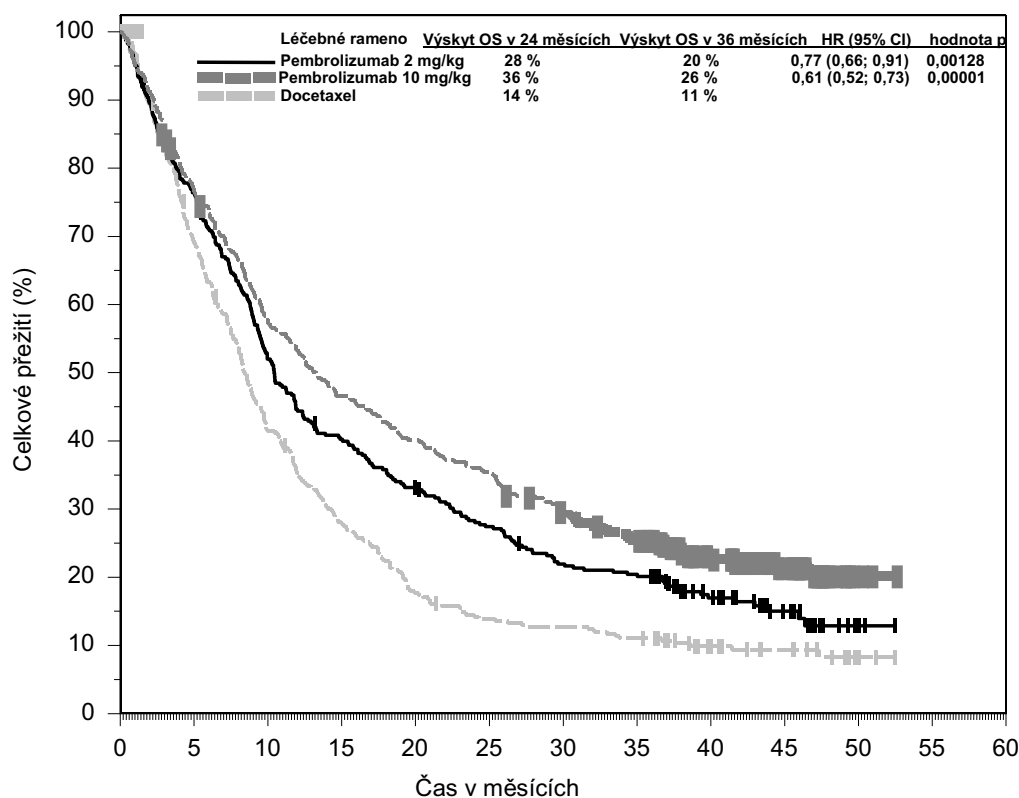
† Založeno na stratifikovaném log-rank testu

‡ Vyhodnoceno BICR za využití kritérií RECIST 1.1

§ Na základě pacientů s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

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

Obrázek 16: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-010 (pacienti s TPS ≥ 1 %, populace všech léčených pacientů)



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.

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, aktivně 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, který vyžadoval 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 progresse onemocnění, nebo maximálně 35 cyklů. V současné době jsou k dispozici omezené údaje o trvání odpovědi po ukončení léčby pembrolizumabem v cyklu 35. 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 ~ 45 % pacientů v minulosti podstoupilo ASCT. Nodulární skleróza byla více zastoupeným histologickým podtypem cHL (~ 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 ITT populaci 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 20 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 17.

Tabulka 20: 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

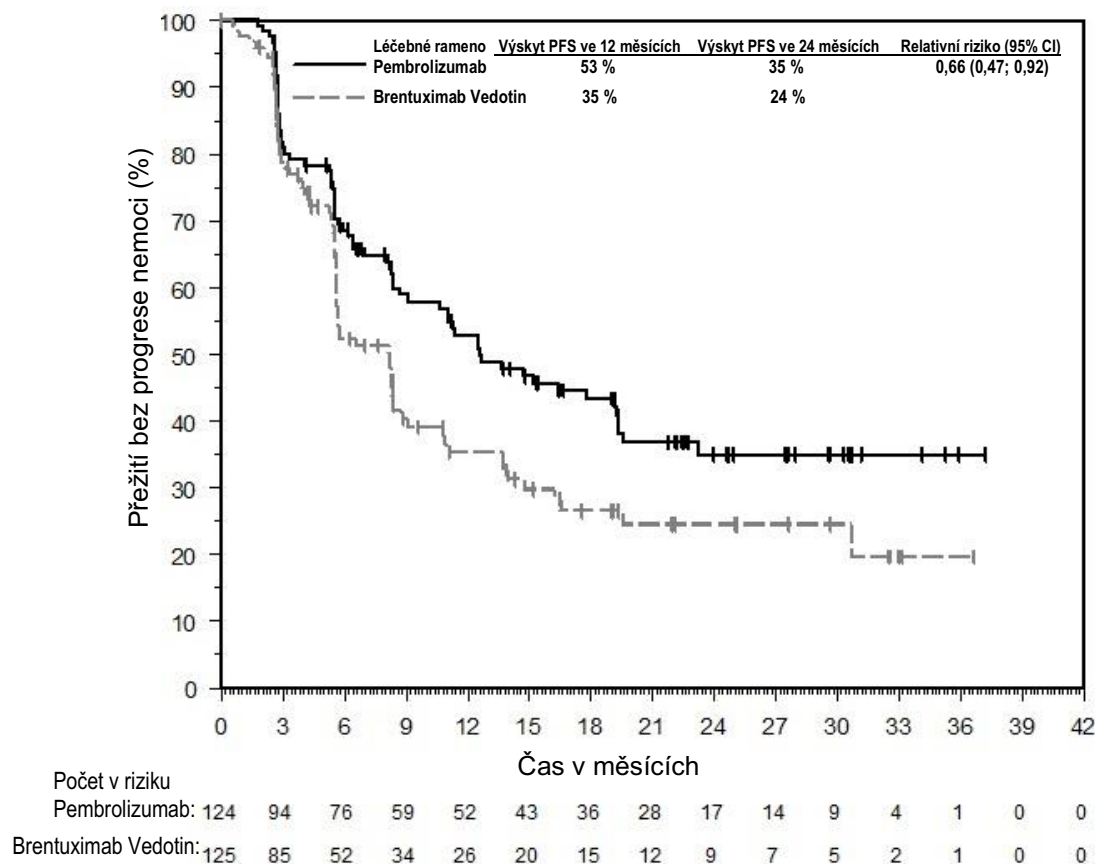
Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=124	Brentuximab vedotín 1,8 mg/kg bw každé 3 týdny n=125
PFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	68 (55 %)	75 (60 %)
Poměr rizik* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Medián v měsících (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Výskyt objektivní odpovědi		
ORR‡ % (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 17: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce 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), aktivní autoimunitní chorobou nebo zdravotním stavem, který vyžadoval 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 nepříjemné toxicity nebo doložené progresse 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 predomancí 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 procent bylo refrakterních vůči nejméně jedné předchozí léčbě, včetně 35 %, kteří byli refrakterní vůči prvoliniové léčbě. Sedmdesát čtyři procenta pacientů podstoupilo 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 21.

Tabulka 21: Výsledky účinnosti ve studiích KEYNOTE-087 a KEYNOTE-013

Cílový parametr	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg bw každé 2 týdny n=31
Výskyt 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 % ^p
% s trváním ≥ 24 měsíců	45 % ^β	---
% 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 výskyt OS	96 %	87 %
24měsíční výskyt OS	91 %	87 %
60měsíční výskyt OS	71 %	---

* Medián doby následného sledování 62,9 měsíců

† Medián doby následného sledování 52,8 měsíců

‡ 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 trvajících 12 měsíců nebo více

^p Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 7 pacientů s odpověďmi trvajících 12 měsíců nebo více

^β Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 37 pacientů s odpověďmi trvajících 24 měsíců nebo více

^à Na základě Kaplanova-Meierova odhadu; zahrnuje 4 pacienty s odpověďmi trvajících 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-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 pokročilého/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/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) nebo vinflunin 320 mg/m² (n=87). Pacienti byli pembrolizumabem léčeni do nepřijatelné toxicity nebo progresse 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 progresse 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), 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 22 shrnuje klíčové parametry účinnosti u populace všech zařazených pacientů v konečné analýze. Kaplanova-Meierova křivka založená na konečné analýze OS je uvedena na obrázku 18. 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 22: 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)
Výskyt 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

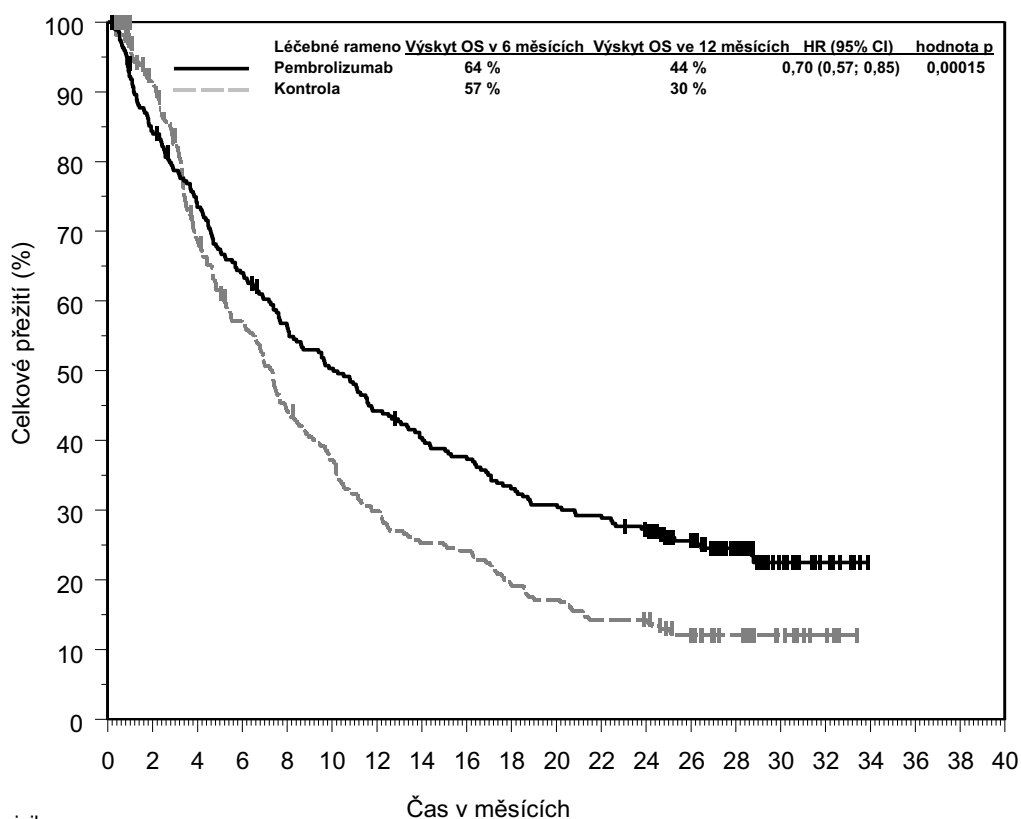
‡ Hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1

§ Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody

¶ Na základě pacientů s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

Obrázek 18: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-045 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	Čas v měsících																				
Pembrolizumab:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontrola	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

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 23).

Tabulka 23: OS podle exprese PD-L1

Expresse PD-L1	Pembrolizumab	Chemoterapie	Poměr rizik [†] (95 % CI)
	OS podle exprese PD-L1		
	Počet (%) pacientů s příhodou*		
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

Pacienti 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 progresse 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 progresse 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 cisplatinu 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 24 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 24: 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
Výskyt objektivní odpovědi*	
ORR % (95% CI)	29 % (24; 34)
Výskyt 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 výskyt PFS	33 %
12měsíční výskyt PFS	22 %
OS	
Medián v měsících (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6měsíční výskyt OS	67 %
12měsíční výskyt 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 %) na základě testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (viz tabulka 25).

Tabulka 25: ORR a OS podle exprese PD-L1

Cílový parametr	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Výskyt objektivní odpovědi*		
ORR % (95% CI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Medián v měsících (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12měsíční výskyt 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 cisplatinu nebo karboplatinu s gemcitabinem) oproti chemoterapii v první linii léčby u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem. Výsledky studie KEYNOTE-361 pro pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií neprokázaly signifikantní 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 \geq 10, byly podobné jako u celkové populace, pro kterou byla jako volba chemoterapie vybrána karboplatina. Viz tabulka 26 a obrázky 19 a 20.

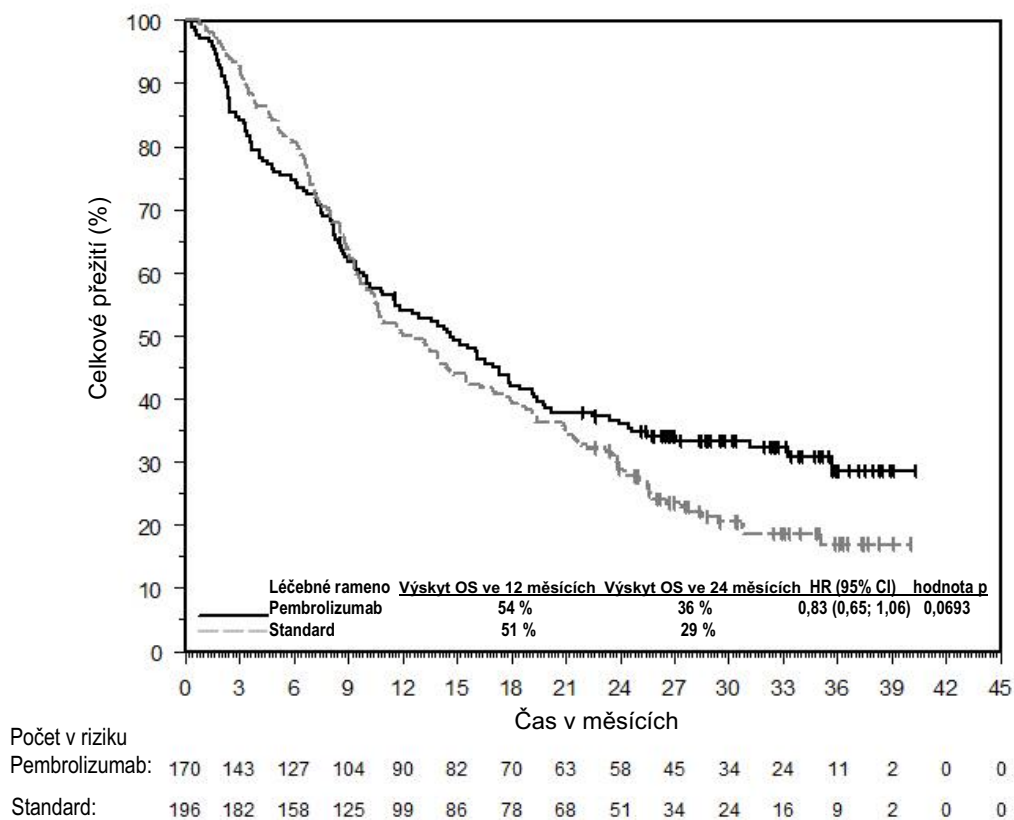
Tabulka 26: Odpověď na pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny nebo chemoterapii u pacientů s dosud neléčeným uroteliálním karcinomem, u nichž byla zkoušejícím vybrána karboplatina místo cisplatiny jako lepší volba chemoterapie ve studii KEYNOTE-361

Cílový parametr	Pembrolizumab n=170	Chemoterapie n=196	Pembrolizumab CPS \geq 10 n=84	Chemoterapie CPS \geq 10 n=89
Výskyt 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 \geq 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 výskyt 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 výskyt OS	54 %	51 %	57 %	54 %

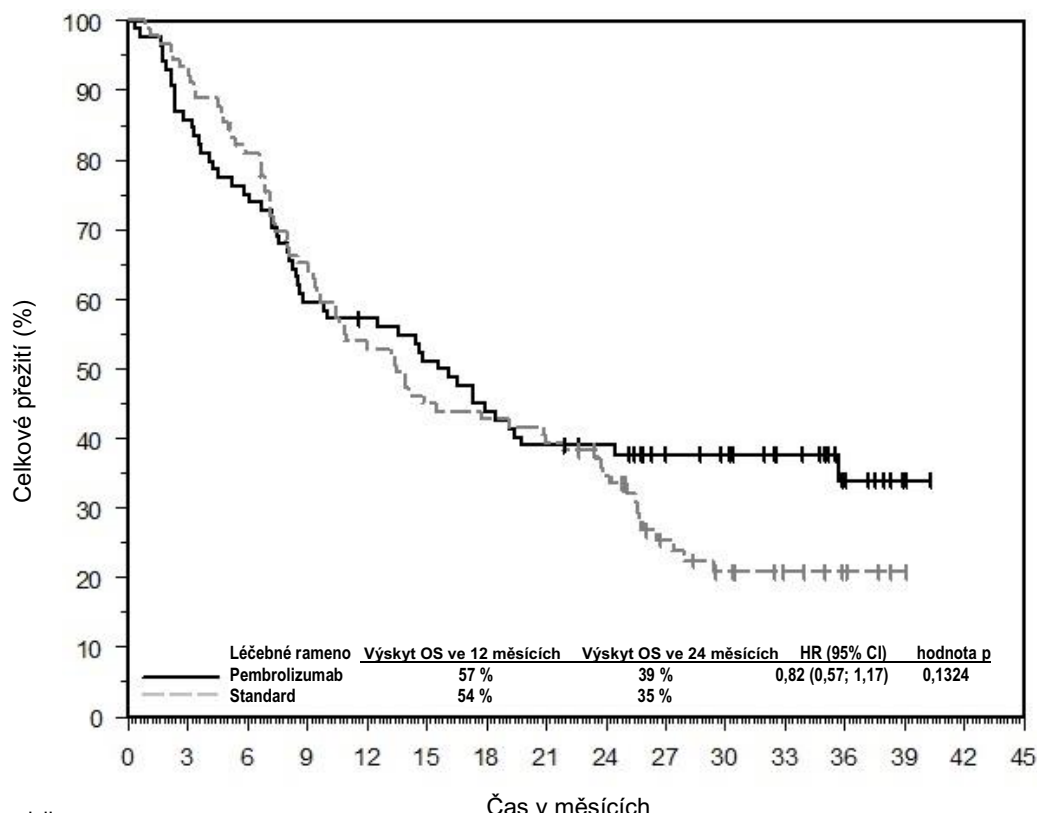
* Hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1

† Na základě Kaplanova-Meierova odhadu
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 19: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-361 (populace všech zařazených pacientů, volbou karboplatina)



Obrázek 20: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-361 (pacienti s nádory exprimujícími PD-L1 s CPS ≥ 10 , populace všech zařazených pacientů, volbou karboplatina)



Počet v riziku	Čas v měsících															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Standard:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

Skvamózní karcinom hlavy a krku

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/m² každé 3 týdny a 5-FU v dávce 1 000 mg/m²/den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU)
- cetuximab v dávce 400 mg/m² nasycovací dávka, poté 250 mg/m² jednou týdně, karboplatina AUC 5 mg/ml/min každé 3 týdny nebo cisplatina v dávce 100 mg/m² každé 3 týdny a 5-FU v dávce 1 000 mg/m²/den 4 dny kontinuálně každé 3 týdny (maximálně 6 cyklů platiny a 5-FU)

Léčba pembrolizumabem pokračovala do zkoušejícím stanovené progresse 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 \geq 1 dle hodnocení pomocí PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Výchozí charakteristiky u hodnocených 754 pacientů zahrnovaly: medián věku 61 let (rozmezí: 20 až 94); 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 \geq 1, randomizovaných do skupiny léčené pembrolizumabem v monoterapii v porovnání se standardní léčbou. Tabulky 27 a 28 shrnují klíčové výsledky účinnosti pembrolizumabu u pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS \geq 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 21 a 22.

Tabulka 27: Výsledky účinnosti pembrolizumabu plus chemoterapie ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS \geq 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	
Výskyt 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 \geq 6 měsíců	54 %	34 %

* Cetuximab, platina a 5-FU

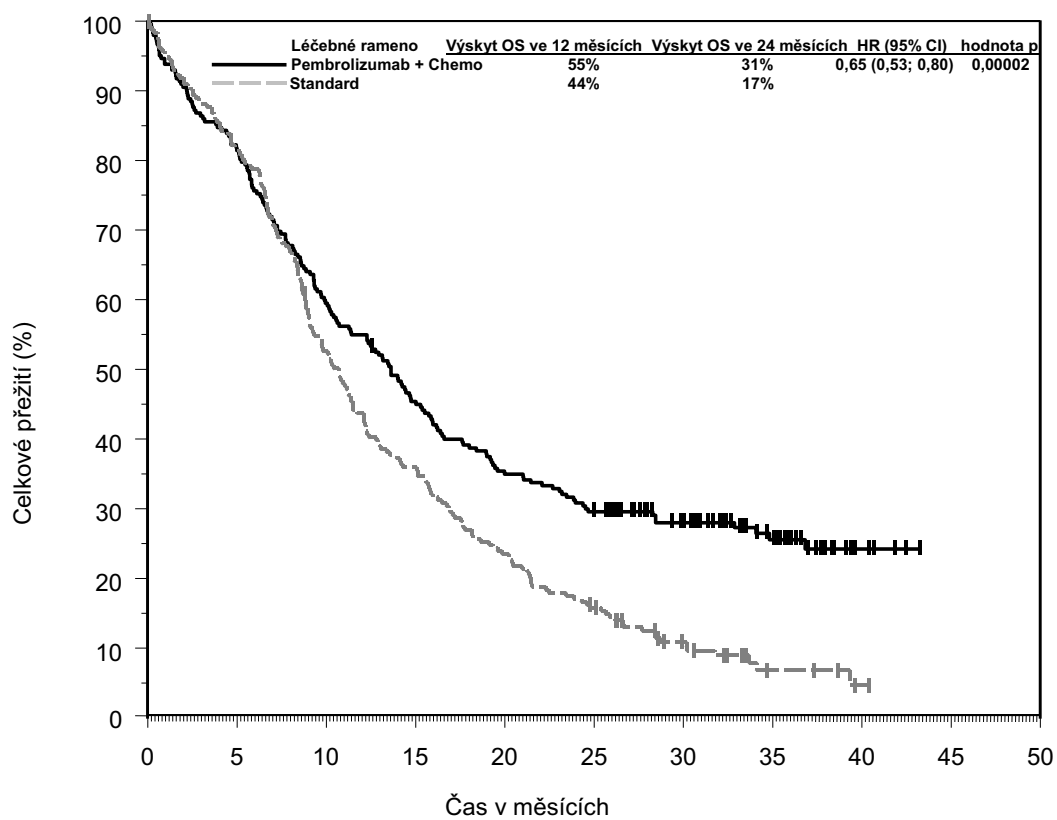
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

[‡] 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 21: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pembrolizumabu plus chemoterapie ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS \geq 1)



Počet v riziku	Čas v měsících										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
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 28: Výsledky účinnosti pembrolizumabu v monoterapii ve studii KEYNOTE-048 s expresí PD-L1 (CPS \geq 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	
Výskyt 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 \geq 6 měsíců	81 %	36 %

* Cetuximab, platina a 5-FU

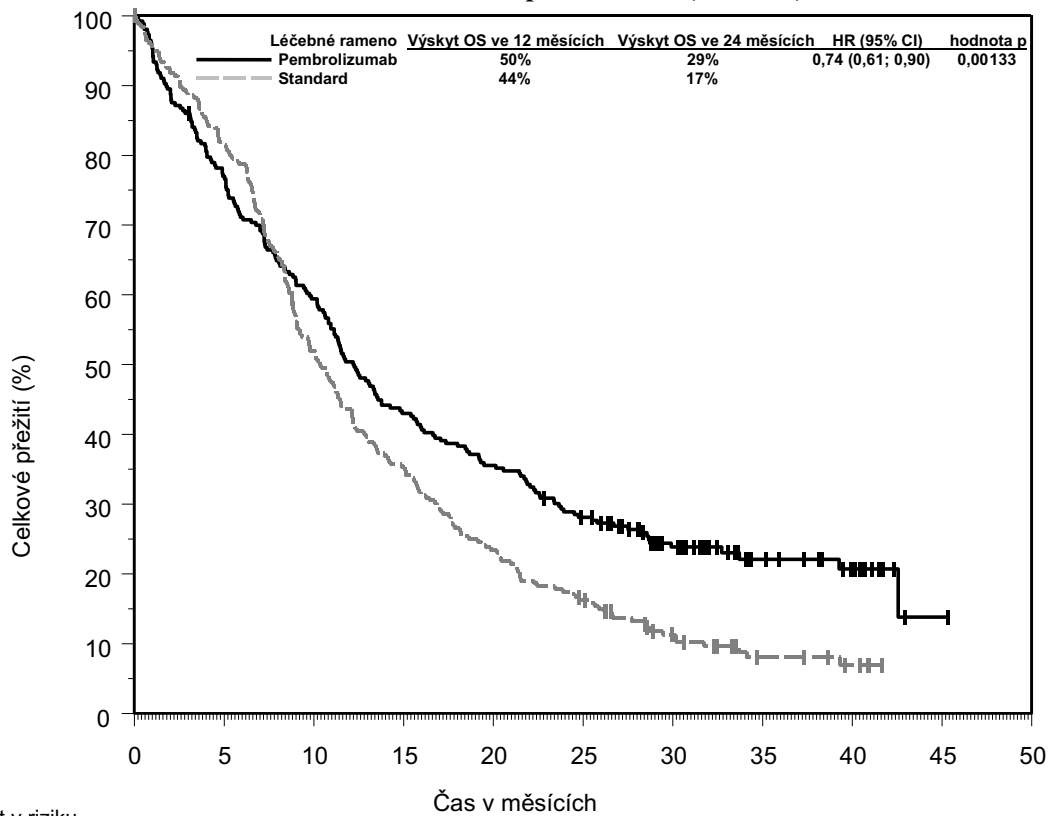
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

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



Počet v riziku	Čas v měsících										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

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 29).

Tabulka 29: 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	
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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	
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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 30).

Tabulka 30: Výsledky účinnosti pembrolizumabu plus chemoterapie a pembrolizumabu v monoterapii podle exprese PD-L1 ve studii KEYNOTE-048 (CPS \geq 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)	
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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)	
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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)
Výskyt 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 léčebným záměrem. Pacienti byli stratifikováni dle exprese PD-L1 (TPS \geq 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/m² jednou týdně (n=64), docetaxel 75 mg/m² jednou za tři týdny (n=99), nebo cetuximab 400 mg/m² nasycovací dávka a poté 250 mg/m² 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 TPS \geq 50% hodnocení 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 statutem dle ECOG 0, u 77 % s 1; a 19 % s HPV 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 ITT populace. 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 měsíců ve srovnání se 7,1 měsíce u standardní léčby. Tabulka 31 shrnuje klíčové parametry účinnosti u populace s TPS \geq 50 %. Kaplanova-Meierova křivka OS pro populaci TPS \geq 50 %, je znázorněna na obrázku 23.

Tabulka 31: Účinnost pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny u pacientů s HNSCC, TPS \geq 50 % ve studii KEYNOTE-040, kteří byli již dříve léčení 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)
Výskyt (%) v 6 měsících (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Výskyt 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 (% ^b) pacientů s trváním \geq 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

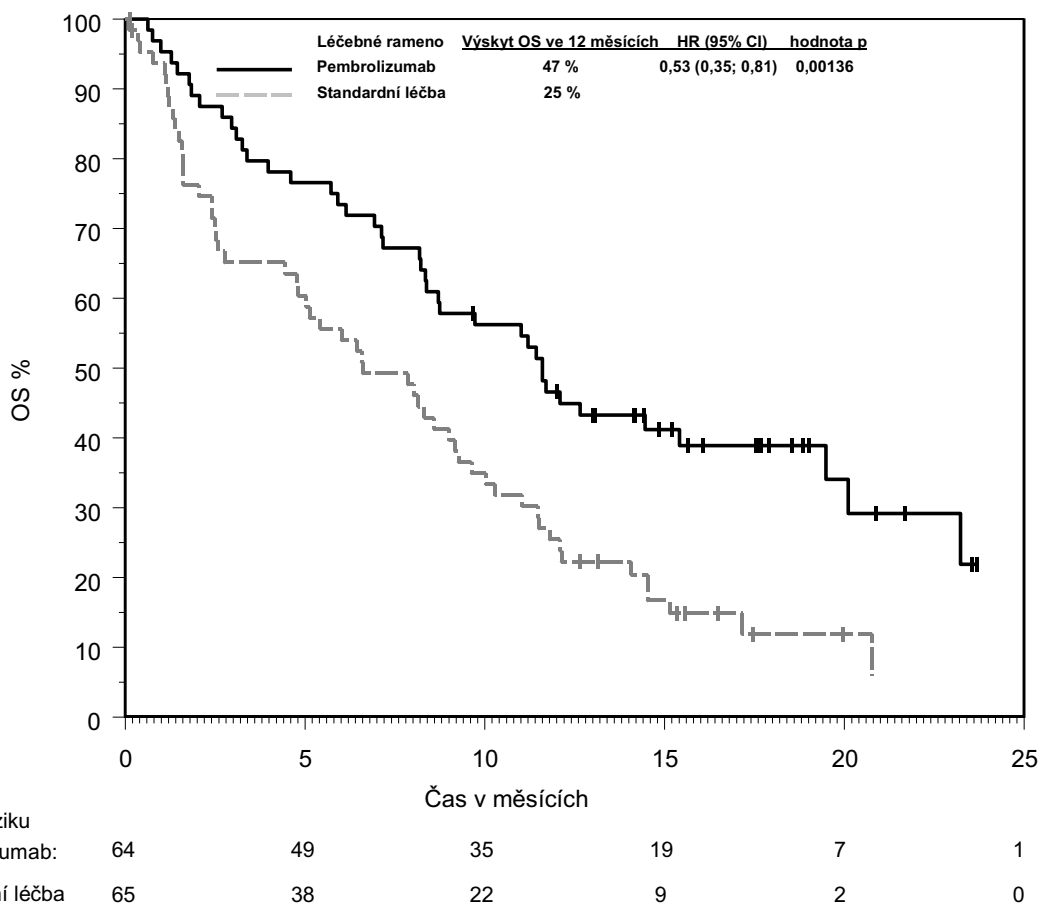
[§] Vyhodnoceno BICR za využití kritérií RECIST 1.1

[¶] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody

[#] Na základě pacientů s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

^b Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

Obrázek 23: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-040 u pacientů s expresí PD-L1 (TPS \geq 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, který vyžadoval 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 \leq 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 progresse 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); 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 předběžné 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 32 shrnuje klíčové parametry účinnosti a obrázky 24 a 25 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky OS a PFS založené na konečné analýze s mediánem doby sledování 37,7 měsíce.

Tabulka 32: 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	
Výskyt 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

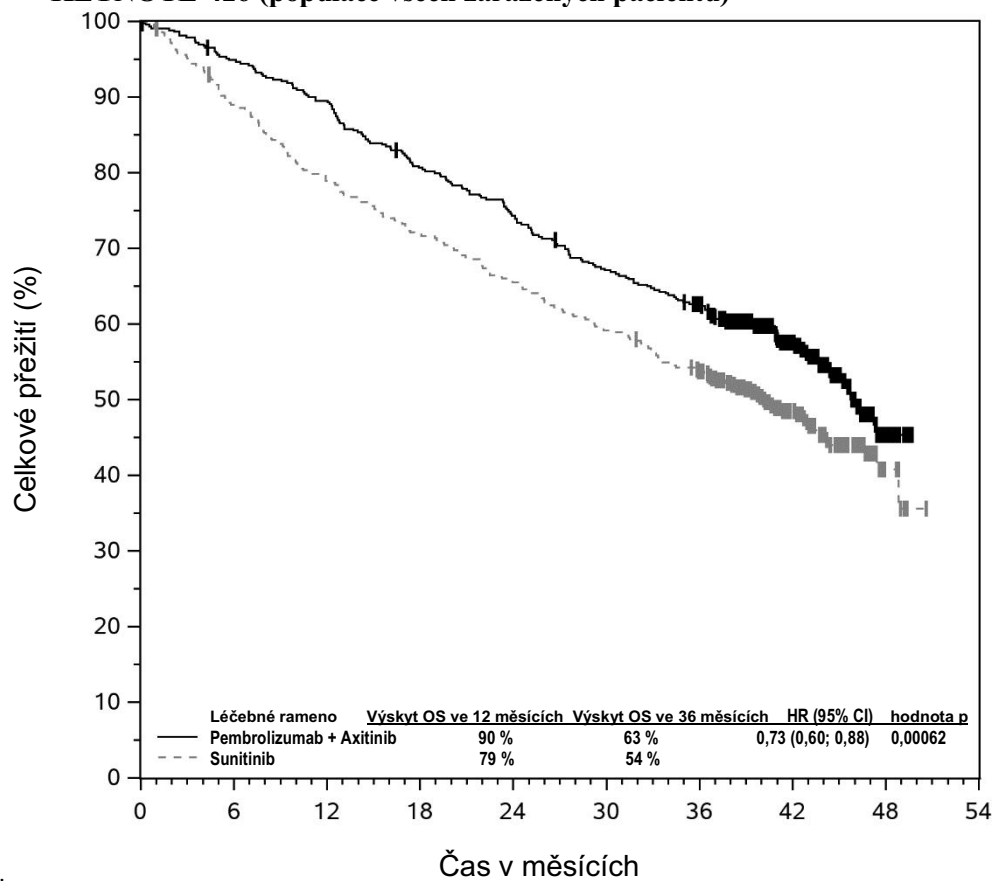
§ Založeno na pacientech s nejlepší objektivní odpovědí jako potvrzenou úplnou nebo částečnou odpovědí

¶ Nominální hodnota p založená na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle rizikové skupiny IMDC a geografické oblasti. V předem specifikované předběžné 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

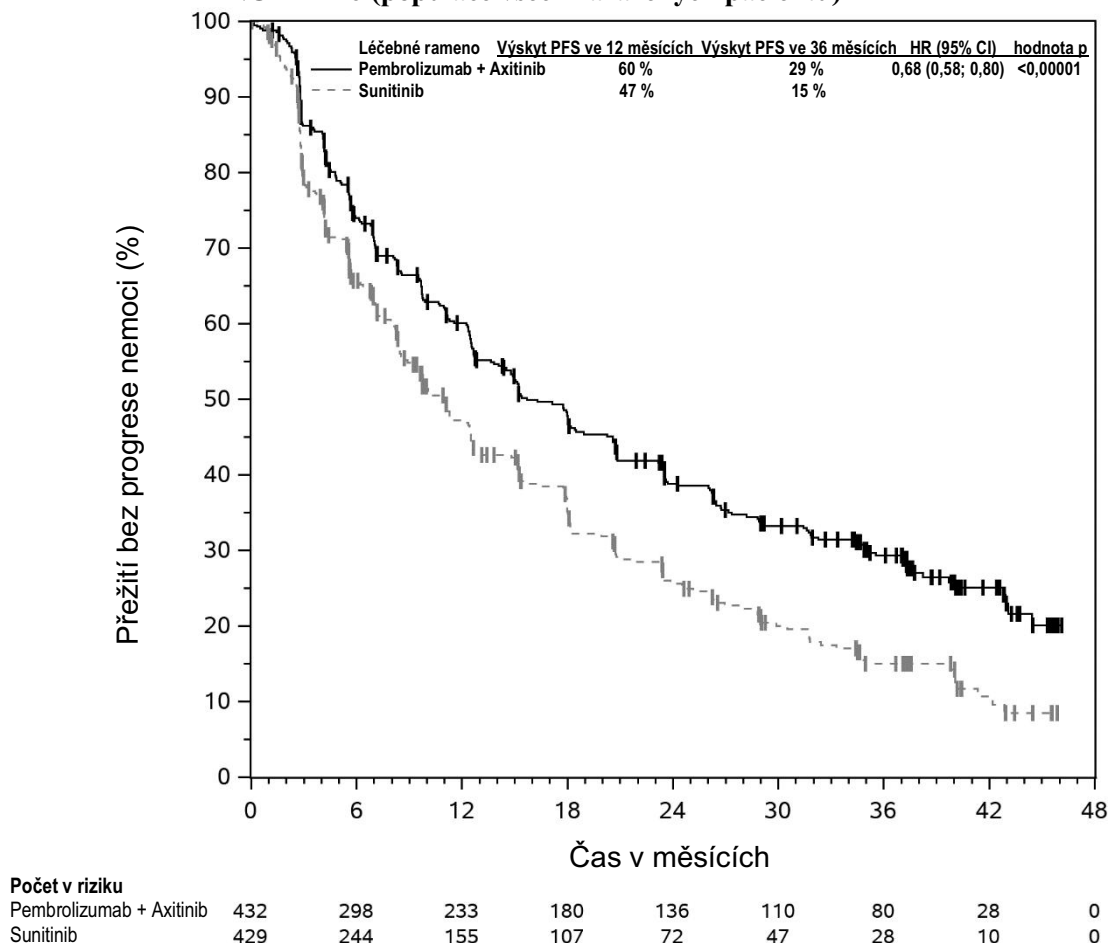
NA = není k dispozici

Obrázek 24: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-426 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Obrázek 25: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-426 (populace všech zařazených pacientů)



Ve studii KEYNOTE-426 byly provedeny analýzy podskupin u pacientů s PD-L1 CPS \geq 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 33 shrnuje měřítka účinnosti podle kategorie rizika podle IMDC na základě konečné analýzy OS při mediánu sledování 37,7 měsíce.

Tabulka 33: 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 výskyt 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. sunitinibu 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 zeměpisné 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 nepříjemné toxicity nebo progresu 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 34 a na obrázcích 26 a 27. 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 35.

Tabulka 34: 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	
Výskyt 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

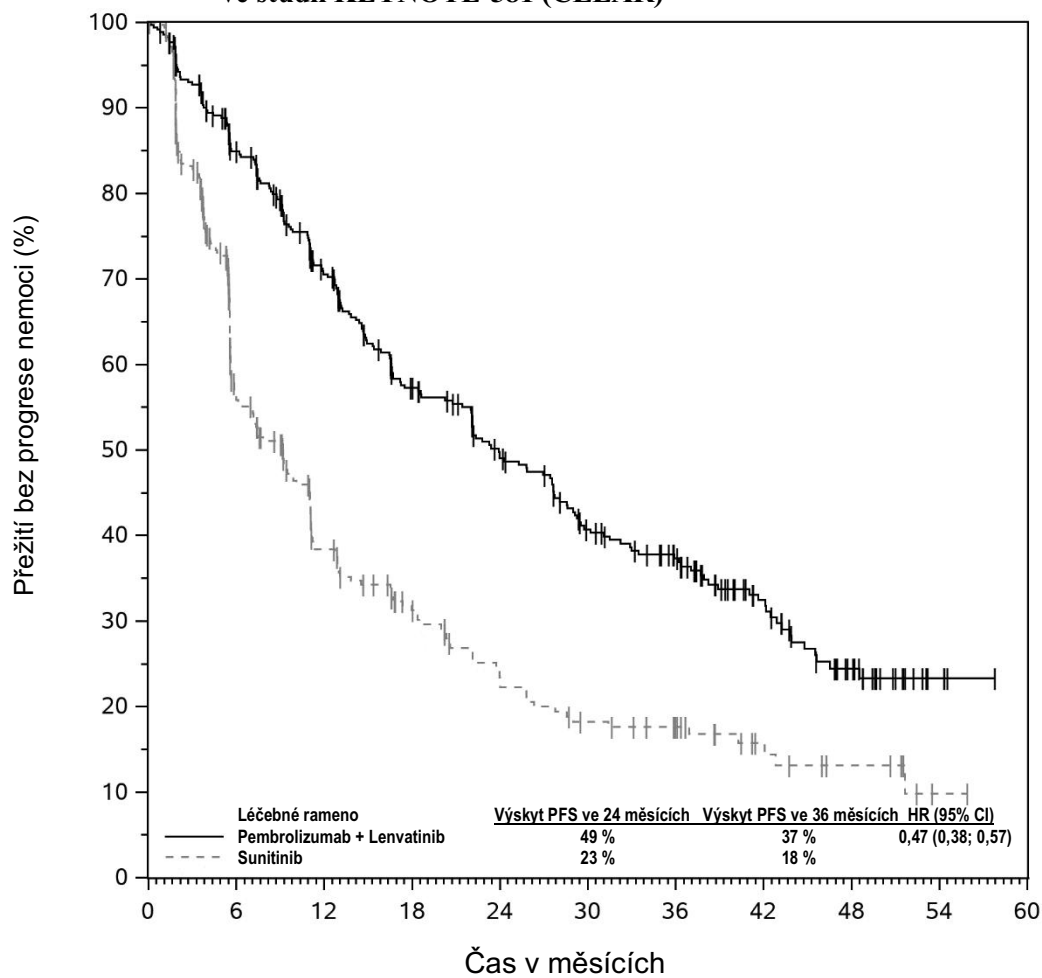
[§] Odpověď: nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď

[¶] 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

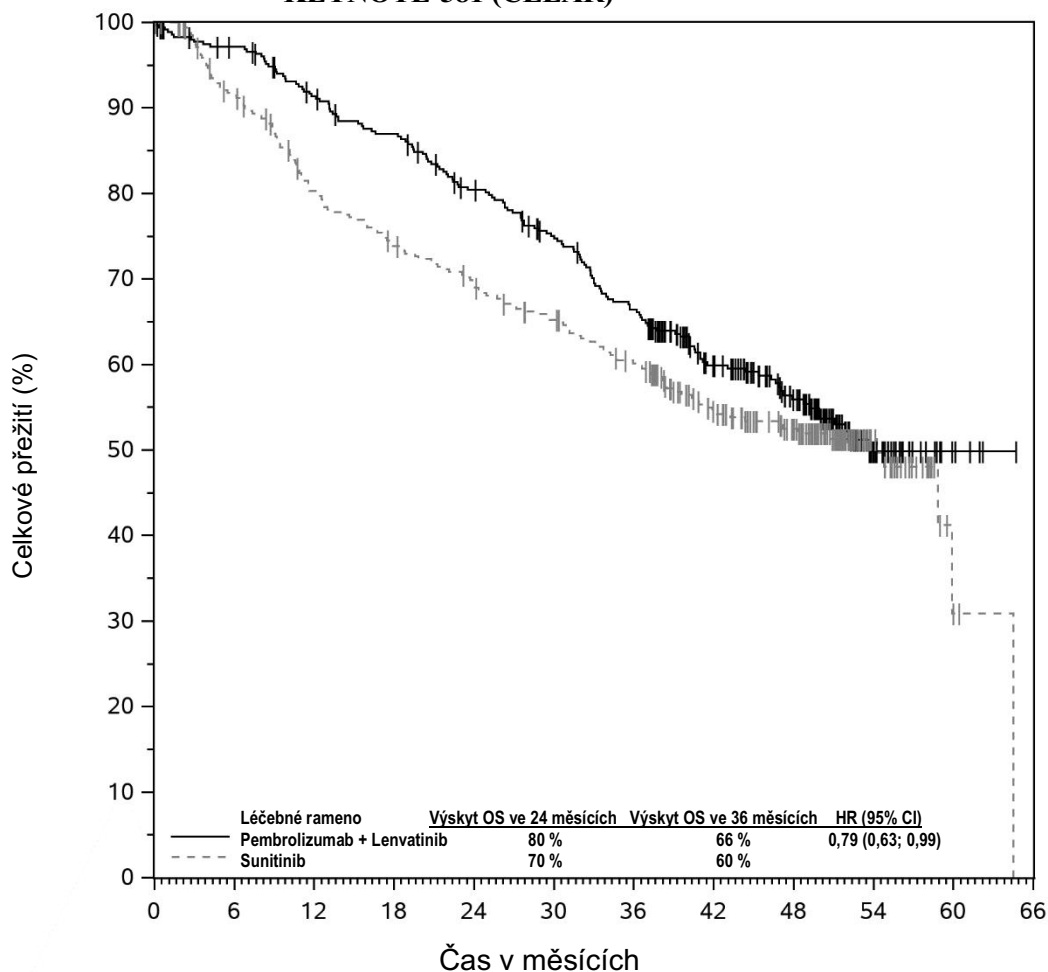
Konečná analýza OS nebyla upravena tak, aby počítala s následnými léčbami, přičemž 195/357 (54,6 %) pacientů v rameni se sunitinibem a 56/355 (15,8 %) pacientů v rameni s pembrolizumabem plus lenvatinibem dostávalo následnou anti-PD-1/PD-L1 léčbu.

Obrázek 26: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR)



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

Obrázek 27: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-581 (CLEAR)



Počet v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
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 35 shrnuje parametry účinnosti podle prognostické skupiny dle MSKCC založené na konečné analýze OS při mediánu doby sledování 49,4 měsíce.

Tabulka 35: 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 progresu 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-564: Placebem kontrolovaná studie adjuvantní léčby pacientů s resekovaným RCC

Účinnost pembrolizumabu v adjuvantní léčbě RCC byla hodnocena ve studii KEYNOTE-564, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 994 pacientů se zvýšeným rizikem recidivy, 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, který vyžadoval imunosupresi. Pacienti s RCC se světlobuněčnou komponentou byli randomizováni (1:1) k podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny (n=496) nebo placebo (n=498) po dobu až 1 roku do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle stavu metastáz (M0, M1 NED) a v rámci skupiny M0 byla dále stratifikována podle výkonostního 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), 33 % věk 65 let nebo vyšší; 71 % muži; a 85 % výkonostní stav dle ECOG 0 a 15 % výkonostní 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. Při předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 23,9 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS (HR 0,68; 95% CI 0,53; 0,87; hodnota p = 0,0010) u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem ve srovnání s placebem. Aktualizované výsledky účinnosti s mediánem doby sledování 29,7 měsíce jsou shrnuty v tabulce 36 a obrázku 28.

Tabulka 36: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-564

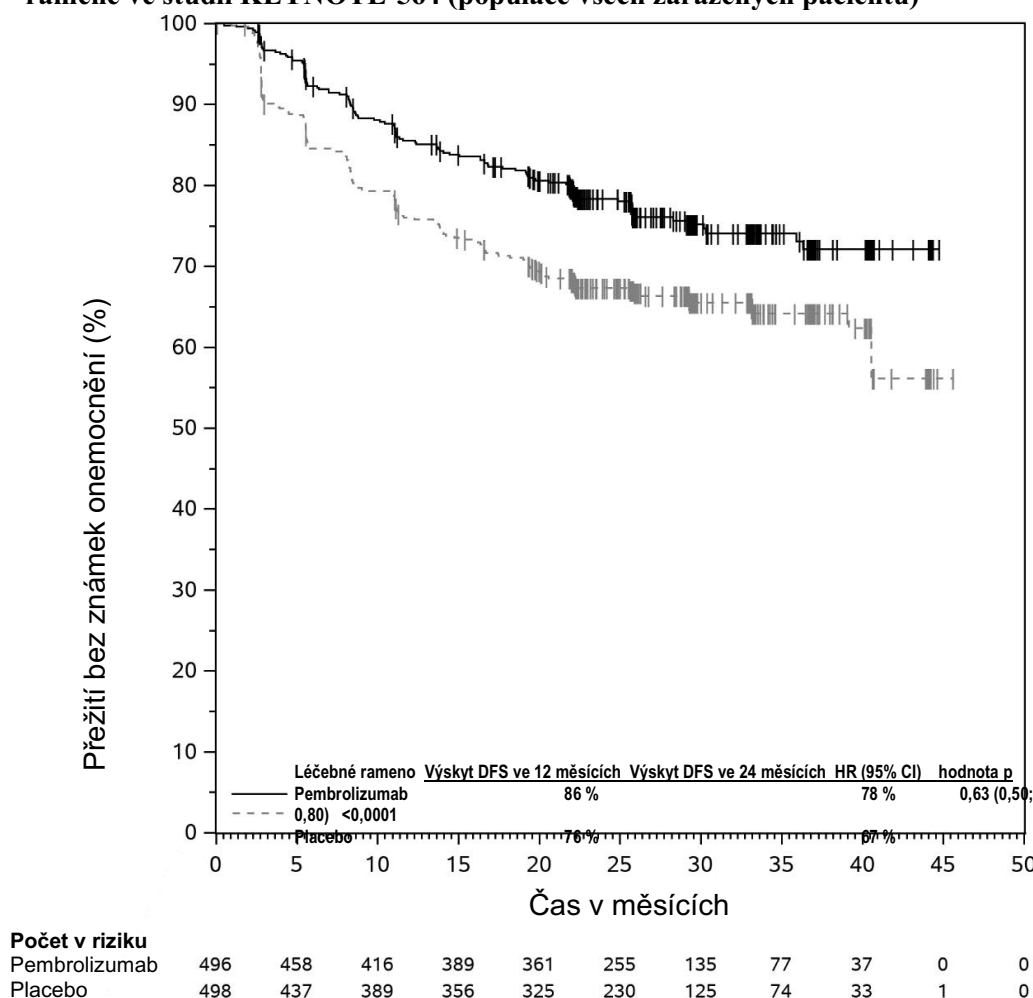
Cílový parametr	Pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny n=496	Placebo n=498
DFS		
Počet (%) pacientů s příhodou	114 (23 %)	169 (34 %)
Medián v měsících (95% CI)	NR	NR
Poměr rizik* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
Hodnota p [†]	<0,0001	

* Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

† Nominální hodnota p založena na stratifikovaném log-rank testu

NR = nebylo dosaženo

Obrázek 28: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez známek onemocnění podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-564 (populace všech zařazených pacientů)



V době aktualizované analýzy byl poměr rizik pro DFS (95% CI) 0,68 (0,52; 0,89) v podskupině pacientů s M0-středním až vysokým rizikem rekurence, 0,60 (0,33; 1,10) v podskupině pacientů s M0-vysokým rizikem rekurence a 0,28 (0,12; 0,66) v podskupině pacientů s M1 NED. Výsledky OS ještě nebyly úplné s 23 úmrtími ze 496 pacientů v rameni s pembrolizumabem a 43 úmrtími ze 498 pacientů v rameni s placebem.

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, aktivně 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, který vyžadoval 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 (oxaliplatin, leukovorin a FU) nebo mFOLFOX6 v kombinaci buď s bevacizumabem nebo cetuximabem: Oxaliplatin v dávce 85 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² (nebo levoleukovorin v dávce 200 mg/m²) a FU v dávce 400 mg/m² podané jako bolus 1. den, následované FU v dávce 2 400 mg/m² během 46 - 48 hodin. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg bw 1. den nebo cetuximab v dávce 400 mg/m² v první infuzi, pak 250 mg/m² týdně.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin a FU) nebo FOLFIRI v kombinaci buď s bevacizumabem nebo cetuximabem: Irinotekan v dávce 180 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² (nebo levoleukovorin v dávce 200 mg/m²) a FU v dávce 400 mg/m² podané jako bolus 1. den, následované FU v dávce 2 400 mg/m² během 46 - 48 hodin. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg bw 1. den nebo cetuximab v dávce 400 mg/m² v první infuzi, pak v dávce 250 mg/m² týdně.

Léčba pembrolizumabem pokračovala do progresse onemocnění definované dle RECIST 1.1 stanovené zkoušejícím nebo do nepřijatelné toxicity. Pacienti léčení pembrolizumabem bez progresse onemocnění mohli být léčení až 24 měsíců. Vyhodnocení stavu nádoru se provádělo každých 9 týdnů. Pacientům randomizovaným k léčbě chemoterapií byl v době progresse 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), 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 37 shrnuje klíčová měřítka účinnosti a obrázky 29 a 30 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 37: 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	
Výskyt 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 \geq 24 měsíců [¶]	84 %	34 %

* S dalšími 12 měsíci sledování po předem specifikované konečné analýze PFS.

[†] Založeno na Coxově regresním modelu

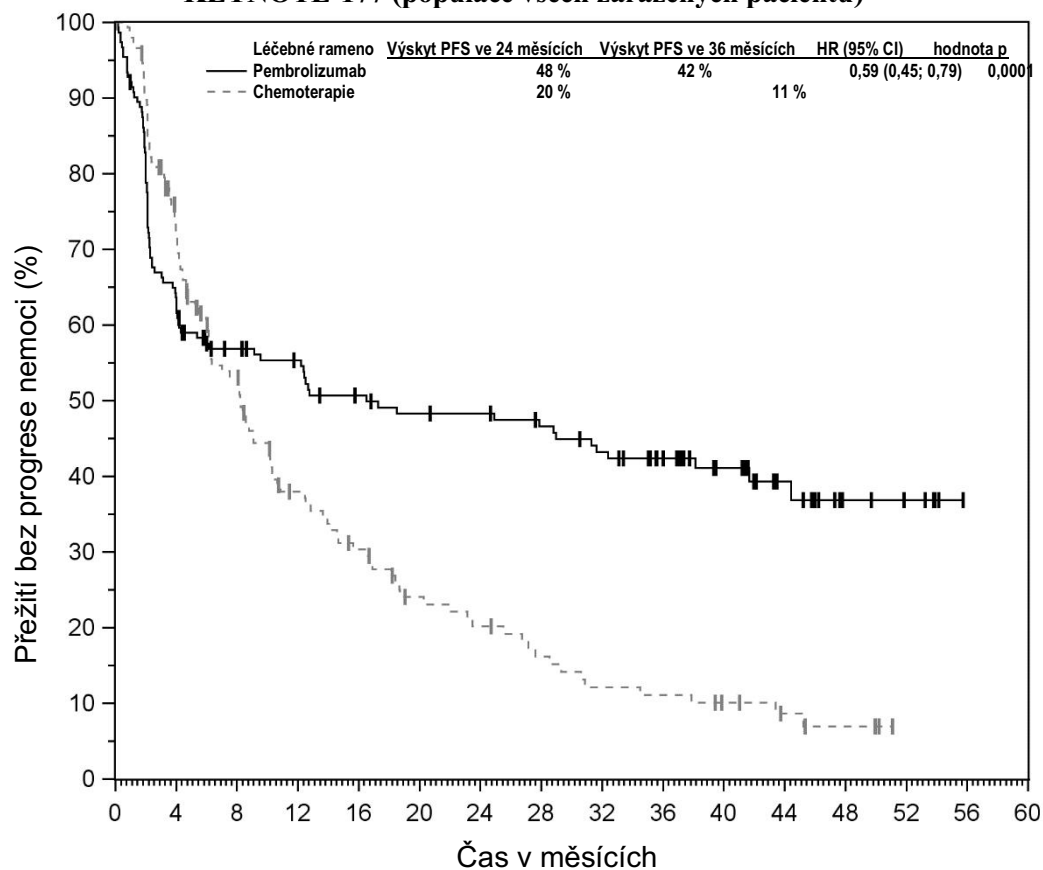
[‡] Hodnota p je nominální.

[§] Není statisticky významné po úpravě pro multiplicitu

[¶] na základě Kaplanova-Meierova odhadu

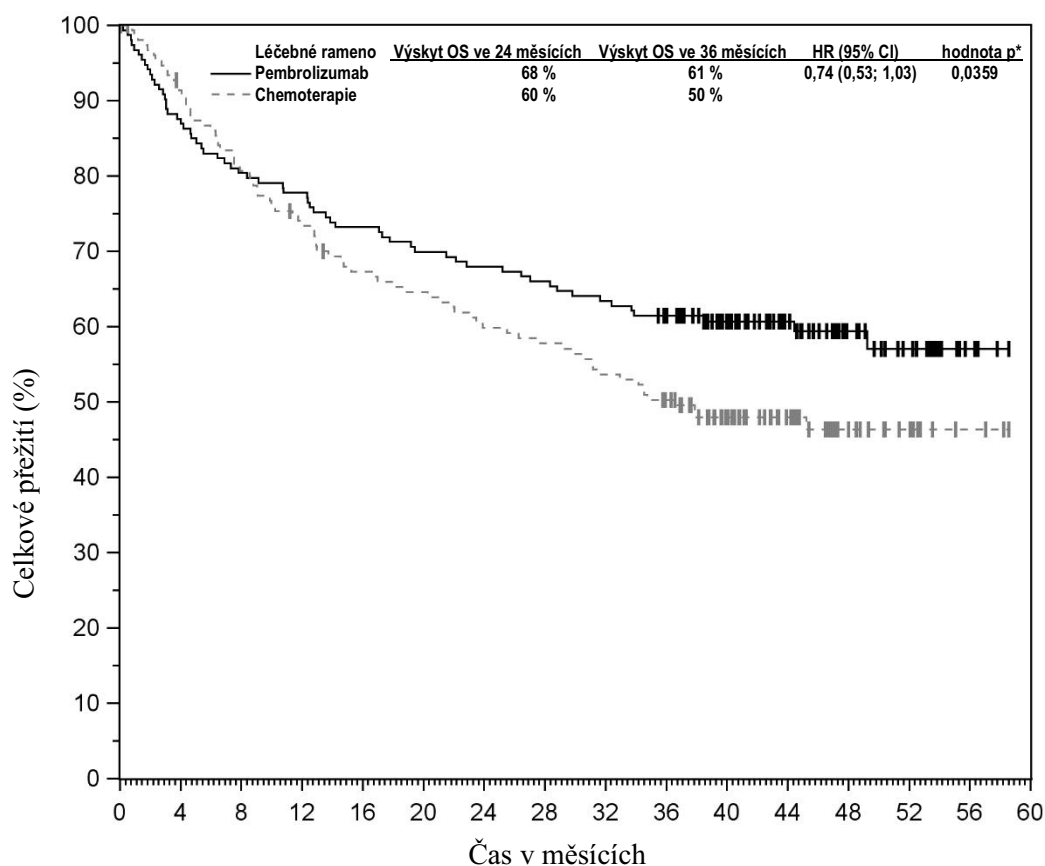
NR = nebylo dosaženo

Obrázek 29: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-177 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
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 30: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-177 (populace všech zařazených pacientů)



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

* 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 fluoropyrimidinech v kombinaci s irinotekanem a/nebo oxaliplatinou.

Pacienti dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny do nepříjatelné toxicity nebo progresu onemocnění. Klinicky stabilním pacientům s počátečním průkazem progresu onemocnění bylo povoleno pokračovat v léčbě do potvrzení progresu. Pacienti bez progresu 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 38.

Tabulka 38: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-164

Cílový parametr	n=124
Výskyt 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 \geq 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 progresa 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 355 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 progresa onemocnění. Klinicky stabilním pacientům s počátečním průkazem progresa onemocnění bylo povoleno pokračovat v léčbě do potvrzení progresa. Pacienti bez progresa 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), 46 % bylo ve věku 65 nebo starší; 84 % bělošky, 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 51 pacientů s karcinomem žaludku byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 67 let (rozmezí: 41 až 89); 57 % bylo ve věku 65 let nebo starší; 65 % muži, 63 % běloši, 28 % Asijci a výkonnostní stav dle ECOG 0 (45 %) a 1 (55 %). Všichni pacienti měli onemocnění M1. Čtyřicet pět procent pacientů dostalo 2 nebo více předchozích linií terapie.

U 27 pacientů s karcinomem tenkého střeva byly výchozí charakteristiky následující: medián věku 58 let (rozmezí: 21 až 77); 33 % ve věku 65 let nebo starší; 63 % muži, 81 % běloši, 11 % Asijci a výkonnostní stav dle ECOG 0 (56 %) a 1 (44 %). Devadesát šest procent pacientů mělo onemocnění M1 a 4 % onemocnění M0. Třicet sedm 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); 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 21,9 (rozmezí: 1,5 až 64,0) u endometriálního karcinomu, 13,9 (rozmezí: 1,1 až 66,9) u karcinomu žaludku, 29,1 (4,2 až 67,7) u karcinomu tenkého střeva a 19,4 (rozmezí: 1,1 až 60,8) u karcinomu žlučových cest. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 39.

Tabulka 39: Výsledky účinnosti ve studii KEYNOTE-158

Cílový parametr	Endometriální karcinom n=83	Karcinom žaludku n=51	Karcinom tenkého střeva n=27	Karcinom žlučových cest n=22
Výskyt objektivní odpovědi*				
ORR % (95% interval spolehlivosti)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
Úplná odpověď [†]	16 %	14 %	15 %	14 %
Částečná odpověď [†]	35 %	24 %	41 %	27 %
Trvání odpovědi*				
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% s trváním \geq 12 měsíců [#]	85 %	90 %	93 %	89 %
% s trváním \geq 36 měsíců [#]	60 %	81 %	73 %	42 %

* 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 progresie onemocnění
NR = nebylo dosaženo

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, dvojité 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/m² i.v. 1. den každého třítýdenního cyklu až po šest cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m² 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/m² i.v. 1. den každého třítýdenního cyklu až po šest cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m² 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 progresie 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 progresie 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 \geq 10 zjištěným pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Výchozí charakteristiky těchto 383 pacientů

byly: medián věku 63 let (rozmezí: 28 až 89), 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 bylo OS HR ve srovnání s chemoterapií 0,73 (95% CI 0,62-0,86) a PFS HR bylo 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Sekundárními parametry hodnocení účinnosti byly ORR a trvání odpovědi hodnocené zkoušejícím podle RECIST 1.1. Tabulka 40 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 31 a 32.

Tabulka 40: Výsledky účinnosti pro pembrolizumab s chemoterapií ve studii KEYNOTE-590, s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)

Cílový parametr	pembrolizumab Cisplatina 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	
Výskyt 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^{¶,p}		
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 geografického regionu (Asie versus "zbytek světa") a histologie nádoru (adenokarcinom versus skvamózní karcinom) a výkonnostního stavu dle ECOG (0 versus 1)

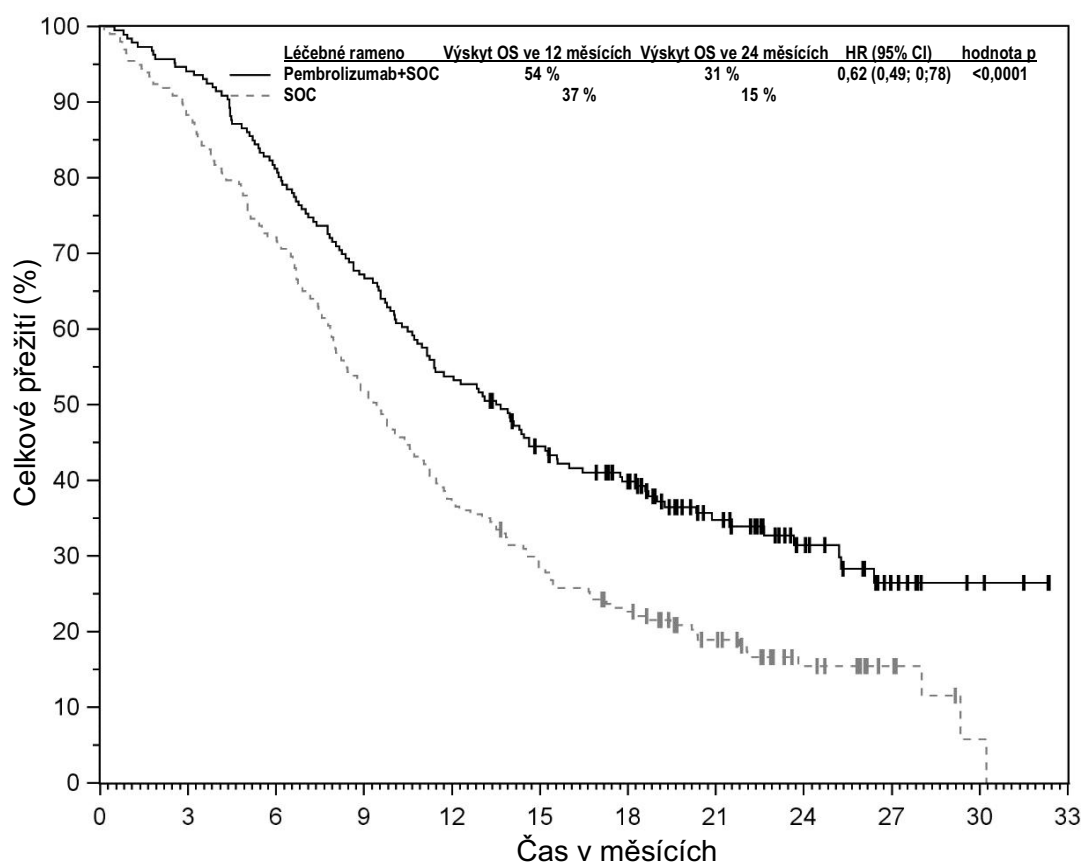
[¶] Hodnoceno zkoušejícím dle RECIST 1.1

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

^p Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná odpověď nebo částečná odpověď.

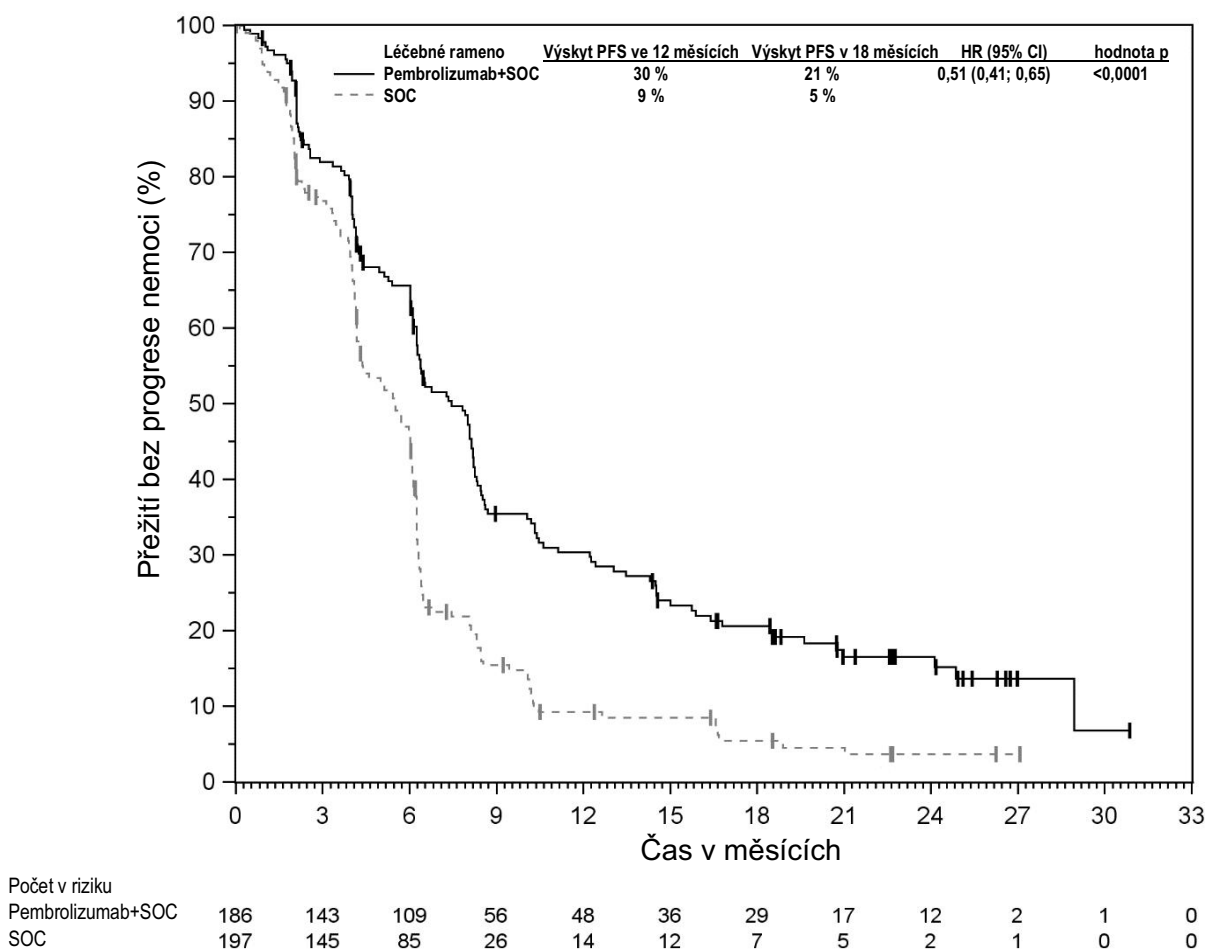
Do studie KEYNOTE-590 bylo zařazeno celkem 32 pacientů ve věku ≥ 75 let s PD-L1 s CPS ≥ 10 (18 v kombinaci s pembrolizumabem a 14 v kontrolní skupině). Údaje o účinnosti pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií jsou v této populaci pacientů příliš omezené.

Obrázek 31: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-590, s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



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

Obrázek 32: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-590, s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



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 zákroku v monoterapii byla zkoumána v randomizované, dvojité 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 vhodnosti 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, který vyžadoval 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/m² 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/m² **nebo** epirubicinem v dávce 90 mg/m² každé 3 týdny 1. den 5.-8. cyklu léčebného režimu **a**
 - cyklofosfamidem v dávce 600 mg/m² každé 3 týdny 1. den 5.-8. cyklu léčebného režimu
- Po chirurgickém zákroku 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), progresse onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický zákrok, 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); 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 výskyt patologické kompletní odpovědi (pCR) a přežití bez příhody (*event-free survival*, 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 zákroku. EFS bylo definováno jako doba od randomizace do prvního výskytu kterékoli z následujících příhod: progresse onemocnění, která vylučuje definitivní chirurgický zákrok, lokální nebo vzdálená recidiva, druhá primární malignita nebo smrt z jakékoli příčiny. V předem specifikované primární analýze (n=602) studie prokázala statisticky významné zlepšení rozdílu ve výskytu pCR, výskyt pCR byl 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 analýze

studie také prokázala statisticky významné zlepšení EFS. Sekundárním parametrem hodnocení účinnosti bylo OS. V době analýzy EFS nebyly výsledky OS ještě úplné (45 % událostí požadovaných pro konečnou analýzu). Při předem specifikované průběžné analýze byl medián doby sledování u všech pacientů 37,8 měsíce (rozmezí: 2,7 - 48 měsíců). Tabulka 41 shrnuje klíčové parametry účinnosti z předem specifikovaných analýz. Kaplanova-Meierova křivka pro EFS a OS je znázorněna na obrázcích 33 a 34.

Tabulka 41: 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
Výskyt 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	123 (15,7 %)	93 (23,8 %)
24měsíční výskyt EFS (95% CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Poměr rizik (95% CI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
Hodnota p#	0,00031	
OS^p		
Počet (%) pacientů s příhodou	80 (10,2 %)	55 (14,1 %)
24měsíční výskyt OS (95% CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Poměr rizik (95% CI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

* Založeno na předem specifikované konečné analýze pCR (ve srovnání s hladinou 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

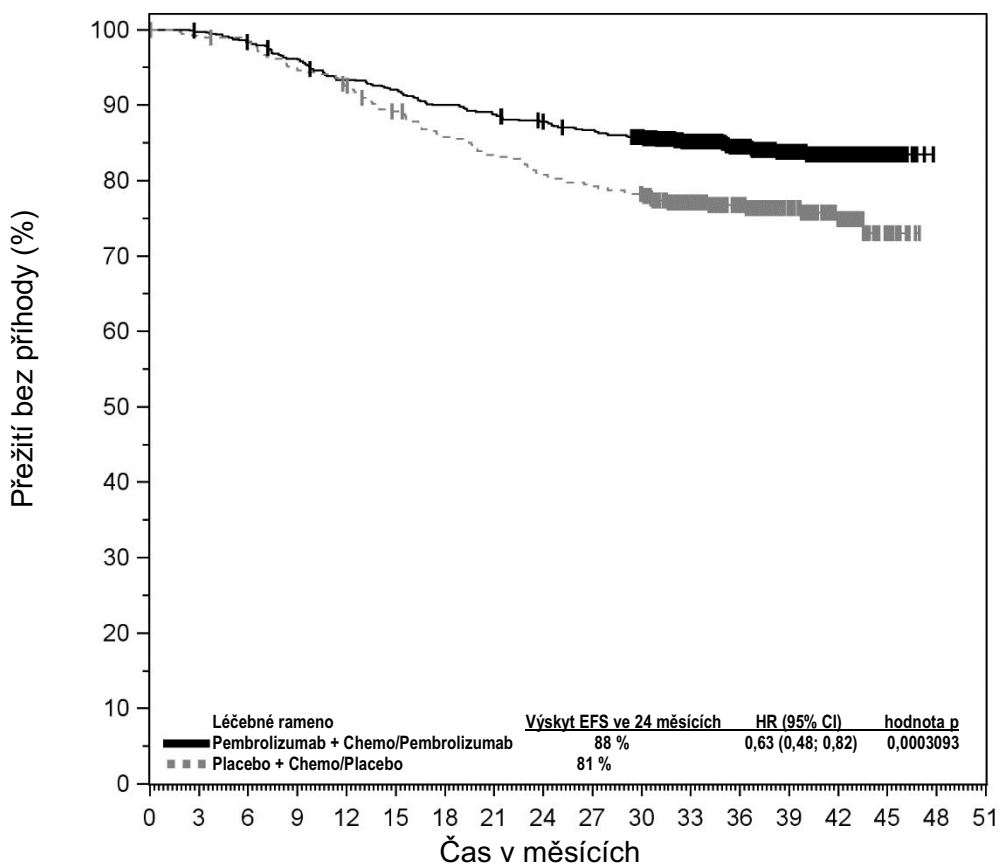
§ Založeno na předem specifikované průběžné analýze EFS (ve srovnání s hladinou významnosti 0.0052)

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

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

^p Výsledky OS v průběžné analýze nesplnily předem specifikovanou hranici účinnosti 0.00085861 pro statistickou významnost.

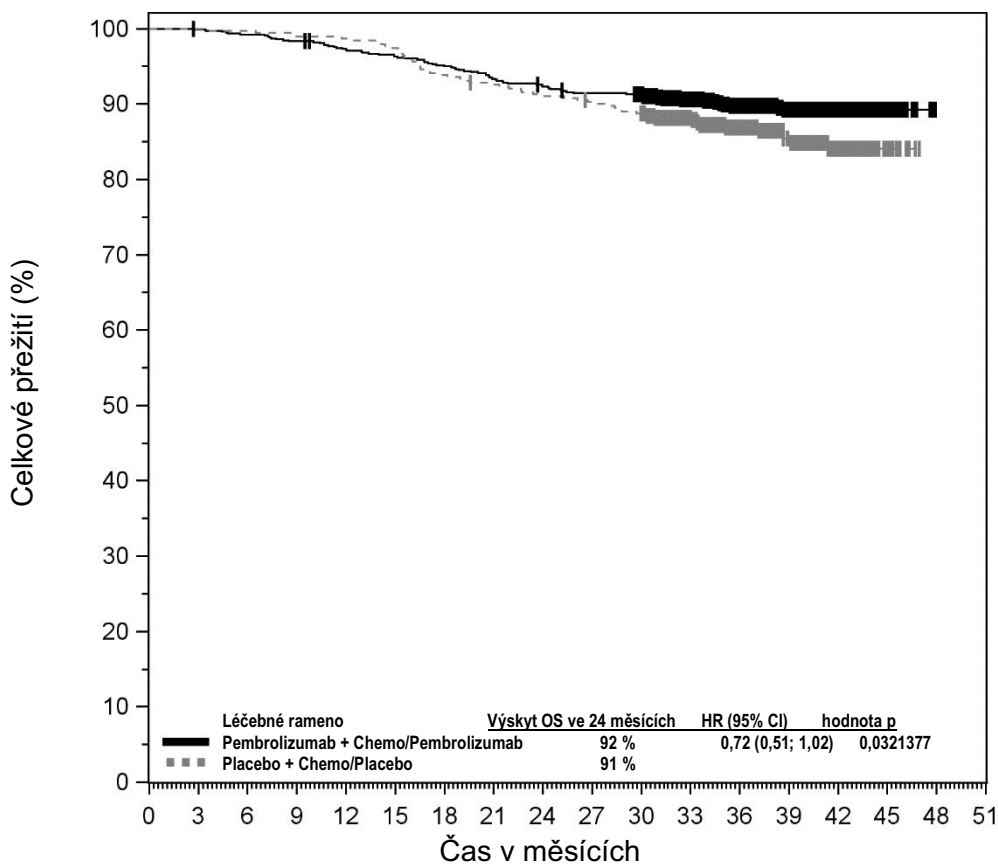
Obrázek 33: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhody podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-522 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku

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

Obrázek 34: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-522 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku

Pembrolizumab + Chemo/Pembrolizumab	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo + Chemo/Placebo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	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 \geq 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/m² 1., 8. a 15. den každých 28 dní nebo paklitaxelem v dávce 90 mg/m² 1., 8. a 15. den každých 28 dní, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m² 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/m² 1., 8. a 15. den každých 28 dní nebo paklitaxelem v dávce 90 mg/m² 1., 8. a 15. den každých

28 dní, nebo gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m² 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 zkušejícím 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 \geq 1 a 323 (38 %) s CPS \geq 10 zjištěným pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Výchozí charakteristiky 323 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS \geq 10 zahrnovaly: medián věku 53 let (rozmezí: 22 až 83); 20 % ve věku 65 let nebo starší; 100 % ženy; 69 % bělošky, 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 \geq 10 randomizovaných do léčebného ramene pembrolizumabu v kombinaci chemoterapií ve srovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií. Tabulka 42 shrnuje klíčové parametry účinnosti a obrázky 35 a 36 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 \geq 10.

Tabulka 42: 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)
Výskyt 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 kovariantou stratifikovanou dle chemoterapie ve studii (taxan vs. gemcitabin a karboplatina) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne)

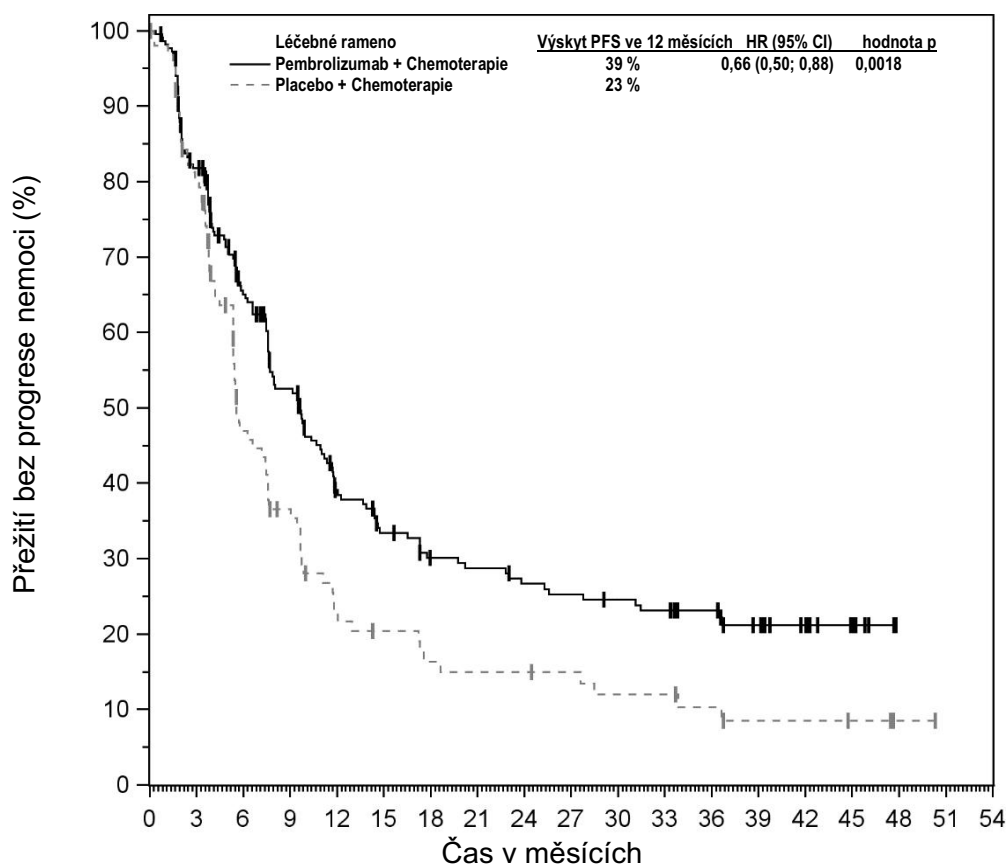
§ Nominální hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném dle chemoterapie ve studii (taxan vs. gemcitabin a karboplatina) a předchozí léčby stejnou třídou chemoterapie v neoadjuvantním režimu (ano vs. ne). V předem specifikované průběžné analýze PFS (medián doby sledování 19,2 měsíce) bylo dosaženo 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

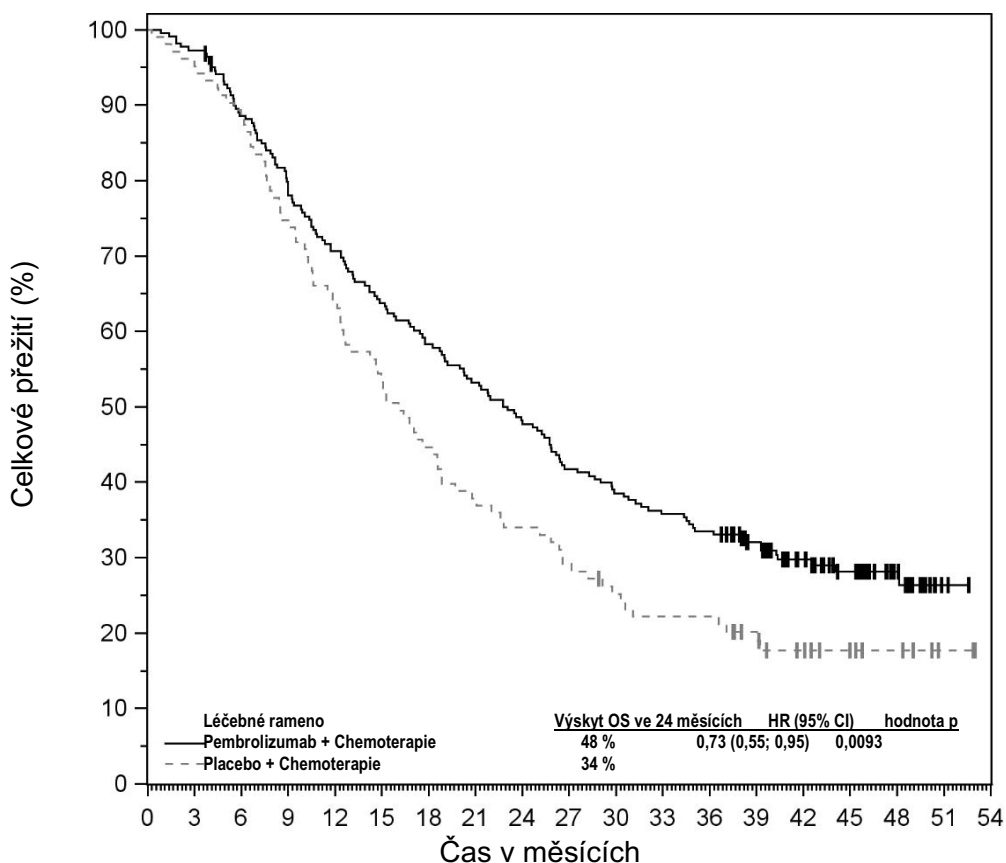
Obrázek 35: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-355 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



Počet v riziku
 Pembrolizumab + Chemoterapie
 Placebo + Chemoterapie

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

Obrázek 36: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-355 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 10)



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

Endometriální karcinom

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, aktivně 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, který vyžadoval 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 pánevního ozařování. 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/m² každé 3 týdny, nebo paklitaxelu v dávce 80 mg/m² týdně, 3 týdny léčby/1 týden pauza.

Léčba pembrolizumabem a lenvatinibem pokračovala až do progresse 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), 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 endometrioidní karcinom (60 %), serózní (26 %), světlóbněčný 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 měsíců]) byla provedena bez úpravy pro 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 43. Kaplanovy-Meierovy křivky pro konečnou analýzu OS a průběžnou analýzu PFS jsou uvedeny na obrázcích 37, respektive 38.

Tabulka 43: 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 ^b	< 0,0001	
PFS^b		
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	
Výskyt objektivní odpovědi^b		
ORR [§] % (95% CI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Úplná odpověď	7 %	3 %
Částečná odpověď	25 %	12 %
Hodnota p [¶]	< 0,0001	
Trvání odpovědi^b		
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

^b 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)

^B V předem specifikované průběžné analýze

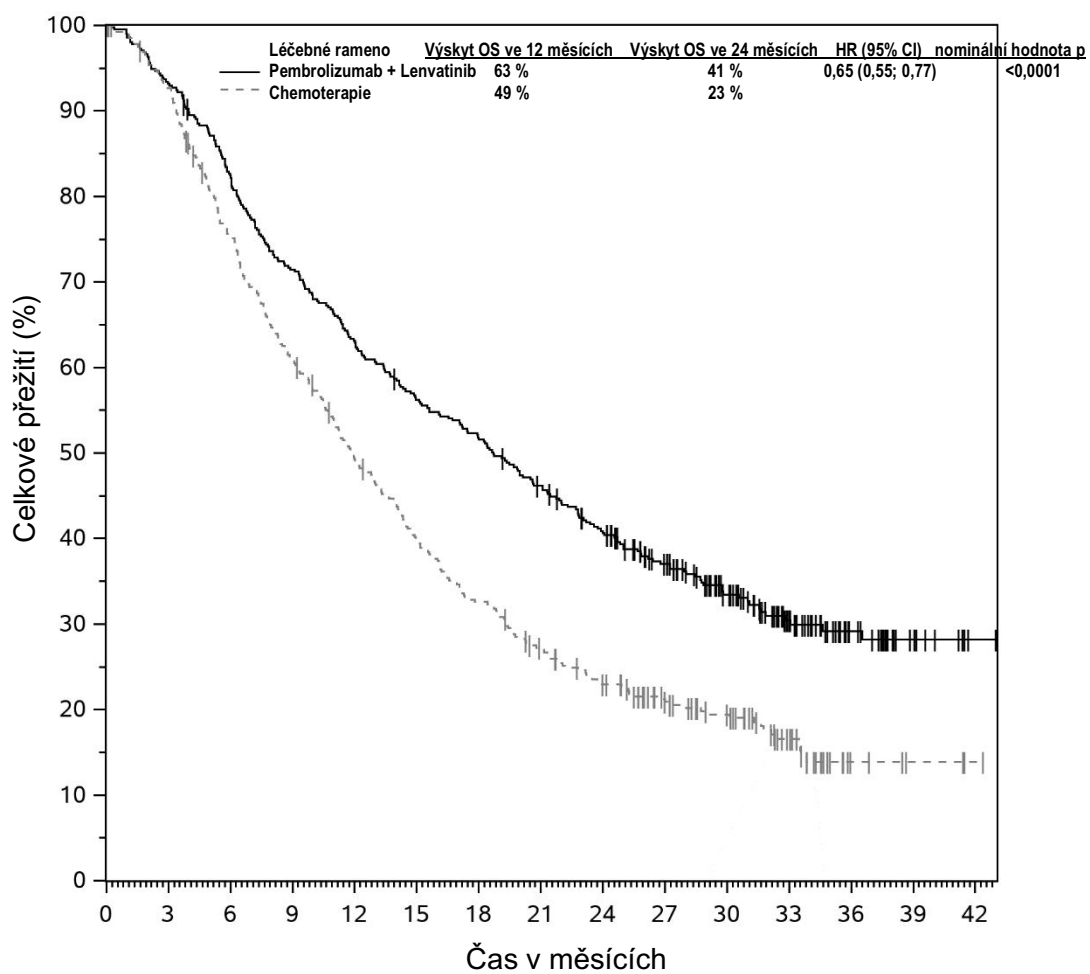
[‡] Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu

[§] 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 pánevního ozařování

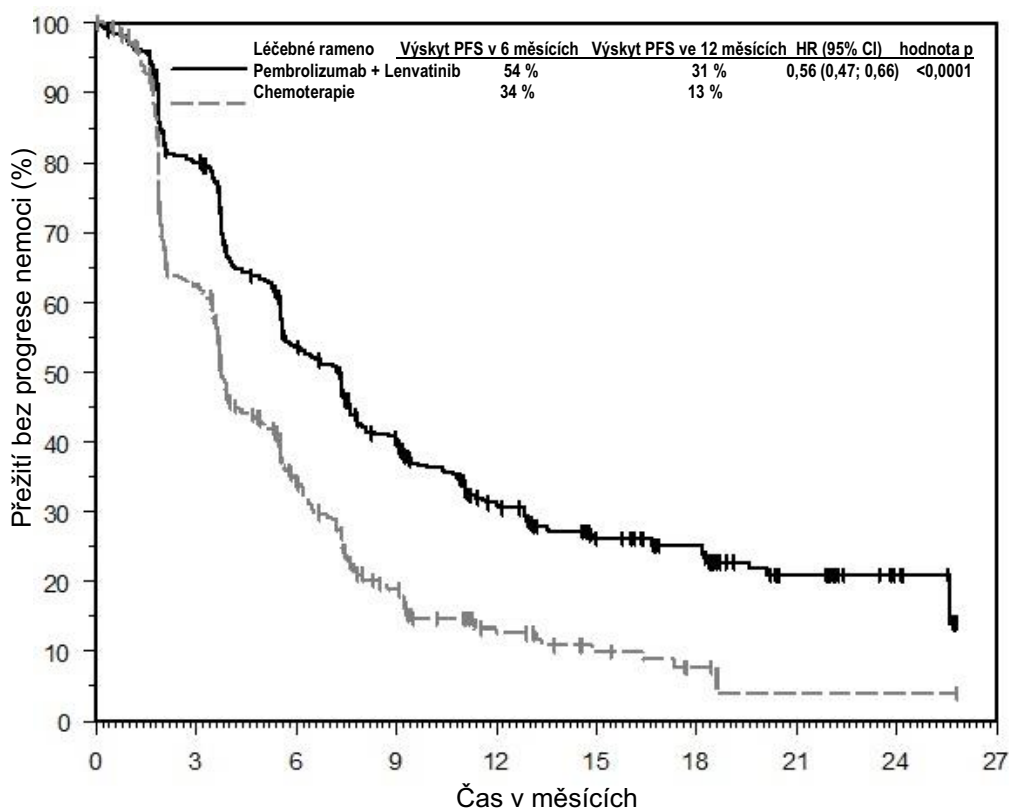
[#] Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 37: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-775 (populace všech zařazených pacientek)



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 38: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-775 (populace všech zařazených pacientek)



Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab + Lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemoterapie:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Karcinom děložního hrdla

KEYNOTE-826: Kontrolovaná studie kombinované léčby 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 vyžadovaly v průběhu 2 let systémovou terapii, nebo se zdravotním stavem, který vyžadoval imunosupresi, zařazovány nebyly. Randomizace byla stratifikována podle metastatického stavu při iniciační 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 jedné 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/m² + cisplatinu v dávce 50 mg/m²
2. paklitaxel v dávce 175 mg/m² + cisplatinu v dávce 50 mg/m² + bevacizumab v dávce 15 mg/kg
3. paklitaxel v dávce 175 mg/m² + karboplatinu AUC 5 mg/ml/min
4. paklitaxel v dávce 175 mg/m² + karboplatinu AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab v dávce 15 mg/kg

Veškeré přípravky podávané ve studii byly podávány jako intravenózní infuze. 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 progresse 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 patientek mělo 548 patientek (89 %) nádory exprimující PD-L1 s CPS ≥ 1 na základě stanovení pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Z těchto 548 zařazených patientek s nádory exprimujícími PD-L1 bylo 273 patientek randomizováno do ramene s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií bez nebo s bevacizumabem a 275 patientek bylo randomizováno do ramene s placebem v kombinaci s chemoterapií bez nebo s bevacizumabem. Výchozí charakteristiky těchto 548 patientek byly následující: medián věku 51 let (rozmezí: 22 až 82), 16 % ve věku 65 let nebo starší; 59 % bělošky, 18 % Asijky a 1 % černošky; 37 % Hispánky nebo Latino; 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 patientek 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 patientek, 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 44 shrnuje klíčové parametry účinnosti u patientek, 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 39 a 40.

Tabulka 44: 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	
Výskyt 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)

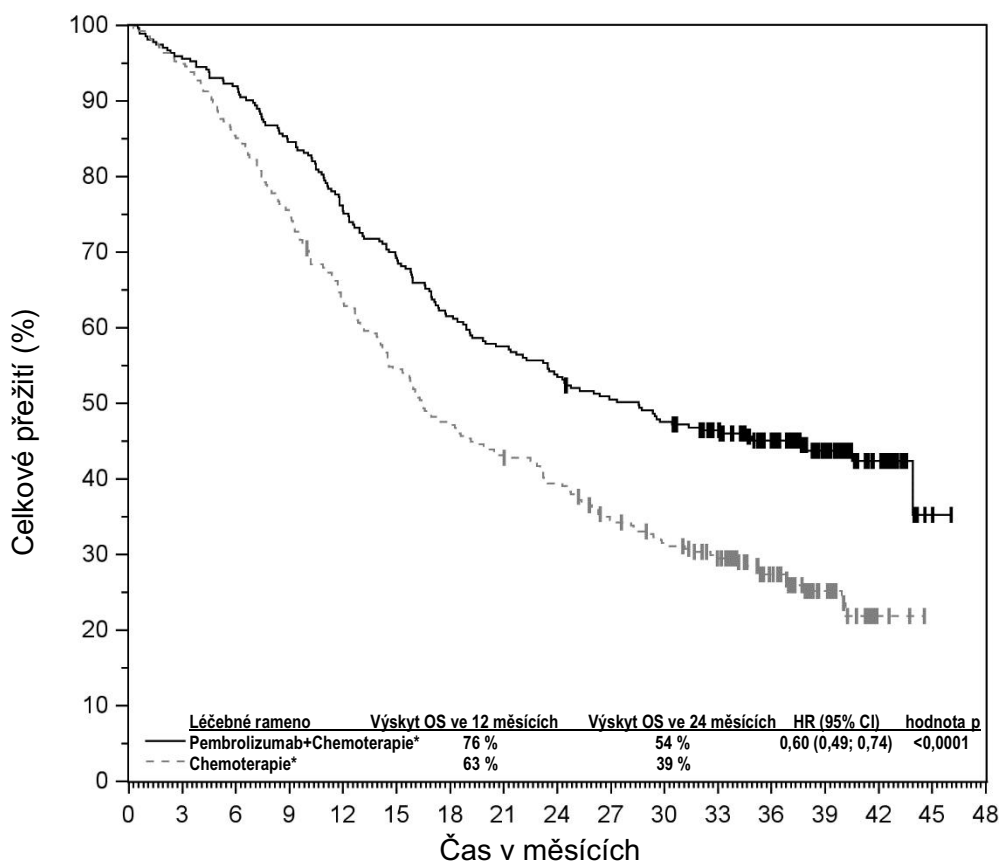
[†] Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

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

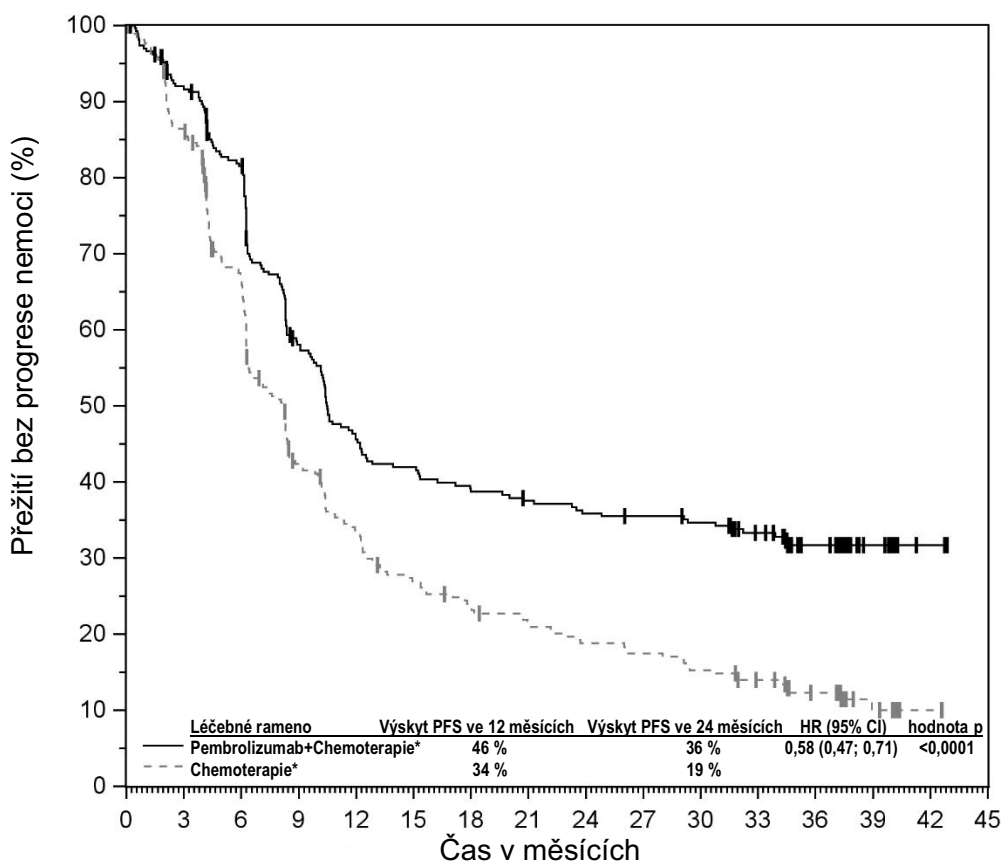


Počet v riziku

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 40: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce 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, dvojité 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, který vyžadoval imunosupresi, nebyli zařazeni.

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 (CPS ≥ 1 nebo < 1), režimu chemoterapie (5-FU plus cisplatina [FP] nebo kapecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) a zeměpisné 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/m² po dobu až 6 cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m²/den po dobu 5 dnů (FP) nebo oxaliplatinou v dávce 130 mg/m² až 6-8 cyklů

a kapecitabinem v dávce 1 000 mg/m² 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/m² po dobu až 6 cyklů a 5-FU v dávce 800 mg/m²/den po dobu 5 dnů (FP) nebo oxaliplatinou v dávce 130 mg/m² až 6-8 cyklů a kapecitabinem v dávce 1 000 mg/m² 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 progresu 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 \geq 1 zjištěným pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Výchozí charakteristiky 594 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS \geq 1 zahrnovaly: medián věku 63 let (rozmezí: 19 až 85), 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 pokročilá neresekovatelná 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 45 shrnuje klíčové parametry účinnosti ve druhé průběžné analýze pro předem specifikovanou podskupinu pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS \geq 1 a obrázky 41 a 42 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS a OS.

Tabulka 45: 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	
Výskyt 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

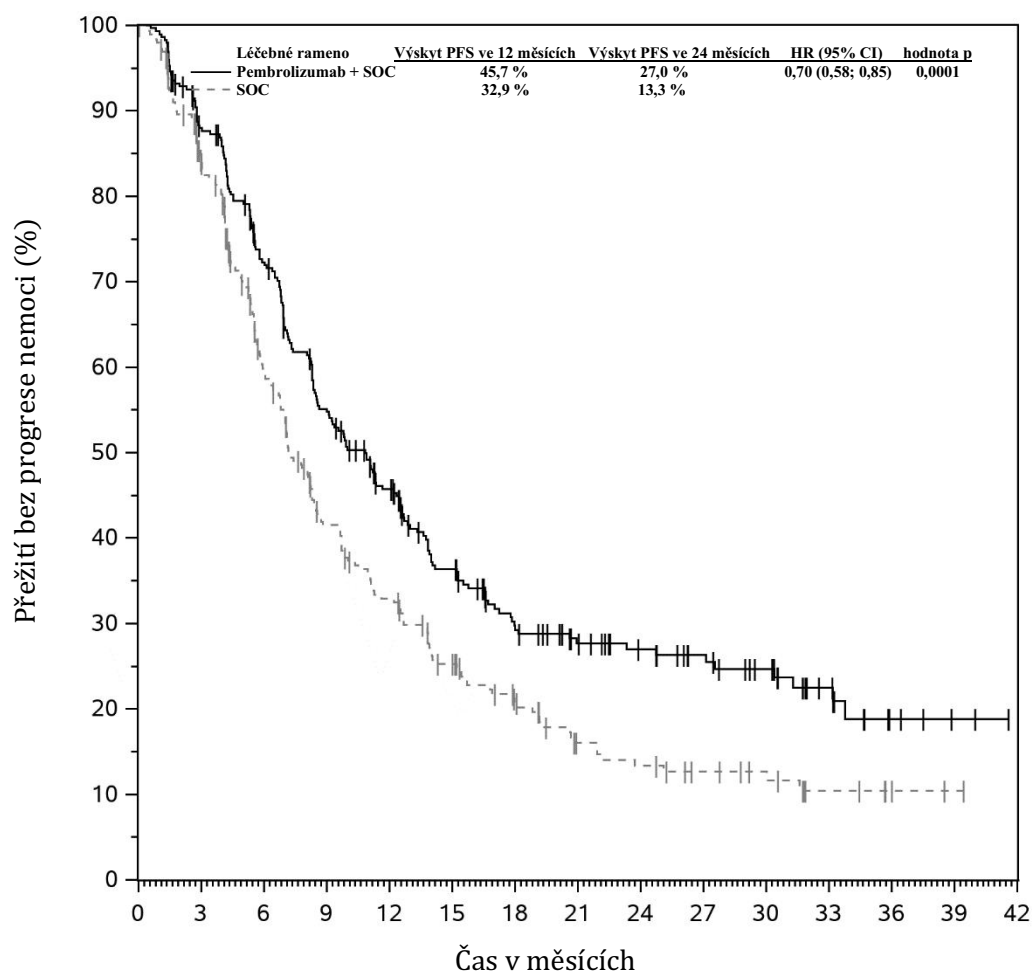
† Nominální hodnota p založena na nestratifikovaném log-rank testu; nebyl proveden žádný formální test u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1).

‡ Odpověď: Nejlepší objektivní odpověď jako potvrzená úplná 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).

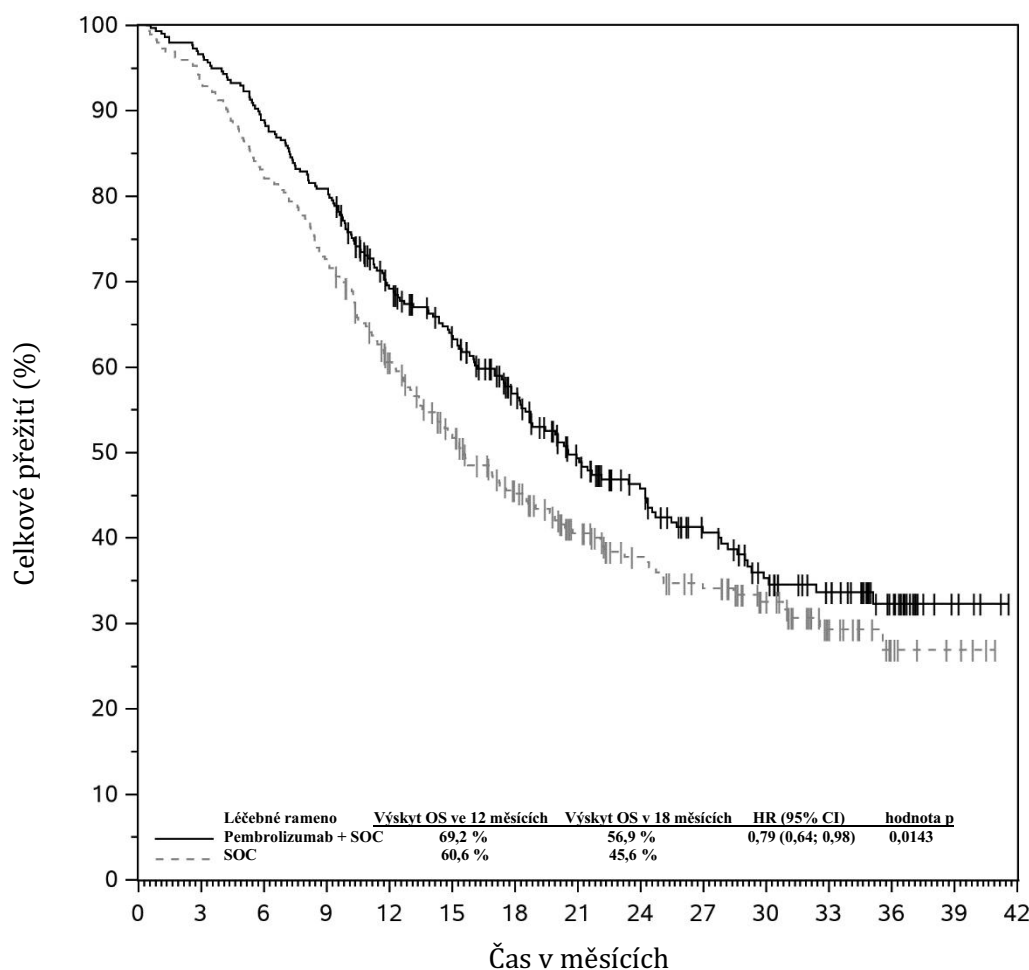
¶ Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu

Obrázek 41: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-811 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 1)



Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
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 42: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-811 u pacientů s PD-L1 expresí (CPS ≥ 1)



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

KEYNOTE-859: 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, který vyžadoval 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 oxaliplatin [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/m² a 5-FU v dávce 800 mg/m²/den po dobu 5 dnů (FP) nebo oxaliplatina v dávce 130 mg/m² a kapecitabin v dávce 1 000 mg/m² 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/m² a 5-FU v dávce 800 mg/m²/den po dobu 5 dnů (FP) nebo oxaliplatina v dávce 130 mg/m² a kapecitabin v dávce 1 000 mg/m² 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 progresse 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 \geq 1 zjištěným pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Výchozí charakteristiky 1 235 pacientů s nádorovou expresí PD-L1 s CPS \geq 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 46 shrnuje klíčové parametry účinnosti pro předem specifikovanou podskupinu pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS \geq 1, a obrázky 43 a 44 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS.

Tabulka 46: 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	
Výskyt 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

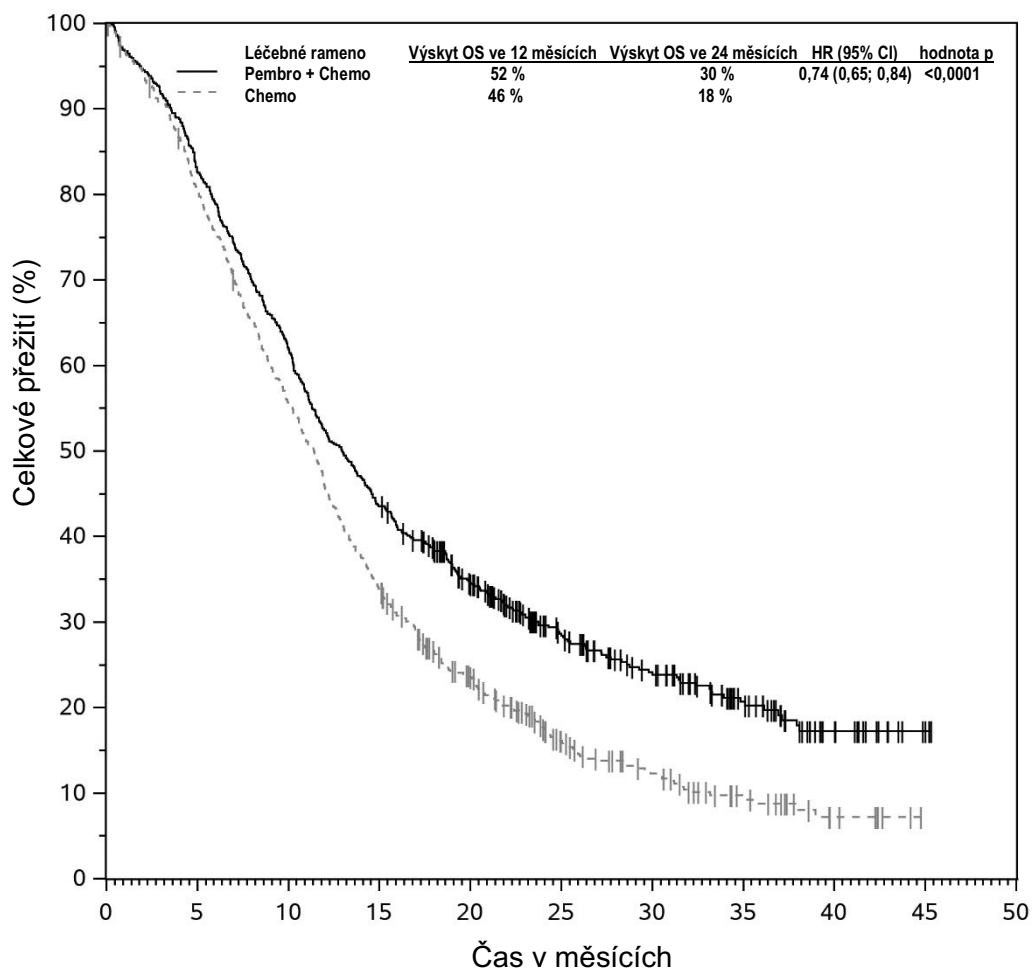
† Založeno na stratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik

‡ Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu

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

¶ Jednostranná hodnota p založená na stratifikované Miettinenově a Nurminenově metodě

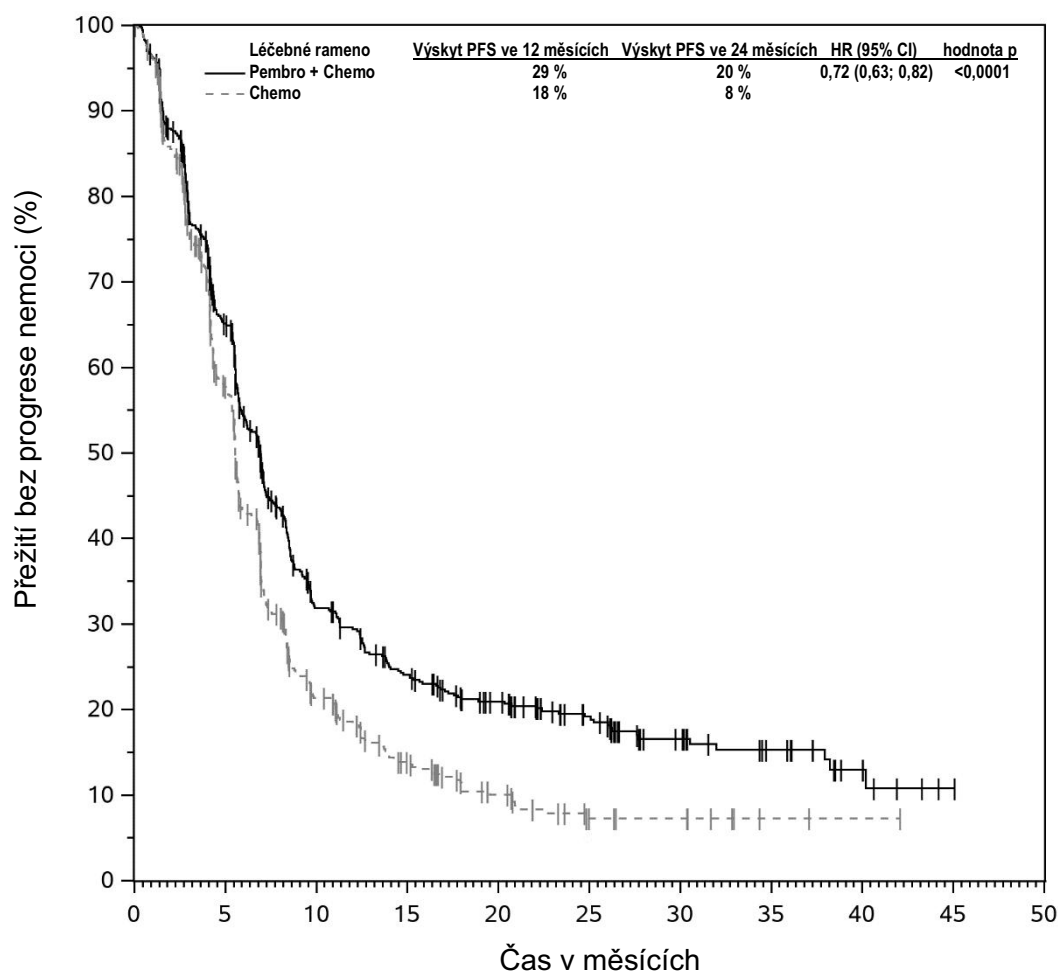
Obrázek 43: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-859 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku
 Pembro + Chemo
 Chemo

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

Obrázek 44: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-859 u pacientů s expresí PD-L1 (CPS ≥ 1)



Počet v riziku	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro + Chemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Chemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

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 47).

Tabulka 47: 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 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, dvojité 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 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo přímý bilirubin $\leq \text{ULN}$ pro účastníky s hladinami celkového bilirubinu $> 1,5 \times \text{ULN}$) 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, který vyžadoval 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/m² a cisplatina v dávce 25 mg/m² 1. a 8. den každé 3 týdny
- Placebo 1. den plus gemcitabin v dávce 1 000 mg/m² a cisplatina v dávce 25 mg/m² 1. a 8. den každé 3 týdny

Veškerá studijní medikace byla podávána intravenózní infuzí. Léčba pokračovala až do nepříjemné toxicity nebo progresse onemocnění. U pembrolizumabu léčba pokračovala maximálně po dobu 35 cyklů, nebo přibližně 24 měsíců. U cisplatinu 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 48 shrnuje klíčové parametry hodnocení účinnosti a obrázky 45 a 46 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 48: 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	
Výskyt 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 p ^α	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

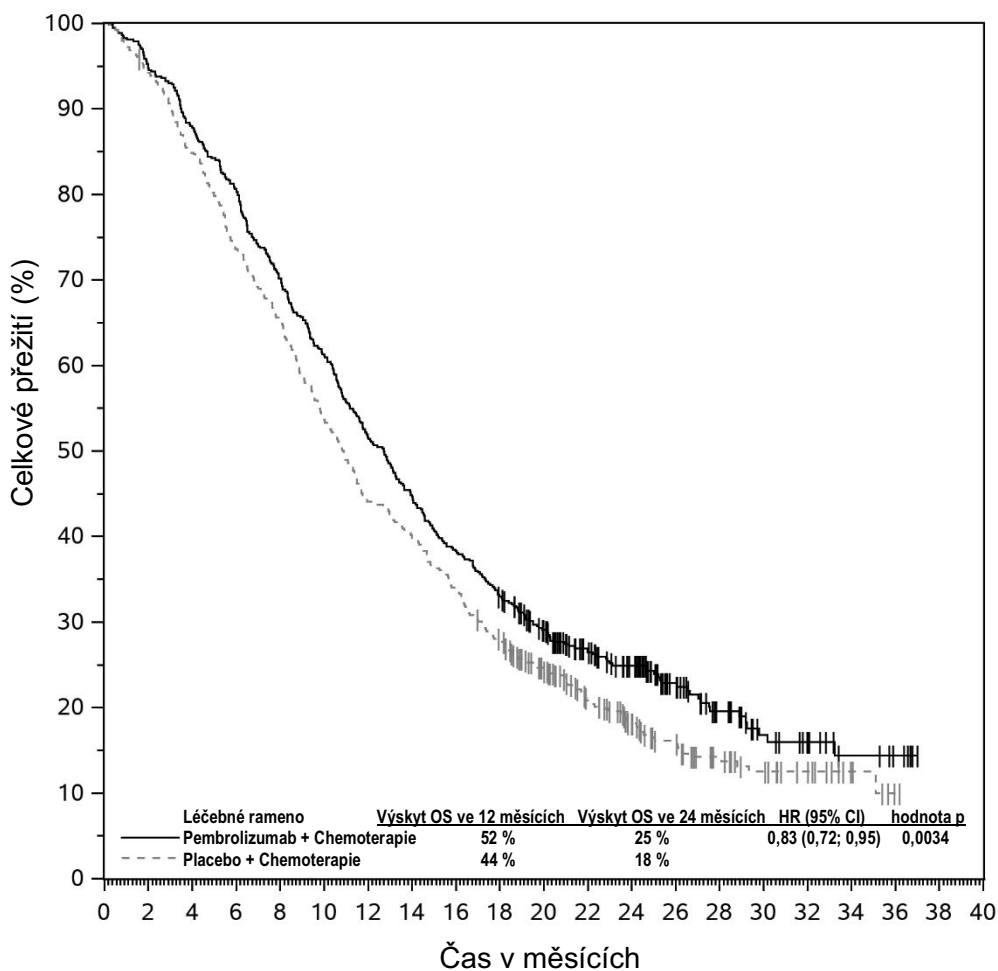
‡ Jednostranná hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu. Výsledek PFS nesplnil předem specifikovanou jednostrannou hladinu významnosti 0,0125

α Jednostranná hodnota p založená na stratifikované Miettinenově a Nurminenově analýze. 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

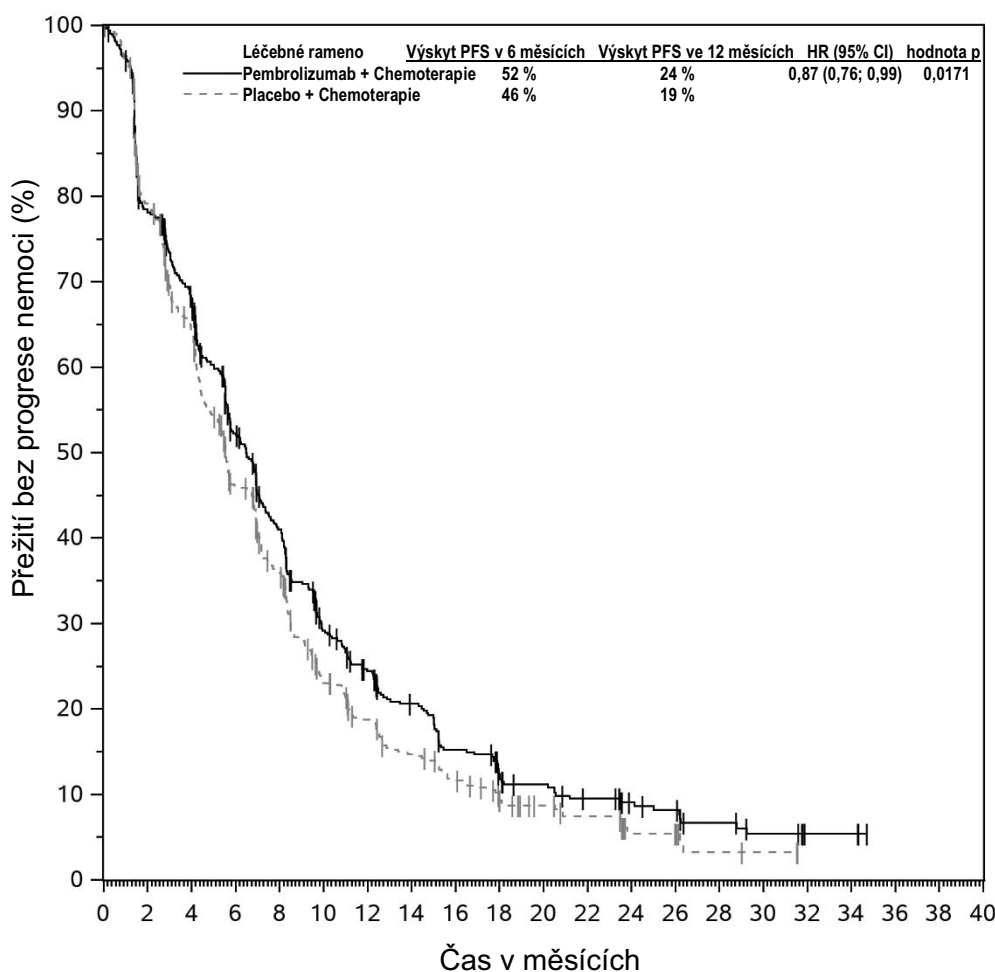
Obrázek 45: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-966 (populace všech zařazených pacientů)



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 46: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce nemoci podle léčebného ramene ve studii KEYNOTE-966 (populace všech zařazených pacientů)



Počet v riziku	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
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

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 podáván 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.

Pediatriká populace

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 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 2 993 pacientů s metastazujícím nebo neresekovatelným melanomem, NSCLC nebo karcinomem, kteří dostávali dávky v rozmezí: 1 až 10 mg/kg bw každé 2 týdny, 2 až 10 mg/kg bw každé 3 týdny nebo 200 mg každé 3 týdny.

Absorpce

Pembrolizumab se podává intravenózní cestou, a proto je okamžitě a zcela biologicky dostupný.

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 nescifickými 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 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 rovnovážných koncentrací (C_{min}) 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 ($AUC_{0-3 \text{ týdny}}$) 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 podávání pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny pacientům s cHL byl pozorován medián C_{min} 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 nejsou tyto rozdíly klinicky významné.

Zvláštní populace

V analýzách populační farmakokinetiky byly hodnoceny vlivy různých proměnných na farmakokinetiku pembrolizumabu. Následující faktory neměly 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 buď fixní dávky nebo dávkování založeného na tělesné hmotnosti k dosažení odpovídající a podobné kontroly expozice. Expozice pembrolizumabu u pediatrické populace (≥ 3 roky až 17 let) při dávkování podle tělesné hmotnosti 2 mg/kg bw každé 3 týdny byly srovnatelné s koncentracemi u dospělých při stejné dávce.

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

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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
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 s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Po přípravě infuze

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Naředěný roztok nesmí být zmražen. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku KEYTRUDA po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce musíte nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Ohledně podmínek uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml koncentráту v 10ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s potaženou šedou chlorobutylovou nebo bromobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem tmavomodré barvy obsahující 100 mg pembrolizumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava a podání infuze

- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Injekční lahvičku ekvilibrujte na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší).
- Před naředěním může být injekční lahvička s tekutinou mimo chladničku (teplota 25 °C nebo nižší) na dobu až 24 hodin.
- Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu částic a změně barvy. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Injekční lahvičku zlikvidujte, pokud v ní jsou viditelné částice.
- Odeberte požadovaný objem až 4 ml (100 mg) koncentrátu a přeneste jej do intravenózního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), čímž připravíte naředěný roztok o konečné koncentraci v rozmezí od 1 do 10 mg/ml. Injekční lahvička obsahuje ještě navíc 0,25 ml (celkový obsah v jedné injekční lahvičce 4,25 ml), aby bylo zajištěno získání 4 ml koncentrátu. Naředěný roztok promíchejte mírným obracením.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Naředěný roztok nesmí být zmražen. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku KEYTRUDA po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce musíte nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. V naředěném roztoku mohou být viditelné průhledné až bílé proteinové částice. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 30 minut za použití

sterilního, nepyrogenního in-line nebo add-on filtru málo vázajícího proteiny o velikosti pórů 0,2 až 5 µm.

- Stejnou infuzní hadičkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- 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/1/15/1024/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
Spojené státy americké

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

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

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
Spojené státy americké

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku KEYTRUDA na trh musí držitel rozhodnutí o registraci v každém členském státě odsouhlasit obsah a formát edukačního programu, včetně komunikačních medií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu s národní kompetentní autoritou.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí pacientů a/nebo jejich ošetřovatelů o projevech a příznacích relevantních pro časně rozpoznání/identifikaci možných imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek KEYTRUDA uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/ošetřovatelé, u kterých se dá předpokládat, že budou přípravek KEYTRUDA předepisovat a používat, mají přístup k/obdrží edukační materiál pro pacienta.

Edukační materiál pro pacienta musí obsahovat:

- Kartu pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové body:

- Popis hlavních projevů a příznaků imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a upozornění na to, že při jejich výskytu má být ihned informován ošetřující lékař.
- Skutečnost, že je důležité, aby se žádné příznaky nepokoušeli léčit bez předchozí porady se svým lékařem.
- Skutečnost, že je důležité mít vždy u sebe Kartu pacienta a ukazovat ji při všech návštěvách jiných lékařů, než je ošetřující lékař, který přípravek předepsal (např. na pohotovosti).

Karta pacientovi připomíná klíčové příznaky, které je třeba lékaři/zdravotní sestře ihned hlásit. Rovněž obsahuje kolonky k zapisování kontaktů na lékaře a upozornění dalším lékařům, že je pacient léčen přípravkem KEYTRUDA.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
1. Poregistrační studie účinnosti (PAES): držitel rozhodnutí o registraci musí předložit závěrečnou zprávu ke studii P204: Randomizované, otevřené klinické hodnocení fáze III porovnávající pembrolizumab s brentuximab vedotinem u subjektů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem – závěrečná zpráva ke studii.	4Q 2025
2. Je nutno dále zkoumat hodnoty biomarkerů k predikci účinnosti pembrolizumabu, zvláště: Imunohistochemicky je nutno prošetřit i další biomarkery, než je stav exprese PD-L1 (např. PD-L2, RNA signatura, atd.), které jsou prediktivní ohledně účinnosti pembrolizumabu, spolu s dalšími informacemi týkajícími se vzoru exprese PD-L1 získaného v probíhající studii resekovaného adjuvantního melanomu stadia II (KN716): <ul style="list-style-type: none"> • Genové analýzy využívající plné exomové sekvenování a/nebo RNA (např. genová signatura RNA získaná pomocí technologie firmy Nanostring) • imunohistochemické barvení PD-L2 • údaje o RNA a proteomovém sérovém profilu 	4Q 2024
3. Poregistrační studie účinnosti (PAES): držitel rozhodnutí o registraci musí předložit závěrečnou zprávu RFS/DMFS a OS data ke studii KN054: Klinická hodnocení pembrolizumabu (MK-3475) fáze III u subjektů s úplnou resekci vysoce rizikového melanomu stadia III – závěrečná zpráva ze studie.	4Q 2027
4. Poregistrační studie účinnosti (PAES): držitel rozhodnutí o registraci musí předložit výsledky včetně údajů pro ORR z kohort K a L studie KEYNOTE-158, studie fáze II hodnotící pembrolizumab (MK-3475) u dříve léčených pacientů s pokročilými solidními nádory, za účelem další charakterizace účinnosti přípravku Keytruda u pacientů s MSI-H/dMMR karcinomem žaludku, žlučových cest a tenkého střeva.	1Q 2025
5. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro další charakterizaci účinnosti pembrolizumabu jako adjuvantní léčby dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB nebo IIC držitel rozhodnutí o registraci musí předložit podle protokolu specifikovanou průběžnou analýzu OS ze studie KN716: Klinické hodnocení pembrolizumabu (MK-3475) fáze III u subjektů s úplnou resekci vysoce rizikového melanomu stadia II – zpráva z klinické studie	4Q 2028
6. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro další charakterizaci účinnosti přípravku Keytruda jako adjuvantní léčby dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří jsou vystaveni vysokému riziku recidivy, držitel rozhodnutí o registraci musí předložit výsledky konečné analýzy OS ze studie KEYNOTE-091. Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit aktualizované údaje o léčbě po progresi, a zejména o vlivu a aktivitě anti-PD(L)1 u pacientů dříve léčených adjuvantním pembrolizumabem – závěrečná zpráva ze studie	3Q 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 100 mg pembrolizumabu. Jeden ml koncentráту obsahuje 25 mg pembrolizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

Naředěný roztok lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 96 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1024/002 (1 injekční lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok pembrolizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste si v průběhu léčby u sebe uschovali Kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek KEYTRUDA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KEYTRUDA podán
3. Jak se přípravek KEYTRUDA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KEYTRUDA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek KEYTRUDA a k čemu se používá

Přípravek KEYTRUDA obsahuje léčivou látku pembrolizumab, což je monoklonální protilátka. Přípravek KEYTRUDA svým působením pomáhá imunitnímu systému bojovat s rakovinou.

Přípravek KEYTRUDA se používá u dospělých k léčbě:

- druhu rakoviny kůže nazývaného melanom
- druhu rakoviny plic nazývaného nemalobuněčný karcinom plic
- druhu rakoviny nazývaného klasický Hodgkinův lymfom
- druhu rakoviny nazývaného rakovina močového měchýře (uroteliální karcinom)
- druhu rakoviny hlavy a krku nazývaného skvamózní karcinom hlavy a krku
- druhu rakoviny ledvin nazývaného renální karcinom
- druhu rakoviny, u kterého je stanovena vysoká mikrosatelitová nestabilita (MSI-H) nebo deficit systému opravy chybného párování bází (dMMR), v tlustém střevě nebo konečniku (nazývaného kolorektální karcinom), děloze (nazývaného endometriální karcinom), žaludku (nazývaného karcinom žaludku), tenkém střevě (nazývaného karcinom tenkého střeva) nebo žlučovodech nebo žlučniku (nazývaného karcinom žlučových cest)
- druhu rakoviny nazývaného karcinom jícnu
- druhu rakoviny prsu nazývaného triple-negativní karcinom prsu
- druhu rakoviny dělohy nazývaného endometriální karcinom
- druhu rakoviny nazývaného karcinom děložního hrdla
- druhu rakoviny žaludku nazývaného adenokarcinom žaludku nebo adenokarcinom gastroezofageální junkce
- druhu rakoviny žlučvodů nebo žlučniku nazývaného karcinom žlučových cest

Přípravek KEYTRUDA se používá u dětí a dospívajících:

- ve věku od 3 let k léčbě druhu rakoviny nazývaného klasický Hodgkinův lymfom
- ve věku od 12 let k léčbě druhu rakoviny nazývaného melanom.

Přípravek KEYTRUDA se podává tehdy, kdy se rakovina rozšířila nebo ji nelze odstranit chirurgicky.

Přípravek KEYTRUDA se podává po chirurgickém odstranění melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic nebo renálního karcinomu, aby se zabránilo návratu rakoviny (adjuvantní léčba).

Přípravek KEYTRUDA se podává před operací (neoadjuvantní terapie) k léčbě triple-negativního karcinomu prsu a následně se pokračuje v podávání přípravku KEYTRUDA po operaci (adjuvantní terapie), aby se zabránilo návratu rakoviny.

Přípravek KEYTRUDA lze podávat v kombinaci s jinými léky proti rakovině. Je důležité, abyste si rovněž přečetl(a) příbalové informace k těmto jiným lékům. Máte-li k těmto přípravkům nějaké otázky, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KEYTRUDA podán

Přípravek KEYTRUDA Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na pembrolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Obsah balení a další informace“). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku KEYTRUDA se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Předtím, než Vám bude přípravek KEYTRUDA podán, svého lékaře informujte, pokud:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky)
- máte zápal plic nebo zánět plicní tkáně (nazývá se pneumonitida)
- Vám byl dříve podáván ipilimumab, jiný přípravek k léčbě melanomu, a měl(a) jste kvůli tomuto přípravku závažné nežádoucí účinky
- jste měl(a) alergickou reakci na jinou léčbu monoklonálními protilátkami
- máte nebo jste měl(a) chronickou virovou infekci jater, zahrnující hepatitidu (žloutenku) typu B (HBV) nebo hepatitidu C (HCV)
- máte infekci HIV (virus lidské imunodeficiency) nebo AIDS (syndrom získané imunodeficiency)
- máte poškození jater
- máte poškození ledvin
- jste prodělal(a) transplantaci pevného orgánu nebo transplantaci kostní dřeně s využitím dárcovských kmenových buněk (alogenní)

Je-li Vám podáván přípravek KEYTRUDA, můžete mít některé závažné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky mohou někdy být život ohrožující a mohou vést k úmrtí. Mohou se objevit kdykoli v průběhu léčby nebo po skončení léčby. Ve stejnou dobu Vás může postihnout více nežádoucích účinků.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících stavů, ihned kontaktujte nebo navštivte svého lékaře. Lékař Vám může dát jiné léky, aby zabránil závažnějším komplikacím a omezil Vaše příznaky. Váš lékař může další dávku přípravku KEYTRUDA vysadit nebo Vaši léčbu přípravkem KEYTRUDA ukončit.

- zánět plic, což může zahrnovat dušnost, bolest na hrudi nebo kašel
- zánět střev, což může zahrnovat průjem nebo častější vyprazdňování střev, než je obvyklé, tmavou, dehtovitou, lepkavou stolicí nebo stolicí s krví nebo hlenem, silnou bolest břicha nebo citlivost, pocit na zvracení, zvracení
- zánět jater, což může zahrnovat pocit na zvracení nebo zvracení, menší chuť k jídlu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo bělma očí, tmavou moč nebo krvácení nebo snadnější tvorbu modřin, než je obvyklé
- zánět ledvin, což může zahrnovat změny množství nebo barvy moči
- zánět hormonálních žláz (zvláště štítné žlázy, podvěsku mozkového a nadledvin), což může zahrnovat rychlý tep srdce, snížení tělesné hmotnosti, zvýšené pocení, zvýšení tělesné

- hmotnosti, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, hlubší hlas, bolesti svalů, závrať nebo mdloby, bolest hlavy, která nemizí nebo neobvyklou bolest hlavy
- cukrovka typu 1, včetně diabetické ketoacidózy („okyselení“ krve v důsledku diabetu), příznaky mohou zahrnovat silnější pocit hladu nebo žízně než obvykle, častější potřebu močení nebo snížení tělesné hmotnosti, pocit únavy nebo nevolnosti, bolest břicha, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost, sladký zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu
- zánět očí, což může zahrnovat změny vidění
- zánět svalů, což může zahrnovat svalovou bolest nebo slabost
- zánět srdečního svalu, což může zahrnovat dušnost, nepravidelný tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi
- zánět slinivky břišní, což může zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zánět kůže, což může zahrnovat vyrážku, svědění, puchýře na kůži, olupování kůže nebo boláky na kůži a/nebo vředy v ústech nebo sliznici nosu, hrdla nebo v oblasti zevních pohlavních orgánů
- imunitní onemocnění, které může ovlivnit plíce, kůži, oči a/nebo lymfatické (mízní) uzliny (sarkoidóza)
- zánět mozku, který se může projevovat jako zmatenost, horečka, problémy s pamětí nebo epileptické záchvaty (encefalitida)
- bolest, necitlivost, mravenčení nebo slabost v pažích nebo nohách; problémy s močovým měchýřem nebo střevní problémy, včetně častější potřeby močit, úniku moči (inkontinence), potíží s močením a zácpy (myelitida)
- zánět a zjizvení žlučodů, které mohou zahrnovat bolest v pravé horní části břicha, otok jater nebo sleziny, únavu, svědění nebo zežloutnutí kůže nebo bělma očí (sklerozující cholangitida)
- zánět žaludku (gastritida)
- snížená funkce příštítných tělísek, která může zahrnovat svalové křeče, únavu a slabost (hypoparatyreóza)
- infuzní reakce, což může zahrnovat dušnost, svědění nebo vyrážku, závrať nebo horečku

Komplikace u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně s využitím dárcovských kmenových buněk (alogenní) včetně reakce štěpu proti hostiteli (anglická zkratka je GVHD). Tyto komplikace mohou být závažné a mohou vést k úmrtí. Mohou se objevit, pokud jste tento typ transplantace již v minulosti podstoupil(a), nebo budete podstupovat. Lékař Vás bude kontrolovat ohledně známek a příznaků, které mohou zahrnovat kožní vyrážku, zánět jater, bolest břicha nebo průjem.

Děti a dospívající

Přípravek KEYTRUDA se nemá používat u dětí ve věku do 18 let, s výjimkou dětí:

- ve věku od 3 let s klasickým Hodgkinovým lymfomem
- ve věku od 12 let s melanomem.

Další léčivé přípravky a přípravek KEYTRUDA

Informujte svého lékaře

- pokud užíváte jiné přípravky, které oslabují imunitní systém. Příklady takových léků mohou zahrnovat kortikosteroidy, jako je prednison. Tyto léky mohou zasahovat do účinku přípravku KEYTRUDA. Nicméně pokud jste léčen(a) přípravkem KEYTRUDA, může Vám lékař podat kortikosteroidy ke snížení nežádoucích účinků, které může vyvolat přípravek KEYTRUDA. Kortikosteroidy Vám také mohou být podány před léčbou přípravkem KEYTRUDA v kombinaci s chemoterapií jako prevence a/nebo léčba pocitu na zvracení, zvracení a dalších nežádoucích účinků vyvolávaných chemoterapií.
- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, přípravek KEYTRUDA nesmíte používat, není-li to lékařem výslovně doporučeno.

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře.
- Přípravek KEYTRUDA může nenarozené dítě poškodit nebo usmrtit.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem KEYTRUDA a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat odpovídající antikoncepci.

Kojení

- Pokud kojíte, informujte svého lékaře.
- Během používání přípravku KEYTRUDA nekojte.
- Není známo, zda přípravek KEYTRUDA prostupuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek KEYTRUDA má malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pocity závratě, únavy nebo slabosti patří mezi možné nežádoucí účinky přípravku KEYTRUDA. Poté, co Vám byl podán přípravek KEYTRUDA, neříďte ani neobsluhujte stroje, ledaže byste si byl(a) jistý(á), že se cítíte dobře.

3. Jak se přípravek KEYTRUDA podává

Přípravek KEYTRUDA Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

- Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů.
- Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dětí a dospívajících ve věku od 3 let výše s klasickým Hodgkinovým lymfomem a u dospívajících ve věku od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny.
- Lékař Vám bude podávat přípravek KEYTRUDA infuzí do žíly (intravenózně) po dobu asi 30 minut.
- O tom, kolik léčebných cyklů budete potřebovat, rozhodne Váš lékař.

Jestliže se nedostavíte na podání přípravku KEYTRUDA

- Ihned zavolejte svému lékaři, abyste si dohodl(a) jiný termín.
- Je velmi důležité, abyste dávku tohoto přípravku nevynechal(a).

Jestliže ukončíte léčbu přípravkem KEYTRUDA

Ukončení léčby může zastavit účinek tohoto přípravku. Léčbu přípravkem KEYTRUDA neukončujte, pokud jste to se svým lékařem neprobral(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

Tyto informace naleznete také v Kartě pacienta, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste tuto Kartu pacienta měl(a) při sobě a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo ošetřující osobě.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby přípravkem KEYTRUDA můžete mít závažné nežádoucí účinky. Viz bod 2.

Po podání pembrolizumabu samotného byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- pokles počtu červených krvinek
- snížená činnost štítné žlázy

- menší pocit hladu
- bolest hlavy
- dušnost; kašel
- průjem; bolest břicha; pocit na zvracení; zvracení; zácpa
- svědění; kožní vyrážka
- bolest ve svalech a kostech; bolest kloubů
- pocit únavy; neobvyklá únava nebo slabost; otok; horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- infekce plic
- pokles počtu krevních destiček (snadnější tvorba modřin nebo krvácení); pokles počtu bílých krvinek (neutrofilů, lymfocytů)
- reakce související s infuzí přípravku
- zvýšená činnost štítné žlázy; návaly horka
- snížená hladina sodíku, draslíku nebo vápníku v krvi
- potíže se spánkem
- závrať; zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo pálení rukou a nohou; nedostatek energie; změna ve vnímání chuti
- suché oči
- abnormální srdeční rytmus
- vysoký krevní tlak
- zánět plic
- zánět střev; sucho v ústech
- zánět jater
- červená, vystouplá vyrážka, někdy s puchýři; zánět kůže; skvrny na kůži s odbarvením; suchá, svědivá kůže; vypadávání vlasů; kožní problémy podobné akné
- bolest, pobolívání nebo citlivost svalů; bolest rukou nebo nohou; bolest kloubů s otokem
- příznaky podobné chřipce; zimnice
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi; zvýšení hladiny vápníku v krvi; abnormální testy funkce ledvin

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- snížení počtu bílých krvinek (leukocyty); zánětlivá reakce proti krevním destičkám; zvýšení počtu bílých krvinek (eozinofily)
- imunitní onemocnění, které může postihnout plíce, kůži, oči a/nebo lymfatické (mízní) uzliny (sarkoidóza)
- snížená tvorba hormonů produkovaných nadledvinami; zánět hypofýzy (podvěsku mozkového), žlázy, která je umístěna ve spodní části mozku; zánět štítné žlázy
- cukrovka (diabetes mellitus) typu 1, včetně diabetické ketoacidózy
- stav, ve kterém svaly oslabí a snadno se unaví; epileptické záchvaty
- zánět očí; bolest oka, podráždění, svědění nebo začervenání; nepříjemná citlivost na světlo; vidění skvrn
- zánět srdečního svalu, který se může projevat jako dušnost, nepravidelný tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi; nahromadění tekutiny v osrdečnickovém vaku; zánět osrdečnicku (obal srdce)
- zánět slinivky břišní; zánět žaludku; vřed, který vznikne na vnitřní výstelce žaludku nebo horní části tenkého střeva
- zesílené, někdy šupinaté kožní výrůstky; malé kožní boule, bulky nebo boláky; změna barvy vlasů
- zánět pochvy, která obklopuje šlachy
- zánět ledvin
- zvýšená hladina amylázy, enzymu, který štěpí škrob

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- stav nazývaný hemofagocytující lymfohistiocytóza, při kterém imunitní systém tvoří příliš mnoho buněk bojujících proti infekci nazývaných histiocyty a lymfocyty, což může vést k různým příznakům; zánětlivá reakce proti červeným krvinkám; pocit slabosti, závrať, dušnost nebo bledá kůže (příznaky nízkého počtu červenýchrvinek, pravděpodobně kvůli druhu anémie nazývané čistá aplazie červenýchrvinek)
- snížená funkce příštítných tělísek, která se může projevovat jako svalové křeče, únava a slabost
- dočasný zánět nervů způsobující bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom); zánět mozku, který se může projevovat jako zmatenost, horečka, problémy s pamětí nebo epileptické záchvaty (encefalitida); bolest, necitlivost, mravenčení nebo slabost v horních nebo dolních končetinách; problémy s močovým měchýřem nebo střevní problémy, včetně častější potřeby močit, úniku moči (inkontinence), potíží s močením a zácpy (myelitida); otok zrakového nervu, který může vést ke ztrátě zraku v jednom nebo obou očích, bolesti při pohybu oka a/nebo ztrátě barevného vidění (optická neuritida); zánět mozkových blan a obalů míchy, jehož příznaky mohou být strnulost šíje, bolest hlavy, horečka, citlivost očí na světlo, pocit na zvracení nebo zvracení (meningitida)
- zánět krevních cév
- proděravění tenkého střeva
- zánět žlučovýchodů
- svědění, puchýře na kůži, olupování kůže nebo boláky na kůži a/nebo vředy v ústech nebo sliznici nosu, hrdla nebo v oblasti zevních pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza); citlivé červené boule pod kůží
- onemocnění, při kterém imunitní systém napadá slzné a slinné žlázy (Sjögrenův syndrom)
- zánět močového měchýře, který se může projevovat jako časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích provedených s pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- pokles počtu červenýchrvinek; pokles počtu bílýchrvinek (neutrofilů); pokles počtu krevních destiček (snadnější tvorba modřin nebo snadnější krvácení)
- snížená činnost štítné žlázy
- snížení draslíku v krvi; menší pocit hladu
- potíže se spánkem
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, mravenčení nebo pálení v rukách a nohách; bolest hlavy
- dušnost; kašel
- průjem; zvracení; pocit na zvracení; bolest břicha; zácpa
- vypadávání vlasů; svědění; kožní vyrážka
- bolest ve svalech a kostech; bolest kloubů
- pocit únavy; neobvyklá únava nebo slabost; horečka
- zvýšení hladiny jaterního enzymu zvaného alaninaminotransferáza v krvi; zvýšení hladiny jaterního enzymu zvaného aspartátaminotransferáza v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- plicní infekce
- snížení počtu bílýchrvinek (neutrofilů) s horečkou; snížení počtu bílýchrvinek (leukocytů, lymfocytů)
- reakce související s infuzí přípravku
- snížené uvolňování hormonů vytvářených nadledvinami; zánět štítné žlázy; zvýšená činnost štítné žlázy
- snížení sodíku nebo vápníku v krvi
- závrať; změna ve vnímání chuti; nedostatek energie
- suché oči
- abnormální srdeční rytmus
- vysoký krevní tlak

- zánět plic
- zánět střev; zánět žaludku; sucho v ústech
- zánět jater
- červená vystouplá vyrážka, někdy s puchýři; zánět kůže; problémy s kůží podobné akné; suchá, svědivá kůže
- bolest, citlivost nebo napětí ve svalech; bolest v rukou nebo nohou; bolest kloubů s otoky
- náhlé poškození ledvin
- otok; onemocnění podobné chřipce; zimnice
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi; zvýšení hladiny jaterního enzymu zvaného alkalická fosfatáza v krvi; abnormální výsledky testů funkce ledvin; zvýšení vápníku v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- zvýšení počtu bílých krvinek (eosinofilů)
- zánět podvěsku mozkového (hypofýzy), který je umístěn ve spodní části mozku
- cukrovka (diabetes mellitus) typu 1, včetně diabetické ketoacidózy
- zánět mozku, který se může projevovat jako zmatenost, horečka, problémy s pamětí nebo epileptické záchvaty (encefalitida); epileptický záchvat
- zánět očí; bolest oka, podráždění, svědění nebo začervenání; nepříjemná citlivost na světlo; vidění skvrn
- zánět srdečního svalu, který se může projevovat jako dušnost, nepravidelný tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi; hromadění tekutin okolo srdce; zánět osrdečníku (obal srdce)
- zánět krevních cév
- zánět slinivky břišní; vřed, který vznikne na vnitřní výstelce žaludku nebo horní části tenkého střeva
- růst zesílené, někdy šupinaté kůže; bezbarvé skvrny na kůži; malé kožní boule, bulky nebo boláky
- zánět pochvy, která obklopuje šlachy
- zánět ledvin; zánět močového měchýře, který se může projevovat jako časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolesti nebo tlak v podbříšku
- zvýšená hladina amylázy, což je enzym, který rozkládá škrob

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- zánětlivá odpověď proti červeným krvinkám nebo krevním destičkám
- imunitní porucha, která může postihovat plíce, kůži, oči a/nebo lymfatické uzliny (sarkoidóza)
- snížená funkce příštítných tělísek, která se může projevovat jako svalové křeče, únava a slabost stav, ve kterém svaly oslabí a snadno se unaví; dočasný zánět nervů způsobující bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom); otok zřakového nervu, který může vést ke ztrátě zraku v jednom nebo obou očích, bolesti při pohybu oka a/nebo ztrátě barevného vidění (optická neuritida)
- proděravění tenkého střeva
- zánět žlučových
- svědění, puchýře na kůži, olupování kůže nebo boláky na kůži a/nebo vředy v ústech nebo sliznici nosu, hrdla nebo v oblasti zevních pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom); citlivé červené boule pod kůží; změny barvy vlasů
- onemocnění, při kterém imunitní systém napadá slzné a slinné žlázy (Sjögrenův syndrom)

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích provedených s pembrolizumabem v kombinaci s axitinibem nebo lenvatinibem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- infekce močových cest (zvýšená frekvence močení a bolest při močení)
- pokles počtu červených krvinek
- snížená činnost štítné žlázy
- menší pocit hladu
- bolest hlavy; změna vnímání chutí
- vysoký krevní tlak
- dušnost; kašel

- průjem; bolest břicha; pocit na zvracení; zvracení; zácpa
- kožní vyrážka; svědění
- bolest kloubů; bolest ve svalech a kostech; bolest, citlivost nebo napětí svalů; bolest v rukou nebo nohou
- pocit únavy; neobvyklá únava nebo slabost; otok; horečka
- zvýšení hladin lipázy, což je enzym, který štěpí tuky; zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi; abnormální výsledky testů funkce ledvin

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- infekce plic
- pokles počtu bílých krvinek (neutrofilů, lymfocytů, leukocytů); pokles počtu krevních destiček (snadnější tvorba modřin nebo krvácení)
- reakce související s infuzí přípravku
- snížená tvorba hormonů vytvářených nadledvinami; zvýšená činnost štítné žlázy; zánět štítné žlázy
- snížení sodíku, draslíku nebo vápníku v krvi
- potíže se spánkem
- závrať; zánět nervů vyvolávající necitlivost, slabost, brnění nebo pálivou bolest v rukou a nohou; nedostatek energie
- suché oči
- abnormální srdeční rytmus
- zánět plic
- zánět střev; zánět slinivky břišní; zánět žaludku; sucho v ústech
- zánět jater
- červená, vystouplá vyrážka, někdy s puchýři; zánět kůže; suchá kůže; kožní problémy podobné akné; vypadávání vlasů
- bolest kloubů s otokem
- zánět ledvin
- onemocnění podobné chřipce; zimnice
- zvýšení hladin amylázy, což je enzym, který štěpí škrob; zvýšení hladin bilirubinu v krvi; zvýšení krevních hladin jaterního enzymu, který je znám jako alkalická fosfatáza, zvýšení vápníku v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- zvýšení počtu bílých krvinek (eozinofilů)
- zánět hypofýzy (podvěsku mozkového), žlázy, která je umístěna ve spodní části mozku
- cukrovka (diabetes mellitus) typu 1, včetně diabetické ketoacidózy
- stav, ve kterém svaly oslabí a snadno se unaví; zánět mozku, který se může projevat jako zmatenost, horečka, problémy s pamětí nebo epileptické záchvaty (encefalitida)
- zánět očí; bolest, podráždění, svědění nebo zarudnutí očí; nepříjemná citlivost na světlo; vidění skvrn
- zánět srdečního svalu, což se může projevat jako dušnost, nepravidelný tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi; hromadění tekutiny kolem srdce
- zánět cév
- vřed, který vznikne na vnitřní výstelce žaludku nebo horní části tenkého střeva
- suchá, svědivá kůže; růst zesílené, někdy šupinaté kůže; odbarvené skvrny na kůži; malé kožní boule, bulky nebo boláky; změny barvy vlasů
- zánět pochvy obklopující šlachy

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- snížená funkce příštítných tělísek, která se může projevat jako svalové křeče, únava a slabost
- otok zrakového nervu, který může vést ke ztrátě zraku v jednom nebo obou očích, bolesti při pohybu oka a/nebo ztrátě barevného vidění (optická neuritida)
- proděravění tenkého střeva
- svědění, puchýře na kůži, olupování kůže nebo boláky na kůži a/nebo vředy v ústech nebo sliznici nosu, hrdla nebo v oblasti zevních pohlavních orgánů (toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom)

- onemocnění, při kterém imunitní systém napadá slzné a slinné žlázy (Sjögrenův syndrom)
- zánět močového měchýře, který se může projevovat jako časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek KEYTRUDA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Naředěný roztok nesmí být zmrazen. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku KEYTRUDA po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce musíte nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Žádnou nepoužitou část infuzního roztoku neuchovávejte k dalšímu použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek KEYTRUDA obsahuje

Léčivou látkou je pembrolizumab.

Jedna injekční lahvička se 4 ml obsahuje 100 mg pembrolizumabu.

Jeden ml koncentráту obsahuje 25 mg pembrolizumabu.

Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek KEYTRUDA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek KEYTRUDA je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok, pH 5,2 – 5,8.

Přípravek je k dispozici v krabičkách obsahujících jednu skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podání infuze

- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Injekční lahvičku ekvilibrujte na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší).
- Před naředěním může být injekční lahvička s tekutinou mimo chladničku (teplota 25 °C nebo nižší) na dobu až 24 hodin.
- Parenterální léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu částic a změně barvy. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Rekonstituovanou injekční lahvičku zlikvidujte, pokud v ní jsou viditelné částice.
- Odeberte požadovaný objem až 4 ml (100 mg) koncentrátu a přeneste jej do intravenózního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), čímž připravíte naředěný roztok o konečné koncentraci v rozmezí od 1 do 10 mg/ml. Jedna injekční lahvička obsahuje ještě navíc 0,25 ml (celkový obsah v jedné injekční lahvičce 4,25 ml), aby bylo zajištěno získání 4 ml koncentrátu. Naředěný roztok promíchejte mírným obracením.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Naředěný roztok nesmí být zmrazen. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku KEYTRUDA po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce musíte injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. V naředěném roztoku mohou být viditelné průhledné až bílé proteinové částice. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 30 minut za použití sterilního, nepyrogenního in-line nebo add-on filtru málo vázajícího proteiny o velikosti pórů 0,2 až 5 µm.
- Stejnou infuzní hadičkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- Přípravek KEYTRUDA je pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.