

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbri viaal sisaldab 50 mg pembrolizumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 25 mg pembrolizumabi.

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha (IgG4/kapa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega Fc-regioonis), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku reseksiooni (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (*metastatic non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoteraapiaga on näidustatud metastaatilise mittelamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAGA ravi alustamist olema saanud ka suunatud ravi.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud retsiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi (cHL) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude

siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) ja ravi brentuksimabvedotiiniga (BV) või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi.

KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score, CPS*) ≥ 10 (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (*recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC*) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$ ja progresseerub platiinat sisaldava kemoterapia ajal või järel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima vähiravis kogenud eriarstid.

NSCLC, uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsientide testimine PD-L1 suhtes
NSCLC patsiente on soovitatav testida kasvaja PD-L1 ekspressiooni suhtes valideeritud testi abil. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on kõrge, tuleb arvesse võtta kõrvaltoimete tekke riski kombinatsioonravi korral võrreldes pembrolizumabi monoteerapiaga ning hinnata kombineeritud ravi kasu/riski suhet iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Raviks sobivate varem ravimata uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsientide valimisel on aluseks kasvaja PD-L1 ekspressioon, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Annustamine

KEYTRUDA soovitatav annus on 200 mg, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel.

Patsiente tuleb KEYTRUDAGA ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Tähelestatud on ebatüüpilisi ravivastuseid (st esialgset mööduvat kasvaja suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav ravi jätkata kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Melanoomi adjuvantraviks tuleb KEYTRUDAt manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta.

Tabel 1. KEYTRUDA-ravi soovitatavad modifikatsioonid

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusaste või korduv 2. raskusaste	Lõplikult katkestada
Koliit	2. või 3. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Nefriit	2. raskusaste, kui kreatiniin > 1,5 kuni ≤3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui kreatiniin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
Endokrinopaatiaid	Sümptomaatiline hüpofüsiit ≥ 3. raskusastme hüperglükeemiaga (glükoos > 250mg/dl või > 13,9 mmol/l) või ketoatsidoosiga seotud I tüüpi diabeet ≥ 3. raskusastme hüpertüreoidism	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni* Patsientidel, kellel 3. või 4. raskusastme endokrinopaatia paranes 2. või madalamale raskusastmele ja on kontrolli all hormoonasendusraviga, kui see on näidustatud, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel juhul tuleb ravi katkestada. Hüpotüreoidismi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata.
Hepatiit	2. raskusaste, kui aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 kuni 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 1,5 kuni 3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui ASAT või ALAT > 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
	Maksametastaaside korral, kui ravi alguses esineb 2. raskusastme ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemisega ≥ 50%, mis püsib 1 nädal või kauem	Lõplikult katkestada
Nahareaktsioonid	3. raskusastme või kahtlustatav Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*

	4. raskusastme või kinnitatud SJS või TEN	Lõplikult katkestada
Teised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Olenevalt kõrvaltoime raskusest ja tüübist (2. raskusaste või 3. raskusaste)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusastme müokardiit 3. või 4. raskusastme entsefaliit 3. või 4. raskusastme Guillain-Barré sündroom	Lõplikult katkestada
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Infusiooniga seotud reaktsioonid	3. või 4. raskusaste	Lõplikult katkestada

Märkus: toksilisuse raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite 4. versiooniga (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v.4).

* Kui raviga seotud toksilised toimed ei taandunud 0...1. raskusastmeni 12 nädala jooksul pärast KEYTRUDA viimase annuse manustamist või kui kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 12 nädala jooksul annuseni, mis vastab ≤ 10 mg prednisoonile, siis tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada.

Pembrolizumab-ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kes on varem põdenud immuunsüsteemiga seotud müokardiiti, ei ole teada.

4. raskusastme või korduva 3. raskusastme kõrvaltoimete esinemisel tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada, välja arvatud juhtudel, mille puhul on vastupidised soovitusel esitatud tabelis 1.

Ainult cHL patsientidel tuleb 4. raskusastme hematoloogilise toksilisuse puhul KEYTRUDA ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni.

KEYTRUDA ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ja neid tuleb teavitada KEYTRUDAGA seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) ja noorematel patsientidel (alla 65-aastased) ei täheldatud monoterapia ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi. Selles patsiendirühmas ei ole vaja annust kohandada.

≥ 65 -aastaste patsientide kohta on liiga vähe andmeid, et saaks teha järeldusi cHL populatsiooni kohta (vt lõik 5.1).

≥ 75 -aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Silma melanoom

Andmed KEYTRUDA ohutuse ja efektiivsuse kohta silma melanoomiga patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sooritusvõime staatuse skoor ≥ 2
Melanoomi, NSCLC, cHL ja HNSCC kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime staatuse skoor oli ≥ 2 (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

KEYTRUDA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

KEYTRUDAt peab manustama intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. KEYTRUDAt ei tohi manustada intravenoosse kiirendatud või boolussüstena.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga tuleb KEYTRUDA manustada esimesena. Vt ka pemetrekseedi ja valitud platiinat sisaldava kemoterapia ravimiteavet.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatuse hindamisel on tähtis kasutada hästi valideeritud ning kasutuskindlat meetodit, et minimeerida valenegatiivsete või valepositiivsete vastuste saamise võimalust.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on esinenud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh rasked ja surmaga lõppenud juhud. Suurem osa pembrolizumabi ravi ajal ilmnenuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest olid pöörduvad ja ravitavad pembrolizumabi ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on ilmnenuid ka pärast viimase pembrolizumabi annuse manustamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad samaaegselt esineda rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime jääb 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud pneumoniidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radiograafilise uuringuga ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud koliidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme koliidi korral (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hepatiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata või ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud nefriidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Pembrolizumabi raviga on täheldatud raskete endokrinopaatiate, sealhulgas hüpofüsiidi, I tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hüpofüsiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi (sealhulgas hüpopituitarismi ja sekundaarse neerupealiste puudulikkuse) nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Sekundaarse neerupealiste puudulikkuse raviks tuleb manustada kortikosteroide ja muud hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele ning pembrolizumabi manustamine sümptomaatilise hüpofüsiidi korral tuleb edasi lükata kuni see allub hormoonasendusravile. Kaaluda võib pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida hüpofüsi funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud I tüüpi suhkurtõve, sealhulgas diabeetilise ketoatsidoosi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või teiste diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes. I tüüpi diabeedi korral tuleb manustada insuliini ja 3. raskusastme hüperglükeemia korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata kuni metaboolse kontrolli saavutamiseni (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud kilpnäärme haiguste, sealhulgas hüpötüreoidismi, hüpertüreoidismi ja türeoidiidi esinemisest ja need võivad tekkida igal hetkel ravi ajal. Hüpötüreoidismist on sagedamini teatatud HNSCC patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja kilpnäärme haiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpötüreoidismi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata ja ilma kortikosteroidideta. Hüpertüreoidismi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi. Pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata ≥ 3 . raskusastme korral kuni hüpertüreoidism on paranenud 1. raskusastmele või alla selle. 3. või 4. raskusastme hüpertüreoidismiga patsientidel, kellel hüpertüreoidism paranes 2. või madalamale raskusastmele, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud rasketest nahareaktsioonidest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kahtlustatavate raskete nahareaktsioonide suhtes ja välistada muud põhjused. Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb ravi pembrolizumabiga kas edasi lükata või lõplikult katkestada ning manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) juhtudest (vt lõik 4.8). SJS või TEN sümptomite tekkimisel tuleb pembrolizumabi manustamine katkestada ja patsient tuleb suunata spetsialiseerunud raviüksusse seisundi hindamiseks ja raviks. SJS või TEN diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Ettevaatusega tuleb kaaluda pembrolizumabi kasutamist patsiendil, kellel on varem esinenud raske või eluohtlik naha kõrvaltoime varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt on lisaks teatatud järgmistest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest: uveiid, artriit, müosiit, müokardiit, pankreatiit, Guillaini-Barré sündroom, müasteeniline sündroom, hemolüütiline aneemia, sarkoidoos ja entsefaliit (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime jääb 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud prednisooni ≤ 10 mg või samaväärse ravimi annuseni ööpäevas.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud 4. raskusastme kõrvaltoime korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

PD-1 inhibiitoreid kasutanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorganite siirikute äratõukereaktsioonidest. Ravi pembrolizumabiga võib suurendada siiratud soliidorganiga patsientidel äratõukereaktsiooni riski. Siiratud organiga patsientidele pembrolizumab-ravi määramisel peab võrdlema ravi kasulikkust elundi äratõukereaktsiooni tekkeriskiga.

Hematopoeetiliste tüvirakkude allogeense siirdamise (HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant) tüsistused

Allogeenne HSCT pärast ravi pembrolizumabiga

Klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne HSCT, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haiguse (GVHD, *graft versus host*

disease) ja maksa venooklusiivse haiguse (VOD, *veno-occlusive disease*) juhtusid. Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku HSCT-st saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega (vt lõik 4.8).

Allogeenne HSCT enne ravi pembrolizumabiga

Patsientidel, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, on pärast ravi pembrolizumabiga teatatud ägedast transplantaat-peremehe vastu haigusest (sh letaalne GVHD). Patsientidel, kellel on pärast siirdamisprotseduuri esinenud GVHD, võib olla suurem risk GVHD tekkeks pärast ravi pembrolizumabiga. Patsientide puhul, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, tuleb hoolikalt kaaluda pembrolizumabiga ravist saadavat kasu võrreldes võimaliku GVHD ohuga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). Raskete infusioonireaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2). Kerge või mõõduka infusioonireaktsiooniga patsientidel võib pembrolizumabi manustamist jätkata hoolika järelevalve all, kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi ja antihistamiiniga.

Haiguspetsiifilised ettevaatusabinõud

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Enne kui alustada ravi kehvema prognoosiga ja/või agressiivse haigusega patsientidel, peab arst arvesse võtma pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uroteliaalse vähi korral on pembrolizumabi kasutamisel täheldatud suuremat surmade arvu 2 kuu jooksul võrreldes keemiaraviga (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud teguriteks olid kiiresti progresseeruv haigus eelneva plaatinaravi korral ja maksametastaasid.

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10

Algtaseme ja prognostiliste haigusmuutujate järgi hõlmas uuringupopulatsioon KEYNOTE-052 ka hulka patsiente, kellele sobis karboplatiinipõhine kombinatsioonravi ja kelle puhul hinnatakse saadavat kasu võrdlusuuringus, ning patsiente, kellele sobis monokeemiaravi - nende puhul puuduvad randomiseeritud andmed. Lisaks sellele puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed kehvema seisundiga patsientide kohta (nt ECOG sooritusvõime staatus 3), keda ei peeta keemiaravi jaoks sobivateks. Nende andmete puudumise tõttu tuleb pembrolizumabi kasutada selles patsiendirühmas ettevaatusega, pärast võimaliku riski/kasu suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis kemoterapiaga NSCLC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puudub pembrolizumabi ohutuse vahetu võrdlus kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga.

≥ 75 -aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid. ≥ 75 -aastaste patsientide puhul tuleb pembrolizumabi kombinatsioonravi kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine melanoomiga patsientide adjuvantraviks

≥ 75 -aastaste patsientide puhul on täheldatud kalduvust raskete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Ohutusandmeid melanoomi adjuvantravi saavate ≥ 75 -aastaste patsientide kohta on piiratud.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivsed KNS metastaasid; ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 (välja arvatud uroteliaalne kartsinoom); HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon; aktiivne süsteemne autoimmuunhaigus; interstitsiaalne kopsuhaigus;

anamneesis pneumoniit, mis nõudis süsteemset ravi kortikosteroidiga; varem esinenud raske ülitundlikkus teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kes said immunosupressiivset ravi ja kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (määratleti kui mis tahes 4. või 3. raskusastme toksilisus, mis vajab kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) enam kui 12 nädala jooksul). Aktiivsete infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja ja enne pembrolizumabi saamist pidid nad ravima oma infektsiooni. Patsientidel, kellel ilmnis aktiivne infektsioon pembrolizumabi ravi ajal, rakendati sobivat ravi. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel ravi alguses esinesid kliiniliselt olulised neerufunktsiooni (kreatiniin > 1,5 korda üle normi ülapiiri) või maksafunktsiooni (bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülapiiri, ALAT ja ASAT > 2,5 korda üle normi ülapiiri maksametastaaside puudumisel) kõrvalkalded, mistõttu on teave raske neerukahjustusega ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel piiratud.

Retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga isikute puhul on vähe kliinilisi andmeid pembrolizumabi kasutamise kohta patsientidel, kes ei sobi ASCT-ks muudel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine (vt lõik 5.1).

Nendel patsientidel võib pembrolizumabi kasutada koos sobiva meditsiinilise käsitlusega olles enne hoolikalt kaalunud võimalikku suurenenud riski.

Patsiendi hoiatuskaart

Kõik KEYTRUDA ravi määravad peavad olema tutvunud arsti teabega ja käsitluse juhistega. Ravi määraja peab arutama KEYTRUDA ravi riske patsiendiga. Patsiendile antakse patsiendi hoiatuskaart iga kord, kui KEYTRUDA ravi määratakse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole pembrolizumabiga läbi viidud. Kuna pembrolizumab eritub ringlusest katabolismi teel, ei ole oodata metaboolseid ravimitevahelisi koostoimeid.

Enne ravi alustamist pembrolizumabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad häirida pembrolizumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib siiski immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks kasutada pärast ravi alustamist pembrolizumabiga (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal pembrolizumabiga ja vähemalt 4 kuud pärast pembrolizumabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Pembrolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud, kuid raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine häirib tolerantsust loote suhtes, mis põhjustab sagedasemat loote kaotust (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et pembrolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sealhulgas tõsta aborti või surnultsünni määrasid. Inimese immunoglobuliinid G4 (IgG4) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu, olles IgG4, võib pembrolizumab üle kanduda emalt arenevale lootele. Pembrolizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pembrolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas pembrolizumab eritub inimese rinnapiima. Kuna on teada, et antikehad võivad erituda inimese rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada. Rinnaga toitmise

katkestamine või ravi katkestamine pembrolizumabiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja pembrolizumabi ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pembrolizumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes kestusega 1 kuu ja 6 kuud ei esinenud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pembrolizumab võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pembrolizumabi manustamise järgselt on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Pembrolizumabi seostatakse kõige sagedamini immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Suurem osa nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, paranesid pärast sobiva ravi alustamist või pembrolizumabi ravi ärajätmist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 4948-l kaugelearenenud melanoomi, resetseeritud III staadiumi melanoomi (adjuvantravi), NSCLC, cHL, uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsiendil nelja annuse (2 mg/kg iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel) korral. Allpool ja tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused monoterapia kohta põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 7,3 kuud (vahemikus 1 päev kuni 31 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (34,1%), lööve (22,7%), iiveldus (21,7%), kõhulahtisus (21,5%) ja kihelus (20,2%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4).

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga on hinnatud kahes kliinilises uuringus 488 mittelamerakk-NSCLC patsiendil, kes said 200 mg, 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (47%), aneemia (37%), väsimus (38%), neutropeenia (22%), vähenenud söögiisu (21%), kõhulahtisus (20%) ja oksendamine (19%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 47% ja ainult kemoterapia puhul 37%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis kemoterapiaga esinenud või pembrolizumabi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad ainult pembrolizumabi või ainult kemoterapia kasutamisel, võivad esineda ka nende ravimpreparaatide kombinatsioonravi ajal, isegi kui neist kõrvaltoimetest ei ole teatatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes. Need toimed on toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed pembrolizumabiga ravitud patsientidel*

	Monoterapia	Kombinatsioonis kemoterapiaga
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Sage	pneumoonia	pneumoonia

Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	aneemia	aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	trombotsütopeenia, lümfopeenia	febriilne neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	neutropeenia, leukopeenia, eosinofilia	
Harv	immuunne trombotsütopeeniline purpur, hemolüütiline aneemia	
Immuunsüsteemi häired		
Sage	infusioonireaktsioon ^a	infusioonireaktsioon ^a
Aeg-ajalt	sarkoidoos	
Teadmata	soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon	
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpötüroidism ^b	
Sage	hüpertüroidism	hüpötüroidism, hüpertüroidism
Aeg-ajalt	hüpofüsiit ^c , türeoidiit ^d , neerupealiste puudulikkus	hüpofüsiit ^c , türeoidiit, neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	I tüüpi suhkurtõbi ^e	I tüüpi suhkurtõbi
Psühhiaatrilised häired		
Sage	unetus	
Aeg-ajalt		unetus
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	düsgeusia
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	pearinglus, peavalu, letargia, perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	epilepsia	
Harv	Guillaini-Barré sündroom ^f , müasteeniline sündroom ^g , meningiit (aseptiline), entsefaliit	
Silma kahjustused		
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit ^h	
Südame häired		
Aeg-ajalt	perikardi efusioon, perikardiit	perikardi efusioon
Harv	müokardiit	
Vaskulaarsed häired		
Sage	hüpertensioon	
Aeg-ajalt		hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düspnoe, köha	
Sage	pneumoniit ⁱ	pneumoniit, düspnoe, köha
Seedetrakti häired		
Väga sage	Kõhulahtisus, kõhuvalu ^j , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit ^k , suu kuivus	koliit ^k , kõhuvalu ^j , suu kuivus
Aeg-ajalt	pankreatiit ^l	pankreatiit ^l
Harv	peensoole mulgustumine	
Maksa ja sapiteede häired		
Sage		hepatiit ^m
Aeg-ajalt	hepatiit ^m	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ⁿ , kihelus ^o	lööve ⁿ , kihelus ^o
Sage	rasked nahareaktsioonid ^p , erüteem, vitiliigo ^q , kuiv nahk, alopeetsia, ekseem, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid ^p , alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem
Aeg-ajalt	lihhenoidne keratoos ^r , psoriaas, dermatiit, paapulid, juuste värvuse muutus	dermatiit, ekseem, juuste värvuse muutus, lihhenoidne keratoos ^r , vitiliigo ^q
Harv	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	lihas-skeleti valu ^s , liigesevalu	
Sage	valu jäsemetes, müosiit ^t , artriit ^u	liigesevalu, müosiit ^t , artriit ^u , lihas-skeleti valu ^s , valu jäsemetes
Aeg-ajalt	tenosüoviit ^v	
Neerude ja kuseteede häired		
Sage		nefriit ^w , äge neerupuudulikkus
Aeg-ajalt	nefriit ^w	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^x , pürektsia	väsimus, jõuetus, ödeem ^x
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	pürektsia
Aeg-ajalt		külmavärinad, gripitaoline haigus
Uuringud		
Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	amülaasi aktiivsuse suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia

*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis 2, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.

Järgmised mõisted viitavad pigem meditsiinilist seisundit kirjeldatavate seotud sündmuste rühmale kui ühele sündmusele.

- a. infusioonireaktsioonid (ravimi ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, ülitundlikkus ja tsütokiinide vabanemise sündroom)
- b. hüpötüreoidism (müksödeem)
- c. hüpofüsiit (hüpopituitarism)
- d. türeoidiit (autoimmuunne türeoidiit ja kilpnäärme häire)
- e. I tüüpi suhkurtõbi (diabeetiline ketoatsidoos)
- f. Guillain-Barré sündroom (aksonaalne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia)
- g. müasteeniline sündroom (*myasthenia gravis*)
- h. uveiit (iriit ja iridotsükliit)
- i. pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- j. kõhuvalu (ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu)
- k. koliit (mikroskoopiline koliit, enterokoliit ja autoimmuunne koliit)
- l. pankreatiit (autoimmuunne pankreatiit ja äge pankreatiit)
- m. hepatiit (autoimmuunne hepatiit ja ravimite tingitud maksakahjustus)
- n. lööve (erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, villiline lööve ja genitaalpiirkonna lööve)
- o. kihelus (urtikaaria, papuloosne urtikaaria, generaliseerunud kihelus ja genitaalpiirkonna kihelus)
- p. rasked nahareaktsioonid (bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, eksfoliatiivne lööve, pemfigus, nahanekroos, toksiline nahalööve ja ≥ 3 . raskusastme: äge febriline neutropeeniline dermatoos, kontusioon, lamatishaavand, psoriaatiline dermatiit, ravimlööve, ikterus, pemfigoid, kihelus, generaliseerunud kihelus, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulo-papuloosne lööve, pruriitiline lööve, pustulaarne lööve ja nahalesioonid)
- q. vitiliigo (naha depigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon ja silmalaua hüpopigmentatsioon)
- r. lihhenoidne keratoos (lame lihhen ja skleroseeriv lihhen)
- s. lihas-skeleti valu (lihas-skeleti ebamugavustunne, seljavalu, lihas-skeleti jäikus, lihas-skeleti rindkerevalu ja kõrkael)
- t. müosiit (müalgia, müopaatia, reumaatiline polümüalgia ja rabdomüolüüs)
- u. artriit (liigese turse, polüartriit ja liigese efusioon)
- v. tenosünooviit (tendiniit, sünooviit ja kõõlusevalu)
- w. nefriit (autoimmuunne nefriit, tubulointerstitsiaalne nefriit ja neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus või äge neerukahjustus nefriidi ilmingutega, nefrootiline sündroom)
- x. ödeem (perifeersed tursed, generaliseerunud turse, vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, silmalaugude turse ja huulte turse, näo turse, piirdunud turse ja periorbitaalne turse)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgnevate immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kohta põhinevad patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes pembrolizumabi neljas annuses (2 mg/kg iga 3 nädala järel, 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel) (vt lõik 5.1). Nende kõrvaltoimete käsitlemise juhised on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Pneumoniit esines 182-l (3,7%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3., 4. või 5. raskusastme juhud vastavalt 78 (1,6%), 48 (1,0%), 9 (0,2%) ja 7 (0,1%) patsiendil. Pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,7 kuud (vahemik 2 päeva kuni 21,3 kuud). Mediaankestus oli 1,9 kuud (vahemik 1 päev kuni 17,2+ kuud). Pneumoniit esines sagedamini patsientidel, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi (8,1%), võrreldes patsientidega, kes eelnevalt ei olnud rindkere kiiritusravi saanud (3,3%). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 75 (1,5%) patsienti. Pneumoniit paranes 101 patsiendil, 2 patsiendil jääknähtudega.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Koliit esines 97-l (2,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 28 (0,6%), 56 (1,1%) ja 3 (<0,1%) patsiendil. Koliidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,8 kuud (vahemik 7 päeva kuni 20,2 kuud). Mediaankestus oli 1,2 kuud (vahemik 1 päev kuni 8,7+ kuud). Koliidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 28 (0,6%) patsienti. Koliit paranes 75 patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Hepatiit esines 39-l (0,8%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 7 (0,1%), 26 (0,5%) ja 4 (<0,1%) patsiendil. Hepatiidi avaldumiseni kulunud

mediaanaeg oli 2,8 kuud (vahemik 8 päeva kuni 21,4 kuud). Mediaankestus oli 1,1 kuud (vahemik 1 päev kuni 20,9+ kuud). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 14 (0,3%) patsienti. Hepatiit paranes 27 patsiendil.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Nefriit esines 17-1 (0,3%) pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 3 (0,1%), 12 (0,2%) ja 1 (<0,1%) patsiendil. Nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 5,1 kuud (vahemik 12 päeva kuni 12,8 kuud). Mediaankestus oli 1,8 kuud (vahemik 6 päeva kuni 10,5+ kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 7 (0,1%) patsienti. Nefriit paranes 9 patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes said pembrolizumabi kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga (n=488), oli nefriidi esinemissagedus 1,4% (kõik raskusastmed), seejuures 3. raskusastme juhtusid 0,8% ja 4. raskusastme juhtusid 0,4%.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Hüpfüsiit esines 32-1 (0,6%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 13 (0,3%), 15 (0,3%) ja 1 (<0,1%) patsiendil. Hüpfüsiidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 5,3 kuud (vahemik 1 päev kuni 17,7 kuud). Mediaankestus oli 1,7 kuud (vahemik 3 päeva kuni 18,1+ kuud). Hüpfüsiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 8 (0,2%) patsienti. Hüpfüsiit paranes 9 patsiendil, 7-1 jääknähtudega.

Hüpertüreoidism esines 197-1 (4,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 52 (1,1%) ja 5 (0,1%) patsiendil. Hüpertüreoidismi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 1,4 kuud (vahemik 1 päev kuni 21,9 kuud). Mediaankestus oli 1,7 kuud (vahemik 4 päeva kuni 15,5+ kuud). Hüpertüreoidismi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 3 (0,1%) patsienti. Hüpertüreoidism paranes 152 (77,2%) patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega.

Hüpotüreoidism esines 514-1 (10,4%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 377 (7,6%) ja 7 (0,1%) patsiendil. Hüpotüreoidismi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,5 kuud (vahemik 1 päev kuni 18,9 kuud). Mediaankestus ei saanud (vahemik 2 päeva kuni 29,9+ kuud). Kaks patsienti (<0,1%) lõpetas ravi pembrolizumabiga hüpotüreoidismi tõttu. Hüpotüreoidism paranes 107 (20,8%) patsiendil, 9 patsiendil jääknähtudega. Hüpotüreoidismi esinemissagedus cHL patsientide (n=241) seas oli 14,1% (kõik raskusastmed); 3. raskusastme hüpotüreoidismi esinemissagedus oli 0,4%. HNSCC patsientidel (n=609) oli hüpotüreoidismi esinemissagedus 15,1% (kõik raskusastmed), sh 3. raskusastmega 0,5%.

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Immuunsüsteemiga seotud raskeid nahareaktsioone esines 66 (1,3%) patsiendil, sh 2., 3. ja 5. astme juhud vastavalt 6 (0,1%), 48 (1,0%) ja 1 (<0,1%) pembrolizumabiga ravitud patsiendil. Mediaanaeg raskete nahareaktsioonide alguseni oli 3,2 kuud (vahemikus 4 päeva kuni 19,4 kuud). Mediaankestus oli 1,6 kuud (vahemikus 1 päev kuni 16,1+ kuud). Raske nahareaktsiooni tõttu katkestati ravi pembrolizumabiga 5 (0,2%) patsiendil. Rasked nahareaktsioonid lahenesid 46 patsiendil.

Harvadel juhtudel esines SJS ja TEN juhtumeid, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Allogeense HSCT tüsistused klassikalise Hodgkini lümfoomi korral

23-st cHL patsiendist, kellel pärast pembrolizumab-ravi jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 6 patsiendil (26%) GVHD, mis ühel juhul lõppes surmaga ning 2 patsiendil (9%) tekkis raske maksa VOD pärast vähendatud intensiivsusega ettevalmistamist, mis ühel juhul lõppes surmaga. 23 patsienti jälgiti pärast järgnenud allogeenset HSCT-d jälgimisperioodi mediaaniga 5,1 kuud (vahemik: 0...26,2 kuud).

Kõrvalekalded laborianalüüsid

Pembrolizumabi monoterapiaga ravi saavatel patsientidel esines ravigeelse tasemega võrreldes 3. või 4. raskusastmeni ulatuvaid kõrvalekaldeid laboratoorses analüüsis järgmise protsentuaalse osakaaluga: lümfotsüütide arvu vähenemine 10,8%, naatriumi sisalduse vähenemine 7,6%,

hemoglobiini sisalduse vähenemine 6,5%, fosfaadi sisalduse vähenemine 5,2%, glükoosi sisalduse suurenemine 5,2%, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,9%, ASAT aktiivsuse suurenemine 2,6%, ALAT aktiivsuse suurenemine 2,3%, kaaliumi sisalduse vähenemine 2%, bilirubiini sisalduse suurenemine 1,8%, kaaliumi sisalduse suurenemine 1,6%, albumiini sisalduse vähenemine 1,5%, kaltsiumi sisalduse suurenemine 1,5%, kreatiini sisalduse suurenemine 1,4%, trombotsüütide arvu vähenemine 1,4%, neutrofiilide arvu vähenemine 1,4%, kaltsiumi sisalduse vähenemine 1,2%, magneesiumi sisalduse suurenemine 0,8%, leukotsüütide arvu vähenemine 0,6%, glükoosi sisalduse vähenemine 0,5%, magneesiumi sisalduse vähenemine 0,2% ja naatriumi sisalduse suurenemine 0,2%.

Immunogeensus

Iga kolme nädala järel 2 mg/kg, iga kolme nädala järel 200 mg või iga kahe või kolme nädala järel 10 mg/kg pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli 2034-st hinnatavast patsiendist 36-l (1,8%) analüüs positiivne ravist tingitud pembrolizumabi vastaste antikehade suhtes, kellest 9-l (0,4%) patsiendil olid pembrolizumabi vastased neutraliseerivad antikehad. Puudusid tõendid farmakokineetika või ohutusprofiili muutuste kohta seoses pembrolizumabi vastaste siduvate või neutraliseerivate antikehade tekkega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pembrolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad. ATC-kood: L01XC18

Toimemehhanism

KEYTRUDA on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime liganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. KEYTRUDA potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvajavastaseid vastuseid blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeneeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Annustamine melanoomi ja NSCLC-ga patsientidel

Pembrolizumabi annuseid 2 mg/kg iga 3 nädala järel, 10 mg/kg iga 3 nädala järel ja 10 mg/kg iga 2 nädala järel hinnati melanoomi või varem ravitud NSCLC kliinilistes uuringutes. Põhinedes annuse/ekspositsiooni seostele pembrolizumabi efektiivsuse ja ohutusega, puuduvad kliiniliselt olulised ohutuse ja efektiivsuse erinevused annuste 200 mg või 2 mg/kg manustamisel iga 3 nädala järel melanoomi või NSCLC-ga patsientidele. Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg iga 3 nädala järel.

Melanoom

KEYNOTE-006: Kontrolliga uuring melanoomi patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus raviti kaugelearenenud melanoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 (n = 279) või 3 nädala järel (n = 277) või ipilimumabi 3 mg/kg iga 3 nädala järel (n = 278). Ei olnud nõutud, et patsiendid, kellel oli BRAF V600E mutatsiooniga melanoom, oleks saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesis esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel.

834 patsiendist 60% olid mehed, 44% 65-aastased või vanemad (mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik 18...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kuuekümne viiel protsendil patsientidest oli M1c staadium, 9%-l olid anamneesis ajumetastaasid, 66% ei olnud varem ravi saanud ja 34% oli saanud eelnevalt ühte ravi. Kolmekümne ühel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1 ja 69%-l oli ECOG sooritusvõime 0 ning 32%-l oli LDH tase tõusnud. BRAF mutatsioonidest teatati 302 (36%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsientidest oli 139 (46%) saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), hinnatuna kombineeritud radioloogilise ja onkoloogilise hinnangu (*Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO) alusel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST, versiooni 1.1 põhjal), ja üldine elulemus (*overall survival* OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga, lõplikus analüüsis, mis viidi läbi pärast minimaalselt 21 kuud kestnud järeljälgimist. Lõpliku analüüsi üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõverad on näidatud joonistel 1 ja 2.

Tabel 3. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel n=279	Ipilimumab 3 mg/kg iga 3 nädala järel n=278
Üldine elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	Saavutamata (24; NA)	Saavutamata (22; NA)	16 (14; 22)
Progressioonivaba elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Parim üldine ravivastus			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Täieliku ravivastuse %	13%	12%	5%
Osalise ravivastuse %	23%	25%	8%
Ravivastuse kestus[‡]			
Mediaan kuudes (vahemik)	Saavutamata (2,0; 22,8+)	Saavutamata (1,8; 22,8+)	Saavutamata (1,1+; 23,8+)
%, kellel ravivastus püsib pärast 18 kuud	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes ipilimumabiga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

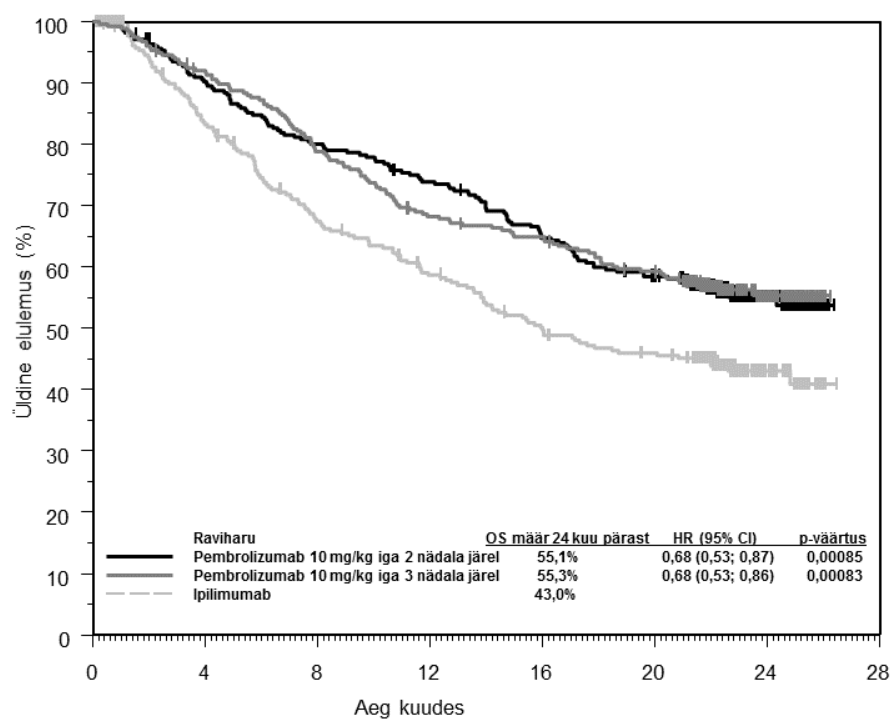
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

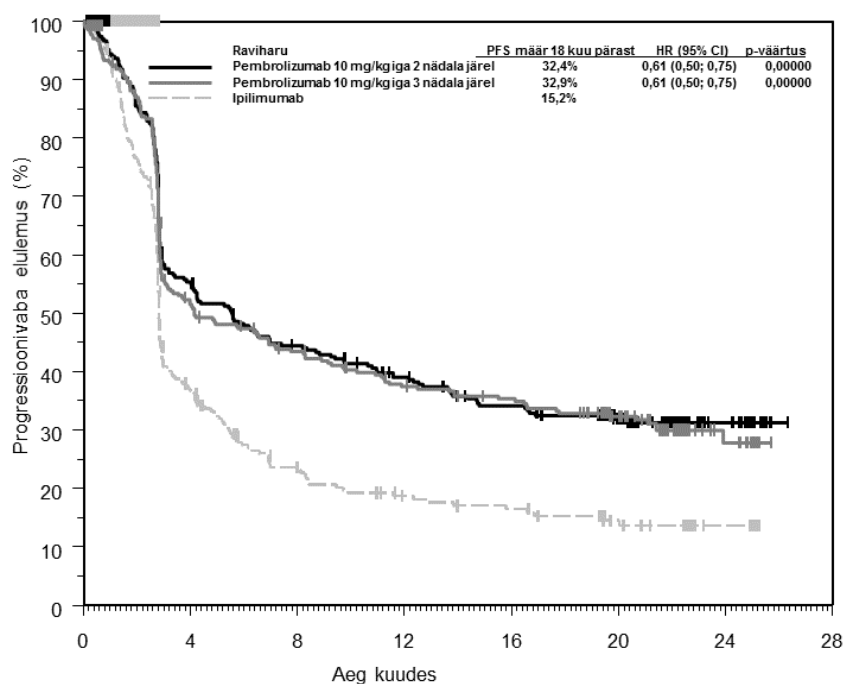
NA = andmed puuduvad (*not available*)

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrollitud uuringus KEYNOTE-002, kus osalesid kaugelearenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n = 180) või 10 mg/kg (n = 181) iga 3 nädala järel või kemoterapiat (n = 179, sealhulgas dakarbasiin, temosolomiid, karboplatiin, paklitakseel või karboplatiin + paklitakseel). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines autoimmuunhaigus või kes said immunosupressiivset ravi; lisaks ei kaasatud patsiente, kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked või eluohtlikud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida määratleti kui mis tahes 4. raskusastme toksilisust või enam kui 12 nädala vältel kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) vajavat 3. raskusastme toksilisust; kellel oli kestab eelnevast ipilimumabi ravist tingitud ≥ 2. raskusastme kõrvaltoime; kellel oli varem esinenud rasket ülitundlikkust teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kellel oli anamneesis pneumooniit või interstitsiaalne kopsuhaigus; kellel oli HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon ja kellel oli ECOG sooritusvõime ≥ 2.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnisid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel. Kemoterapiat saanud patsientidel, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine pärast esimest haiguse kavandatud hindamist, oli võimalik üleminek kasutades topeltpimemenetlust ja saada 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel.

540 patsiendist 61% olid mehed, 43% 65-aastased või vanemad (mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik 15...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne kahel protsendil oli M1c staadium, 73% oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 32% patsientidest kolme või enam süsteemset

kaugelearenenud melanoomi ravi. Neljakümne viiel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1, 40%-l oli LDH tase tõusnud ja 23%-l oli BRAF mutatsiooniga kasvaja.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, hinnatuna IRO alusel RECIST versiooni 1.1 põhjal, ja üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest lõplikus analüüsis eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel ja PFS-i Kaplan-Meieri kõver on näidatud joonisel 3. Mõlemas pembrolizumabi harus oli PFS parem võrreldes kemoterapiaga ja pembrolizumabi annuste vahel erinevusi ei olnud. Pembrolizumabi ja kemoterapia vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust lõplikus üldise elulemuse analüüsis, mida ei kohandatud ühest ravirühmast teise üle minemise võimalike segavate mõjude suhtes. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidest 55% viidi üle ning said järgnevalt ravi pembrolizumabiga.

Tabel 4. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel n=181	Kemoterapia n=179
Progressioonivaba elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Üldine elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-väärtus [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Parim üldine ravivastus			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Täieliku ravivastuse %	3%	7%	0%
Osalise ravivastuse %	19%	20%	5%
Ravivastuse kestus[§]			
Mediaan kuudes (vahemik)	22;8 (1,4+; 25,3+)	Saavutamata (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
%, kellel ravivastus püsib pärast 12 kuud	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

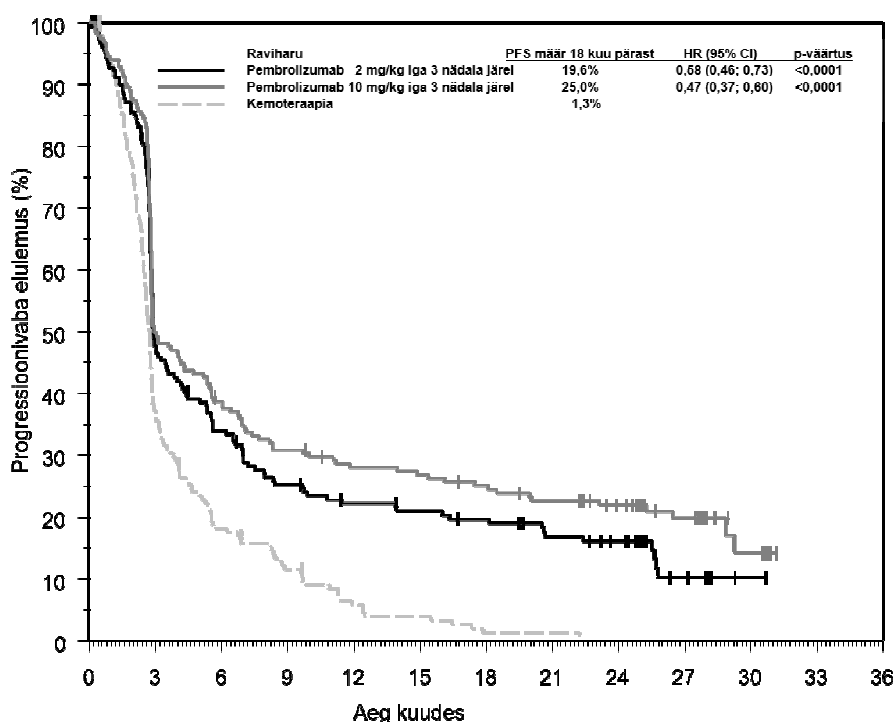
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Ei olnud statistiliselt märkimisväärne pärast mitmesuste korrigeerimist

[§] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus lõplikus analüüsis

[¶] Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Joonis 3. Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-002 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad	Aeg kuudes						
Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	181	69	48	42	30	5	0
Kemoterapia:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Avatud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud või ei olnud saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud melanoomiga patsientidel hinnati mittekontrollitud avatud uuringus KEYNOTE-001. Efektiivsust hinnati 276 patsiendil kahes kindlaksmääratud kohordis, kus ühes olid eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid (ja kui BRAF V600 mutatsioon positiivne, koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga) ning teises ipilimumabi ravi mitte saanud patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg iga 3 nädala järel. Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesis esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Uuringust välja jätmise kriteeriumid oli sarnased nagu uuringus KEYNOTE-002.

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud 2 mg/kg pembrolizumabi saanud 89 patsiendist 53% olid mehed, 33% 65-aastased või vanemad ja mediaanvanus oli 59 aastat (vahemik 18...88). Kõik peale kahe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne neljal protsendil oli M1c staadium ja 8%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Seitsekümmend protsenti oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 35% patsientidest kolme või enam süsteemset kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 13%-l uuringus osalenutest. Kõik BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsiendid olid saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

2 mg/kg pembrolizumabi saanud eelnevalt ipilimumabiga mitte ravitud 51 patsiendist 63% olid mehed, 35% 65-aastased või vanemad ja mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 35...80). Kõik peale ühe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kuuekümmend kolmel protsendil oli M1c staadium ja 2%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Nelikümmend viis protsenti ei olnud eelnevalt saanud kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 20%-l (39%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsientidest 10 (50%) oli saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna RECIST 1.1-l põhineva sõltumatu ülevaate alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid haiguse kontrolli määr (sealhulgas täielik ravivastus, osaline ravivastus ja stabiilne haigus), ravivastuse kestus, PFS ja üldine elulemus. Kasvaja ravivastust hinnati 12-nädalaste vahemike järel. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest eelnevalt ipilimumabiga ravi saanud või mitte saanud patsientidel, kes said pembrolizumabi annuses 2 mg/kg. Kokkuvõtte põhineb kõigi patsientide minimaalsel järeljälgimisperioodil pikkusega 30 kuud.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-001

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravi mittesaanud patsientidel n = 51
Parim üldine ravivastus* IRO[†] põhjal		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Täielik ravivastus	7%	12%
Osaline ravivastus	19%	24%
Haiguse kontrolli määr, % [‡]	48%	49%
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes (vahemik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
%, kellel ravivastus püsib 24 kuu pärast [¶]	75%	71%
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-i määr 12 kuu möödudes	34%	38%
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	18,9 (11; puudub)	28,0 (14; puudub)
Üldise elulemuse määr 24 kuu möödudes	44%	56%

* Hõlmab patsiente, kellel ei olnud ravieelselt mõõdetavat haigust sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

† IRO = Kombineeritud radioloogiline ja onkoloogiline hinnang RECIST 1.1 alusel

‡ Põhineb stabiilse haiguse parimal ravivastusel või paremal seisundil

§ Põhineb patsientidel, kellel oli sõltumatu hinnangu põhjal kinnitatud ravivastus, alates ravivastuse esmakordse registreerimise kuupäevast; n = 23 eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid; n = 18 ipilimumabiga ravi mittesaanud patsiendid

¶ Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel (n = 84) ja ipilimumabiga ravi mitte saanud patsientidel (n = 52), kes said 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel olid sarnased tulemused iga 3 nädala järel 2 mg/kg pembrolizumabi saanud patsientidel täheldatuga.

Patsientide alarühmade analüüsid

BRAF mutatsiooni staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 414, 77%) või kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 126, 23%), nagu on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita	
	Pembrolizumab 2mg/kg iga 3 nädala järel (n=136)	Kemoterapia (n=137)	Pembrolizumab 2mg/kg iga 3 nädala järel (n=44)	Kemoterapia (n=42)
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 525, 63%), kes olid BRAF mutatsiooniga ega olnud saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 163, 20%) ning kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 139, 17%), nagu on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita		BRAF mutatsiooniga ja eelnevalt BRAF ravi saanud	
	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=52)
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS riskitiheduste suhe* (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%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

PD-L1 staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (PD-L1 ekspressioon \geq 1% kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede - MEL skoor (melanoomi skoor)) võrdluses PD-L1 negatiivsetega. PD-L1 ekspressiooni analüüsiti retrospektiivselt 22C3 PD-L1 vastaste antikehade immunohistokeemilise uuringuga. PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (79%) olid 69% (n = 294) PD-L1 positiivsed ja 31% (n = 134) PD-L1 negatiivsed. Tabelis 8 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 8. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Kemoteraapia	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Kemoteraapia
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (n = 671, 80%) võrdluses PD-L1 negatiivsetega (n = 150, 18%). PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (98%) olid 82% PD-L1 positiivsed ja 18% PD-L1 negatiivsed. Tabelis 9 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 9. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Silma melanoom

KEYNOTE-001 uuringus osalenud 20-l silma melanoomiga patsiendil ei teatatud tegelikust ravivastusest; stabiilsest haigusest teatati 6 patsiendil.

KEYNOTE-054: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring täielikult resetseeritud melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom. Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n=514) või platseebot (n=505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 7. väljaande staadiumitele (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1...3 positiivset lümfisõlme vs. IIIC ≥ 4 positiivset lümfisõlme) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Euroopa riigid, Austraalia ja teised riigid nagu määratud). Patsientidel pidi olema läbitud lümfisõlme dissektsioon ja (näidustuse olemasolul) kiiritusravi 13 nädala jooksul enne ravi alustamist. Aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni nõudva haigusseisundiga või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon või interferoon paksu esmase melanoomi raviks ja kellel puudusid tõendid lümfisüsteemi haaratusest, ei sobinud uuringusse. Pärast pembrolizumabi esimest annust käisid patsiendid radioloogilisel diagnostilisel uuringul esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel, seejärel 3. kuni 5. aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas.

Nende 1019 patsiendi ravielses omadused olid järgmised: mediaanne vanus 54 aastat (25% vanuses 65 või rohkem aastat); 62% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (94%) ja 1 (6%). Kuueteistkümmel protsendil oli IIIA staadium; 46% oli IIIB staadium; 18% oli IIIC staadium (1...3 positiivset lümfisõlme) ja 20% oli IIIC staadium (≥ 4 positiivset lümfisõlme); 50% oli BRAF V600 mutatsioon ja 44% oli BRAF metsik tüüp. PD-L1 ekspressiooni testiti retrospektiivselt immuunhistokeemilise uuringuga, millega määrati 22C3 anti-PD-L1 antikehasid; 84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul retsidiivivaba elulemus (RFS) kogupopulatsioonis ja PD-L1 positiivsete tuumoritega populatsioonis, kus RFS defineeriti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmumiseni (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati statistiliselt oluline RFS paranemine pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Efektiivsustulemused, mis põhinevad täiendaval 7-kuulisel jälgimisperioodil, on kokku võetud tabelis 10 ja joonisel 4.

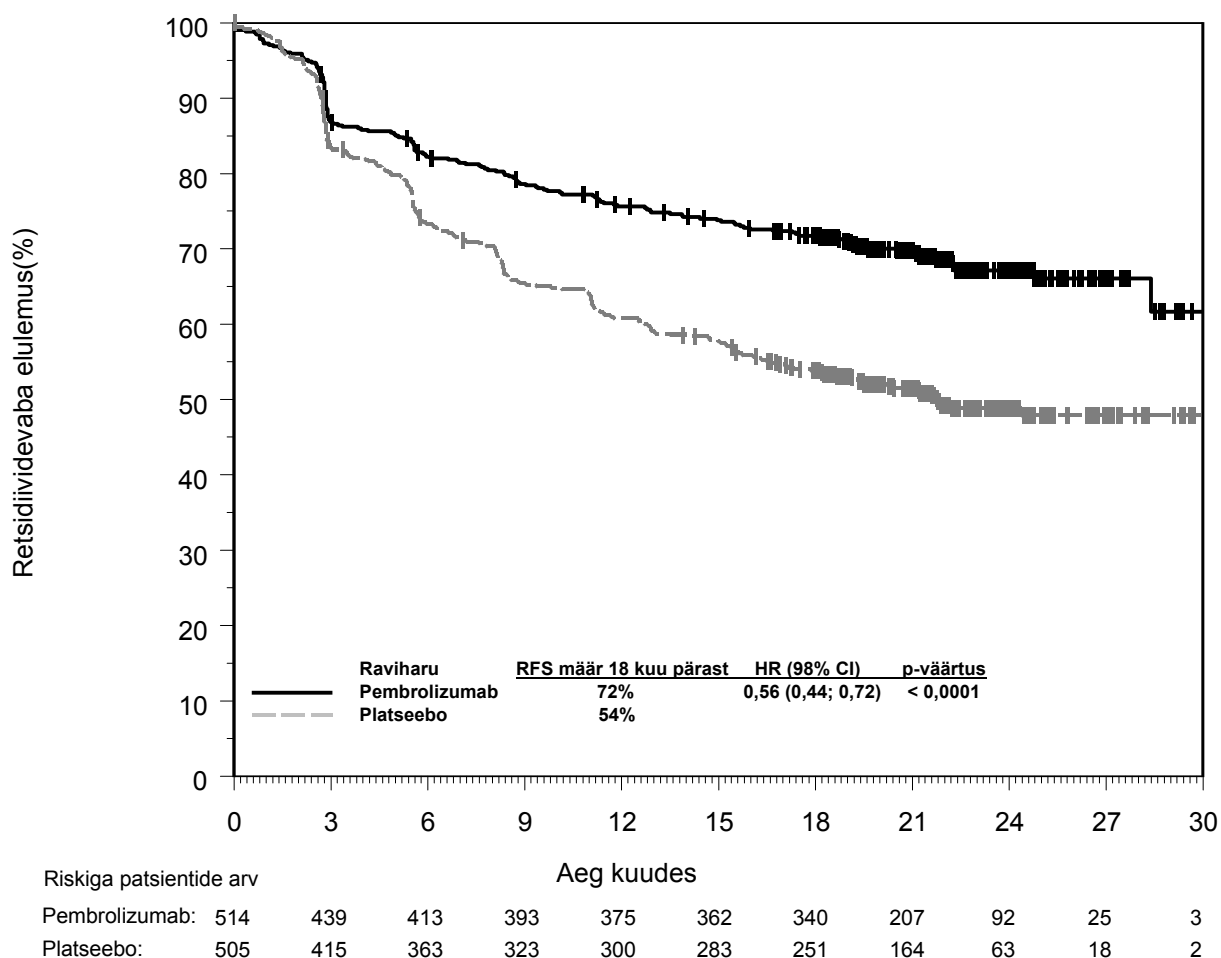
Tabel 10. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-054

Tulemusnäitaja	KEYTRUDA 200 mg iga 3 nädala järel n=514	Platseebo n=505
Juhuga patsientide arv (%)	158 (31%)	246 (49%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	21,7 (17,1; NR)
Riskitiheduste suhe* (98% CI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	< 0,0001	
RFS 6 kuu pärast		
RFS määr	82%	73%
RFS 12 kuu pärast		
RFS määr	76%	61%
RFS 18 kuu pärast		
RFS määr	72%	54%

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal
NR = ei saanud

KEYNOTE-054 uuringusse kaasati patsiendid vastavalt AJCC 7. väljaandele, ja RFS alarühma analüüs AJCC 8. väljaande järgi viidi läbi pärast RFS uuringutulemuste laekumist. Kogupopulatsioonis täheldati statistiliselt olulist RFS paranemist patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi rühma, võrreldes platseeboga, kõigi III staadiumi melanoomi reseksiooni läbinud patsientide puhul vastavalt AJCC 7. väljaandele. IIIA staadiumi melanoom, mis on defineeritud vastavalt AJCC 8. väljaandele, määratleb patsientirühma, kellel on parem prognoos võrreldes AJCC 7. väljaande alusel diagnoositud IIIA staadiumiga. AJCC 8. väljaande klassifikatsiooni järgi klassifitseeriti IIIA staadiumi kokku 82 isikut; neist 42 pembrolizumabi rühmas ja 40 platseebo rühmas; RFS juhtumeid oli kokku 13; neist 6 pembrolizumabi rühmas ja 7 platseebo rühmas. AJCC 8. väljaande järgi klassifitseeritud IIIA staadiumis haigusega isikute kohta oli selle RFS analüüsi hetkel vähe andmeid.

Joonis 4. Retsidiividevaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Kuna PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientide analüüs oli esmaseks kaastulemusnäitajaks, siis viidi läbi eelnevalt määratletud alarühma analüüs patsientidel, kelle kasvajad olid PD-L1 negatiivsed, BRAF mutatsiooniga või ilma. Tabelis 11 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni ja BRAF mutatsiooni staatuse järgi.

Tabel 11. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni ja BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-054

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel	Platseebo	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel	Platseebo
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
	n=428	n=425	n=59	n=57
RFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS määr 6 kuu pärast	84%	75%	81%	64%
	BRAF mutatsiooniga		ilma BRAF mutatsioonita	
	n=245	n=262	n=233	n=214
RFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
RFS määr 6 kuu pärast	83%	73%	80%	72%

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC)

KEYNOTE-024: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-024, mis oli mitmekeskuseline kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel (n=154) või platiinat sisaldavat kemoterapiat uurija valikul (n=151; sealhulgas pemtrekseed + karboplatiin, pemtrekseed + tsisplatiin, gemtsitabiin + tsisplatiin, gemtsitabiin + karboplatiin või paklitakseel + karboplatiin. Mitte-lamerakulise vähiga patsiendid võisid saada pemtrekseedi säilitusravi). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse progresseerumiseni. Pärast haiguse progresseerumist oli lubatud ravi jätkata, kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uurija hinnangul oli ravi jätkamine talle kasulik. Patsiente, kelle haigus ei progresseerunud, võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust välistati patsiendid, kellel esinesid EGFR või ALK genoomi kasvaja aberratsioonid; kellel oli autoimmuunhaigus, mis 2 raviaasta kestel nõudis süsteemset ravi; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel. Keemiaravi saavad patsiendid, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine, said üle minna pembrolizumabi kasutamisele.

KEYNOTE-024 uuringus osalenud 305 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 65 aastat (54% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 82% valgest rassist ja 15% aasia päritolu; 35% ja 65% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (18%) või mitte-lamerakuline (82%); M1 staadium (99%); aju metastaasid (9%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), pimemeetodil hinnatuna RECIST 1.1 alusel sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) korras. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja üldine ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras). Tabelis 12 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu ravikavatsusega (ITT) populatsioonis. PFS ja ORR tulemused on saadud vaheanalüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 11 kuud. OS tulemused pärinevad lõplikust analüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 25 kuud.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-024

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=154	Keemiaravi n=151
PFS		
Juhtumiga patsientide arv (%)	73 (47%)	116 (77%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (6,7; andmed puuduvad)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Juhtumiga patsientide arv (%)	73 (47%)	96 (64%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	30,0 (18,3; andmed puuduvad)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Täielik ravivastus %	4%	1%
Osaline ravivastus %	41%	27%
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% ravi kestus ≥ 6 kuud	88% [§]	59% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

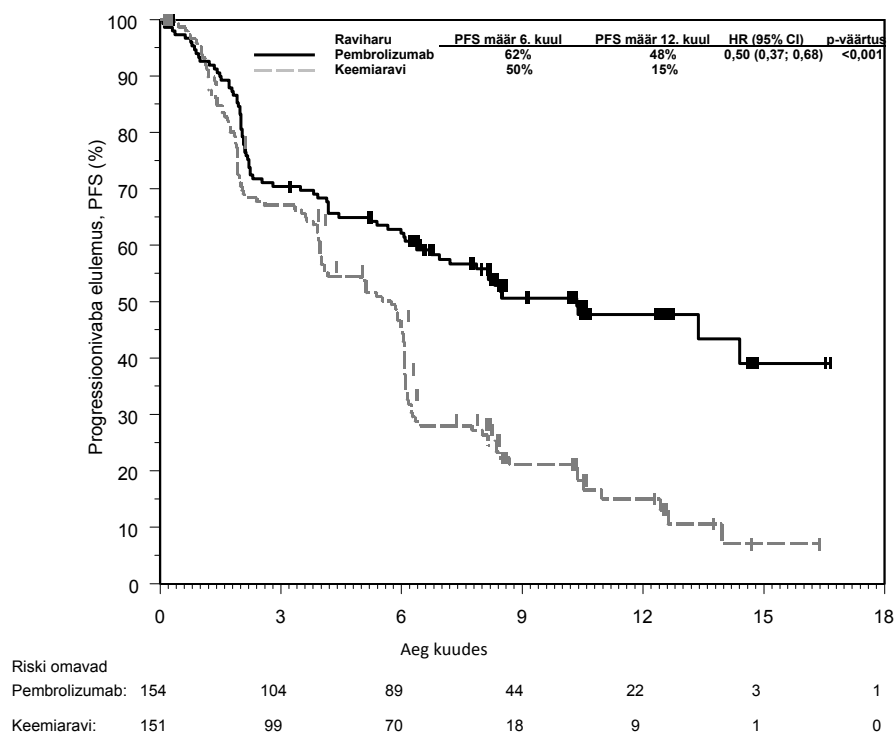
† Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

‡ Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

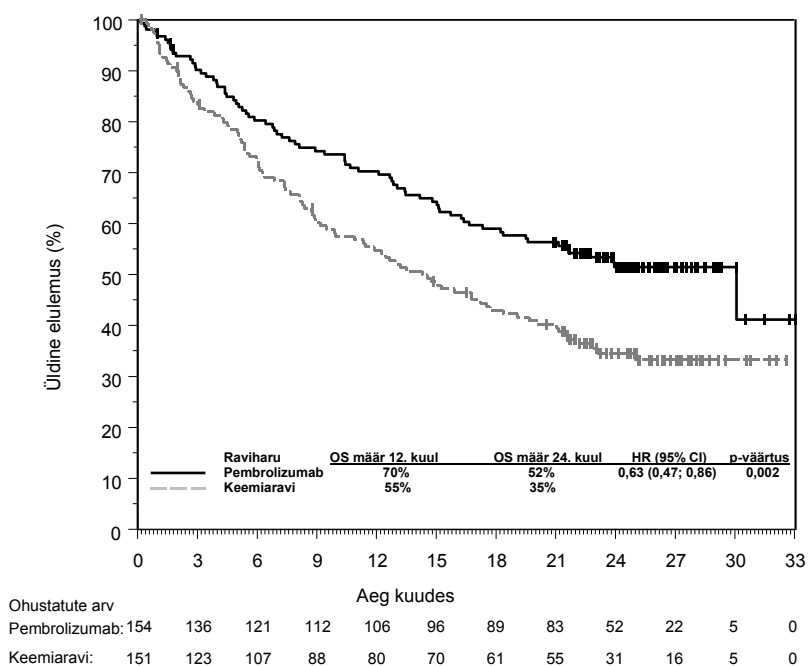
§ Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 43 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

¶ Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 16 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

Joonis 5. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 6. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühma analüüsis täheldati pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses vähenenud kasu elulemusele vähesel arvul patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, kuid selliste patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete alusel selgeid järeldusi teha.

KEYNOTE-189: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga uuriti mitmekesuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus KEYNOTE-189. Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: metastaatiline mittelamerakk-NSCLC, patsient ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC süsteemset ravi, ning EGFR- või

ALK-genoomsete tuumori aberratsioonide puudumine. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 raviaasta jooksul; kellel oli immunosupressiooni vajav haigus; või kes oli eelnenud 26 nädala jooksul saanud rindkere kiiritusravi annuses üle 30 Gy.

Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:

- 200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=410)
- Platseebot koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=206)

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST järgi BICR korras defineeritud haiguse progressiooni või pärast pemetrekseedi ärajätmist, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul. Patsientidel, kes läbisid 24 kuud kestnud ravi või kellel saavutati täielik ravivastus, oli lubatud pembrolizumabiga ravi taasalgustamine haiguse progressiooni korral, mida manustati kuni 1 täiendava aasta jooksul. Kasvaja staatust hinnati 6. nädalal ja 12. nädalal ning edaspidi iga 9 nädala järel. Patsientidele, kes said platseebot koos kemoterapiaga ja kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progressioon, pakuti pembrolizumabi monoterapiat.

616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus KEYNOTE-189 olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaaegu metastaasidega. Kokku 67 patsienti platseebo plus kemoterapia harus viidi üle pembrolizumabi monoterapiale haiguse progressiooni ajal ning veel 18 patsienti said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul. Jälgimisaja mediaan oli 10,5 kuud (vahemik: 0,2 kuni 20,4 kuud). Tabelis 13 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad. OS ja PFS Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonistel 7 ja 8.

Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia n=410	Platseebo + pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia n=206
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	127 (31%)	108 (52%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	Ei saanud (andmed puuduvad; andmed puuduvad)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	244 (60%)	166 (81%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [‡] % (95% CI)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Täielik ravivastus %	0,5%	0,5%
Osaline ravivastus %	47%	18%
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[¶]		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% ravi kestus \geq 6 kuud [¶]	81%	63%
% ravi kestus \geq 9 kuud [¶]	60%	44%

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

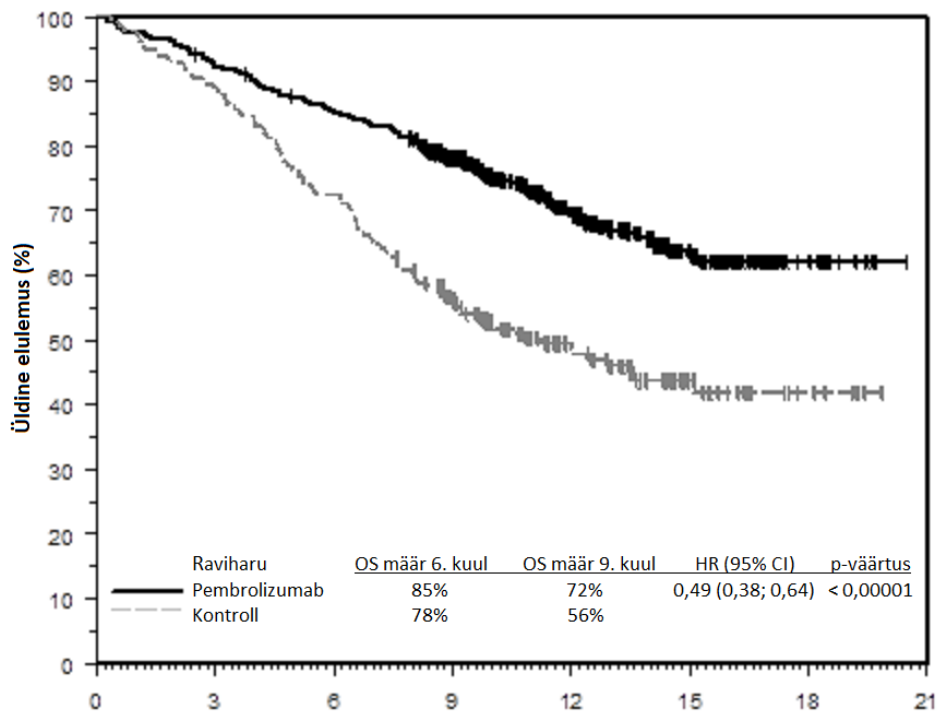
[†] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[‡] Põhineb patsientidel, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel PD-L1 staatuse, plaatinat sisaldava kemoterapia ja suitsetamise staatuse järgi

[¶] Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil

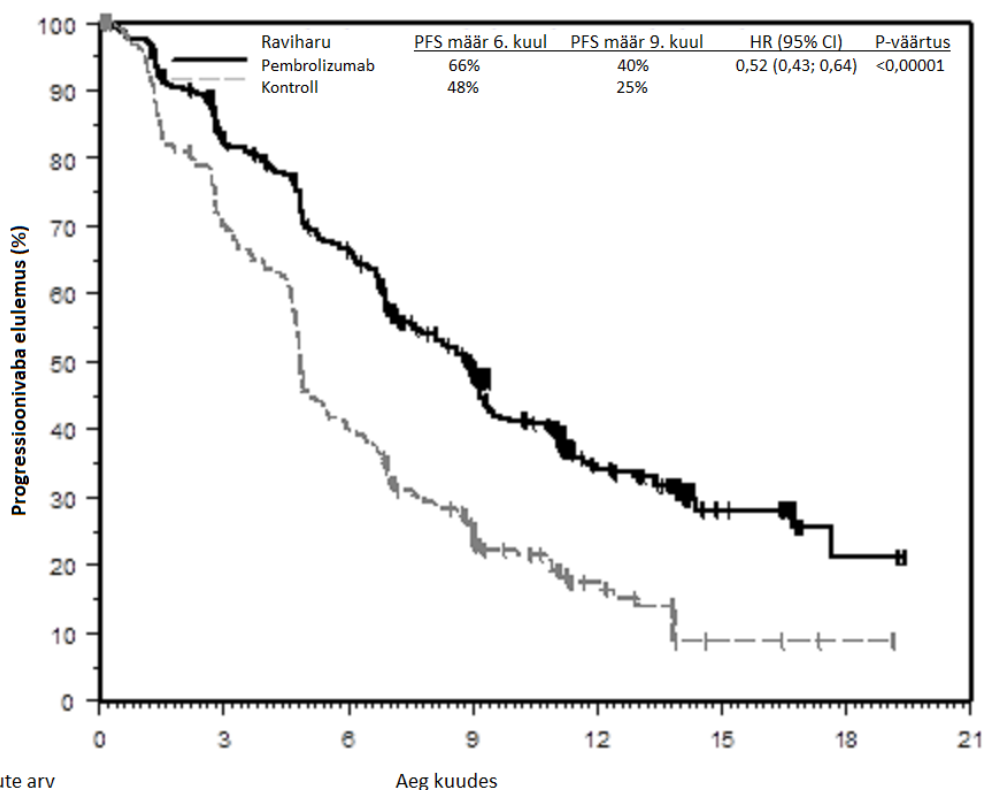
Joonis 7. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Ohustatute arv

	Aeg kuudes							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	377	347	278	163	71	18	0
Kontroll:	206	183	149	104	59	25	8	0

Joonis 8. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Ohustatute arv	Aeg kuudes							
Pembrolizumab:	410	322	256	149	60	17	5	0
Kontroll:	206	141	80	40	16	3	1	0

Uuringus KEYNOTE-189 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=127 (31%) vs. kemoterapia: n=63 (31%)], TPS oli 1...49% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=128 (31%) vs. kemoterapia: n=58 (28%)] või ≥ 50% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=132 (32%) vs. kemoterapia: n=70 (34%)] (vt tabel 14).

Tabel 14. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR (%)	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Uuringusse KEYNOTE-189 kaasati kokku 57 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (35 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 22 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR=2,09 [95% CI 0,84; 5,23] ja PFS HR=1,73 [95% CI 0,77; 3,90] võrdluses pembrolizumabi kombinatsioonravi vs. kemoterapia. Selles patsiendirühmas on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoterapiaga.

KEYNOTE-010: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi
Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-010, mis oli mitmekeskuseline avatud kontrollrühmaga uuring kaugelearenenud NSCLC patsientide raviks, kes olid varem saanud keemiaravi platinat sisaldava raviskeemi järgi. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ TPS-iga, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli esinenud haiguse progresseerumine ka nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi ajal enne pembrolizumabi manustamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n=344) või 10 mg/kg (n=346) iga 3 nädala järel või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² iga 3 nädala järel (n=343) kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Selle populatsiooni ravigeelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 63 aastat (42% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 72% valgest rassist ja 21% aasia päritolu; 34% ja 66% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (21%) või mitte-lamerakuline (70%); M1 staadium (91%); stabiilsed aju metastaasid (15%); genoomi mutatsioon EGFR (8%) või ALK (1%) esinemine. Varasem ravi hõlmas platinat kaksikraviskeemi (100%); patsiendid olid eelnevalt saanud ravi ühe (69%) või rohkema (29%) ravirea alusel.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), pimemeetodil hinnatuna RECIST 1.1 alusel sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) korras. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu populatsioonis (tuumori proportsiooni skoor TPS $\geq 1\%$) ja patsientidel, kelle TPS $\geq 50\%$. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver (TPS $\geq 1\%$) on näidatud joonisel 9.

Tabel 15. 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel saanud NSCLC-ga patsientide ravivastus uuringus KEYNOTE-010

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel	Dotsetakseel 75 mg/m ² iga 3 nädala järel
TPS ≥ 1%			
Patsientide arv	344	346	343
OS			
Juhtumiga patsientide arv (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
PFS[§]			
Juhtumiga patsientide arv (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-väärtus [†]	0,068	0,005	---
Mediaan kuudes (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Üldine ravivastuse määr[§]			
ORR % [¶] (95% CI)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
Ravivastuse kestus^{§,#,B}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (0,7+; 20,1+)	Ei ole saanud (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% ravi kestab	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Patsientide arv	139	151	152
OS			
Juhtumiga patsientide arv (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
PFS[§]			
Juhtumiga patsientide arv (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Riskitiheduste suhe * (95% CI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Üldine ravivastuse määr[§]			
ORR % [¶] (95% CI)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Ravivastuse kestus^{§,#,B}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (0,7+; 16,8+)	Ei ole saanud (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% ravi kestab	76%	75%	33%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes dotsetakseeliga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Statistiliselt oluline, põhinedes eelnevalt määratud kordsele kohandatud α tasemel

[§] Hinnati RECIST 1.1 alusel sõltumatu keske läbivaatuse (BICR) korras

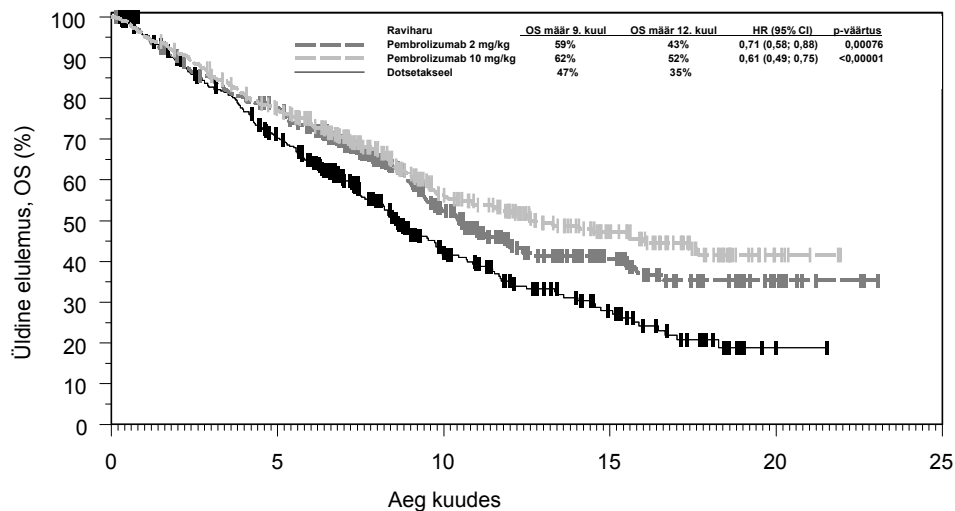
[¶] Kõik ravivastused olid osalised ravivastused

[#] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

^B Hõlmab 30, 31 ja 2 patsienti kestva ravivastusega 6 kuud või kauem, vastavalt pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ja dotsetakseeli harudest

^B Hõlmab 22, 24 ja 1 patsienti kestva ravivastusega 6 kuud või kauem, vastavalt pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ja dotsetakseeli harudest

Joonis 9. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-010 (patsiendid PD-L1 ekspresseeriva kasvaja proportsiooni skooriga $\geq 1\%$, ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad						
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Dotsetakseel:	343	212	79	33	1	0

Efektivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg harudes sarnased. Rühmadevahelises võrdluses olid üldise elulemuse efektiivsuse tulemusnäitajad püsivad sõltumata kasvajamaterjali vanusest (värske või arhiveeritud).

Alagrupi analüüsis täheldati pembrolizumabi puhul vähenenud kasu elulemusele võrreldes dotsetakseeliga patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud või patsientidel, kellel olid EGFR aktiveerivad mutatsioonid ning kes olid saanud vähemalt plaatinapõhist kemoterapiat ja türosiini kinaasi inhibiitorit; patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete põhjal siiski teha selgeid järeldusi.

Pembrolizumabi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kellel on kasvajakasv, mis ei ekspresseeri PD-L1, ei ole tõestatud.

Klassikaline Hodgkini lümfoom

Uuringud KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013: avatud uuringud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga (cHL) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013, kahes mitmekeskuselises avatud uuringus, milles raviti 241 cHL-ga patsienti. Nendesse uuringutesse kaasati patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud ASCT ja BV, kes ei sobinud ASCT-ks, sest neil ei õnnestunud saavutada täielikku või osalist remissiooni päästva keemiaraviga ja BV oli ebaõnnestunud või kellel ASCT ebaõnnestus ja BV ei manustatud. Viis uuritavat ei sobinud ASCT-ks teistel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine. Mõlemad uuringud hõlmasid patsiente sõltumata PD-L1 ekspresseerimisest. Mõlemasse uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli äge mitteinfektsioosne pneumoniit, allogeenne siirdamine viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid esines GVHD), aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiivset ravi vajav haigus. Patsientidele manustati pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n=210; KEYNOTE-087) või 10 mg/kg iga 2 nädala järel (n=31; KEYNOTE-013) kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni.

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud patsientide ravigeelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 35 aastat (9% olid 65-aastased või vanemad); 54% olid meessoost; 88% olid valgest rassist ning 49%

ja 51% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 4 (vahemikus 1 kuni 12). Kaheksakümmend üks protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 35%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Kuuskümmend üks protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 38% ei sobinud siirdamiseks; 17% ei olnud eelnevalt kasutanud brentuksimabvedotiini ning 36% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 80%-l nodulaarne skleroos, 11%-l segarakuline, 4%-l lümfotsüütiderohke ja 2%-l lümfotsüütidevaene.

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 32 aastat (7% olid 65-aastased või vanemad), 58% olid meessoost, 94% olid valgest rassist ning 45% ja 55% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 5 (vahemikus 2 kuni 15). Kaheksakümmend seitse protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 39%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 26% ei sobinud siirdamiseks ning 42% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 97%-l nodulaarne skleroos ja 3%-l segarakuline tõbi.

Peamisi efektiivsuse tulemusnäitajaid (ORR ja CRR) hinnati pimemeetodil sõltumatu keskse läbivaatuse korras vastavalt rahvusvahelise töögrupi (IWG, *International Working Group*) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse, PFS ja OS kestused. Ravivastust hinnati KN087 ja KN013 uuringutes vastavalt iga 12 ja 8 nädala järel, esimese ravieelsele järgneva plaanilise hindamisega 12. nädalal. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 16.

Tabel 16. Efektiivsustulemused uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel n=31
Objektiivse ravivastuse määr^c		
ORR % (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Täielik remissioon	22%	19%
Osaline remissioon	47%	39%
Ravivastuse kestus^c		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Ei saanud (0,0+; 26,1+) ^e
% kestusega ≥ 6 kuud	76% ^f	80% ^g
% kestusega ≥ 12 kuud	---	70% ^h
Aeg ravivastuseni		
Mediaan kuudes (vahemik)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Sündmusega patsientide arv (%)	70 (33%)	18 (58%)
Mediaan kuudes (95% CI)	11,3 (10,8; ei saanud)	11,4 (4,9; 27,8)
6 kuu PFS määr	72%	66%
9 kuu PFS määr	62%	---
12 kuu PFS määr	---	48%
OS		
Sündmusega patsientide arv (%)	4 (2%)	4 (13%)
6 kuu OS määr	99,5%	100%
12 kuu OS määr	97,6%	87,1%

^a Jälgimisperioodi aja mediaan 10,1 kuud

^b Jälgimisperioodi aja mediaan 28,7 kuud

^c Hinnatud pimemetoodil sõltumatu keskse läbivaatuse korras vastavalt rahvusvahelise töögrupi (IWG) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele PET KT skaneeringute järgi

^d Põhineb ravivastusega patsientidel (n=145) sõltumatu läbivaatuse alusel

^e Põhineb ravivastusega patsientidel (n=18) sõltumatu läbivaatuse alusel

^f Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 31 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

^g Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 9 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

^h Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 7 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

Ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel

Kokku raviti uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013 pembrolizumabiga 20 ≥ 65-aastast cHL patsienti. Nendelt patsientidelt kogutud andmeid on liiga vähe, et saaks teha mingeid järeldusi ravi ohutuse või efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYNOTE-045: kontrollitud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-045, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud (1:1) kontrollitud uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi hindamiseks patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Patsiendid pidid olema saanud ravi esimese rea plaatinat sisaldava raviskeemi alusel lokaalselt kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu või neoadjuvant/adjuvantravina ning neil pidi esinema haiguse retsidiiv/progressioon ≤ 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas KEYTRUDA't 200 mg iga 3 nädala järel (n=270) või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi skeemidest, kõiki neid manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=272): paklitakseel 175 mg/m² (n=84), dotsetakseel 75 mg/m² (n=84) või vinfluniin 320 mg/m² (n=87). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi oli lubatud jätkata ka pärast haiguse

progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund ning patsiendid, kes eelnevalt olid saanud rohkem kui 2 rea süsteemset keemiaravi metastaatilise uroteliaalvähi raviks. Patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime staatus oli 2, oli nõutav hemoglobiini tase ≥ 10 g/dl, maksa metastaaside puudumine ja nende eelneva keemiaravi skeemi viimase annuse manustamisest pidi uuringusse kaasamise hetkeks olema möödunud ≥ 3 kuud. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-045 osalenud 542 randomiseeritud patsiendi algtaaseme näitajad olid järgmised: mediaanvanus 66 aastat (vahemik: 26 kuni 88), 58% olid 65-aastased või vanemad; 74% olid meessoost; 72% valgenahalised ja 23% asiaadid; 56% ECOG sooritusvõime staatusena 1 ja 1% ECOG sooritusvõime staatusena 2; ning 96% M1 haigusega ja 4% M0 haigusega. Kaheksakümne seitsmel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sh 34%-l maksa metastaasid. Kaheksakümne kuuel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 14%-l primaarne kasvaja ülemises traktis. Viieteistkümmel protsendil patsientidest oli haigus progresseerunud pärast eelnevat platiinat sisaldavat neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kaksikümmend üks protsenti olid saanud 2 eelnevat süsteemset raviskeemi metastaaside raviks. Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud tsisplatiini, 23% olid eelnevalt saanud karboplatiini ja 1% oli saanud ravi mõne muu platiinat sisaldava raviskeemiga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras) ja ravivastuse kestus. Tabelis 17 on kokku võetud ravikavatsusliku populatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver on esitatud joonisel 10. Uuringus demonstreeriti statistiliselt olulist OS ja ORR paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused.

Tabel 17. Ravivastus uuringus KEYNOTE-045 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes olid varem saanud keemiaravi

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=270	Keemiaravi n=272
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	155 (57%)	179 (66%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
PFS[‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	218 (81%)	219 (81%)
Riskitiheduste suhe * (95% CI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-väärtus [†]	0,416	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Üldine ravivastuse määr[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-väärtus [§]	0,001	
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	14%	8%
Stabiilne haigus	17%	34%
Ravivastuse kestus^{‡,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 6 kuud	41 (78%)	7 (40%)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 12 kuud	14 (68%)	3 (35%)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi alusel

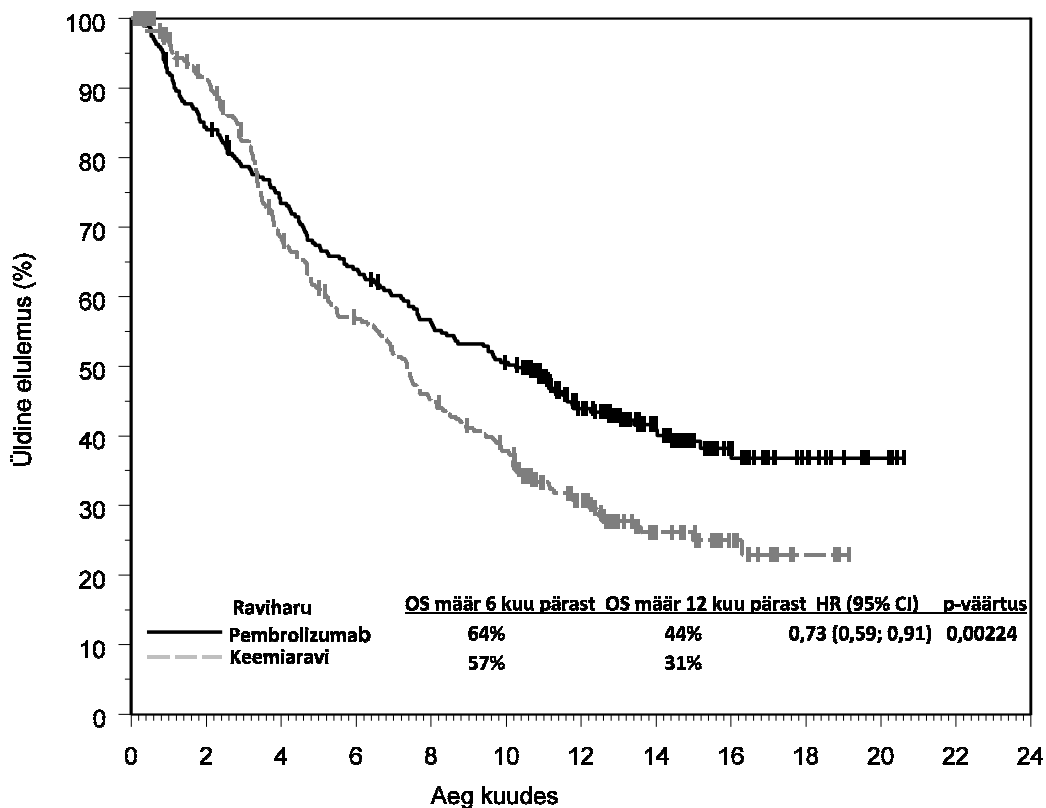
[‡] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras

[§] Miettineni ja Nurminenini meetodi alusel

[¶] Parima üldise ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

[#] Kaplan-Meieri hinnangu alusel

Joonis 10. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-045 (ravikavatsuslik populatsioon)



Ohustatute arv	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Keemiaravi:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Uuringu KEYNOTE-045 raames viidi läbi analüüs nii pembrolizumabi kui ka keemiaravi harude patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. keemiaravi: n=176 (65%)] või ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. keemiaravi: n=90 (33%)] (vt tabel 18).

Tabel 18. Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

PD-L1 ekspressioon	Pembrolizumab	Keemiaravi	Riskitiheduste suhe* (95% CI)
	Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi		
	Juhtude arv (patsientide arv)		
CPS < 10	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
CPS ≥ 10	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Patsientide poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes*, PROd) hinnati EORTC QLQ-C30 alusel. Pembrolizumabiga ravitud patsientidel täheldati EORTC QLQ-C30 globaalse terviseseisundi/elukvaliteedi halvenemiseni kulunud aja pikenedamist võrreldes nendega, kes uurija valikul said keemiaravi (HR 0,70; 95% CI 0,55...0,90). Rohkem kui 15-nädalase jälgimisperioodi jooksul püsis pembrolizumabiga ravitud patsientide globaalne terviseseisund/elukvaliteet stabiilsena, samas kui uurija valikul keemiaravi saanutel esines globaalse terviseseisundi/elukvaliteedi langus. Nende tulemuste interpreteerimisel tuleb lähtuda uuringu avatud ülesehitusest ja seetõttu tuleb neisse suhtuda ettevaatusega.

KEYNOTE-052: avatud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi mitmekeskuseline avatud uuring patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsiendid said pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi võidi jätkata pärast haiguse progressiooni tingimisel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanvanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiadid. Kaheksakümne seitsmel protsendil oli M1 haigus ja 13%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mittedobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%). Üheksakümmend protsenti patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 10% olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi. Kaheksakümne ühel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 19%-l patsientidest oli primaarne kasvaja ülemises traktis.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). Tabelis 19 on kokku võetud uuringupopulatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad jälgimisperioodi mediaaniga 11,5 kuud kõigi patsientide kohta.

Tabel 19. Ravivastus uuringus KEYNOTE-052 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Tulemusnäitaja	n=370
Üldine ravivastuse määr*	
Üldise ravivastuse määr % (95% CI)	29% (24; 34)
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%
Täielik ravivastus	8%
Osaline ravivastus	21%
Stabiilne haigus	18%
Ravivastuse kestus	
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (1,4+; 27,9+)
% kestusega ≥ 6 kuud	82% [‡]
Aeg ravivastuseni	
Mediaan kuudes (vahemik)	2,1 (1,3; 9,0)
Progressioonivaba elulemus*	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,3 (2,1; 3,4)
6 kuu progressioonivaba elulemuse määr	34%
12 kuu progressioonivaba elulemuse määr	22%
Üldine elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,0 (10,0; 13,6)
6 kuu üldise elulemuse määr	67%
12 kuu üldise elulemuse määr	48%

* Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras

† Põhineb parimal ravivastusel, milleks oli stabiilne haigus või parem tulemus

‡ Põhineb Kaplan-Meieri hinnangul; hõlmab 77 patsienti, kellel esines ravivastus kestusega 6 kuud või kauem

Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 (n=251; 68%) või ≥ 10 (n=110; 30%) (vt tabel 20).

Tabel 20. Üldine ravivastuse määr ja üldine elulemus PD-L1 ekspresiooni järgi

Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Üldine ravivastuse määr*		
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	21% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; ei saanud)
12 kuu üldise elulemuse määr	42%	61%

* BICR, RECIST 1.1 alusel

KEYNOTE-361 on käimasolev III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring, milles võrreldakse pembrolizumabi koos platinapõhise keemiaraviga või ilma ja esimese rea keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga isikutel. Varajase ülevaate esialgsed andmed näitasid vähenenud elulemust pembrolizumabi monoterapia korral patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10, võrreldes standardse keemiaraviga.

Välise andmejärelvalve komitee soovitude alusel peatati uuritavate määramine pembrolizumabi ravirühma, kui patsiendi kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10. Pembrolizumabi monoterapia rühm jääb avatuks üksnes patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10. Pembrolizumabi monoterapia rühma juba määratud isikud, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga < 10, saavad ravi jätkata. Randomiseerimine keemiaravi ning keemiaravi-pembrolizumabi rühmadesse on jätkuvalt avatud.

Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom

KEYNOTE-040: kontrollitud uuring HNSCC patsientidel, kes on varem saanud plaatinat sisaldavat kemoteraapiat

Pembrolizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta viidi läbi uuring KEYNOTE-040 - mitmekeskuseline avatud randomiseeritud kontrolliga uuring, milles hinnati korduva või metastaatilise HNSCC ravi patsientidel, kellel esines haiguse progressioon induktsioon-, samaaegse või adjuvantravi osana manustatud plaatinat sisaldava kemoteraapia ajal või järel ning kelle haigus ei allunud paiksele kuratiivsele ravile. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni (TPS \geq 50%), HPV staatuse ja ECOG sooritusvõime staatuse järgi ning seejärel randomiseeriti (1:1) sama kas pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n=247) või ühte kolmest standardravist (n=248): metotreksaat 40 mg/m² üks kord nädalas (n=64), dotsetakseel 75 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel (n=99) või tsetuksimab 400 mg/m² löökannus ja seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas (n=71). Ravi oli lubatud jätkata kuni haiguse progressioonini, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja uurija hinnangul võis saada ravist kliinilist kasu. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli: aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi; immunosupressiooni vajav haigus; või kes olid varem saanud korduva ja/või metastaatilise HNSCC tõttu 3 või enam süsteemset ravi. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel kuni 52. nädalani ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel.

Uuringusse KEYNOTE-040 kaasatud 495-st patsiendist 129-l (26%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 TPS-ga \geq 50% (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit järgi). Nende 129 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 62 aastat (40% vanuses 65 või rohkem aastat); 81% meessoost; 78% valged, 11% aasia päritolu ja 2% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1 vastavalt 23% ja 77%; HPV-positiivseid kasvajakasvajaid oli 19%-l. Kuuekümmesse seitsmel protsendil (67%) patsientidest oli M1 haigus ja enamikul oli IV staadiumi haigus (IV staadium 32%; IVa staadium 14%, IVb staadium 4% ja IVc staadium 44%). Kuuteistkümmel protsendil (16%) oli haiguse progressioon pärast plaatinat sisaldavat neoadjuvant- või adjuvantkemoteraapiat ning 84% oli eelnevalt saanud metastaatilise haiguse raviks 1...2 süsteemset raviskeemi.

ITT populatsioonis oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks OS. Algse analüüsi tulemusel oli OS HR 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) ühepoolse p-väärtusega 0,0316. OS mediaan oli pembrolizumabi rühmas 8,4 kuud, võrreldes 7,1 kuuga standardravi korral. Tabelis 21 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad TPS \geq 50% populatsioonis. OS Kaplan-Meieri kõver TPS \geq 50% populatsioonis on esitatud joonisel 11.

Tabel 21. Uuringu KEYNOTE-040 efektiivsustulemused 200 mg pembrolizumabiga iga 3 nädala järel HNSCC patsientidel TPS \geq 50% rühmast, kes olid eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=64	Standardravi* n=65
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	41 (64)	56 (86)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-väärtus [‡]	0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	52 (81)	58 (89)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-väärtus [‡]	0,003	
Mediaan kuudes (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Määr (%) 6. kuul (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Üldine ravivastuse määr[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-väärtus [†]	0,0009	
Täielik ravivastus	5%	2%
Osaline ravivastus	22%	8%
Stabiilne haigus	23%	23%
Ravivastuse kestus^{§,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Patsientide arv (% ^b) kestusega ≥ 6 kuud	9 (66)	2 (50)

* Metotreksaat, dotsetakseel või tsetuksimab

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes standardraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

‡ Ühepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti alusel

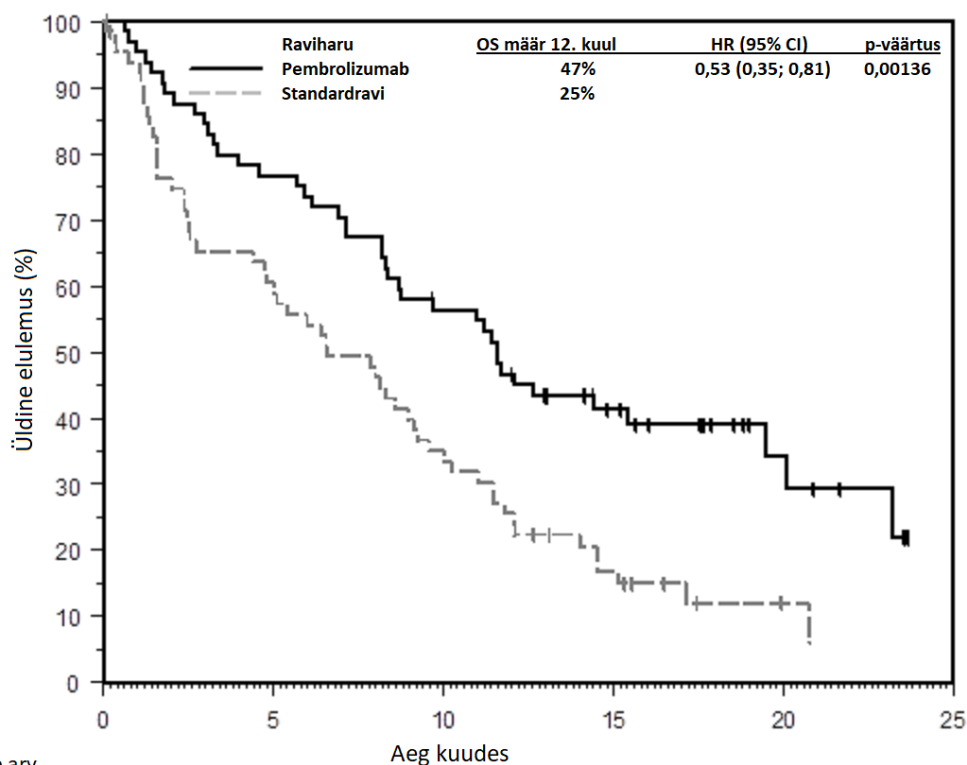
§ Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras

¶ Miettineni ja Nurmineni meetodi alusel

Parima üldise ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

^b Kaplan-Meieri hinnangu alusel

Joonis 11. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-040 patsientidel PD-L1 ekspresiooniga (TPS ≥ 50%)



Ohustatute arv	Aeg kuudes					
Pembrolizumab	64	49	35	19	7	1
Standardravi	65	38	22	9	2	0

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pembrolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kõikide pahaloomuliste neoplasmade kategooriasse kuuluvate seisundite (välja arvatud närvisüsteemi, vereloome ja lümfoïdkoe) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pembrolizumabi farmakokineetikat uuriti 2993-l metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi, NSCLC või kartsinoomiga patsiendil, kes said annuseid vahemikus 1...10 mg/kg iga 2 nädala järel, 2...10 mg/kg iga 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pembrolizumabi manustatakse veenisiseselt ja seetõttu on selle biosaadavus kohene ja täielik.

Jaotumine

Kooskõlas piiratud ekstravaskulaarse jaotumisega on pembrolizumabi jaotusruumala tasakaaluseisundis väike (ligikaudu 6,0 l; variatsioonikoefitsient (CV) 20%). Nagu on oodata antikeha puhul, ei seondu pembrolizumab spetsiifiliselt plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pembrolizumab kataboliseerub mittespetsiifiliste radade kaudu, kliirensis metabolism ei osale.

Eritumine

Pembrolizumabi kliirens on ligikaudu 23% väiksem (geomeetriline keskmine, 195 ml/ööpäevas [CV%: 40%]) pärast maksimaalse muutuse saavutamist tasakaaluseisundis võrreldes esimese annusega (252 ml/ööpäevas [CV%: 37%]); seda kliirensi vähenemist aja jooksul ei peeta kliiniliselt

oluliseks. Terminaalse poolväärtusaja geomeetiline keskmine väärtus (CV%) tasakaaluseisundis on 22 päeva (32%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pembrolizumabi ekspositsioon väljendatuna maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) suurenes efektiivses annusevahemikus proportsionaalselt annusega. Pembrolizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saabus 16 nädala jooksul ravimi korduval manustamisel iga 3 nädala järel raviskeemi alusel. Süsteemne kuhjumine oli 2,1-kordne. Tasakaaluseisundi minimaalsete kontsentratsioonide (C_{min}) mediaanid olid ligikaudu 22 mikrogrammi/ml annusega 2 mg/kg iga 3 nädala järel ja 29 mikrogrammi/ml annusega 200 mg iga 3 nädala järel. Annusega 2 mg/kg iga 3 nädala järel oli kontsentratsioonikõvera aluse pindala mediaan tasakaaluseisundis 3 nädala jooksul ($AUC_{0...3}$ nädalat) 794 mikrogrammi ööpäevas/ml ja annusega 200 mg iga 3 nädala järel 1053 mikrogrammi ööpäevas/ml.

Pärast pembrolizumabi manustamist annuses 200 mg iga 3 nädala järel cHL patsientidele leiti, et C_{min} väärtuse mediaan tasakaaluseisundis oli kuni 40% kõrgem võrreldes sellega, mida täheldati teist tüüpi kasvajat ravimisel sama annusega; minimaalsete kontsentratsioonide vahemik jäi siiski samaks. C_{max} mediaanväärtustes cHL ja teiste kasvajatüüpide puhul märkimisväärseid erinevusi ei esinenud. Tuginedes olemasolevatele ohutusandmetele cHL ja teiste kasvajatüüpide korral, ei oma need erinevused kliinilist tähtsust.

Patsientide erirühmad

Patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides hinnati erinevate kaasmuutujate mõju pembrolizumabi farmakokineetikale. Järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju pembrolizumabi kliirensile: vanus (vahemik 15...94 aastat), sugu, rass, kerge või mõõdukas neerukahjustus, kerge maksakahjustus ja kasvaja koormus. Kehakaalu seos kliirensiga toetab pembrolizumabi kasutamist kas fikseeritud annuses või kehakaalul põhinevates annustes, et oleks tagatud ekspositsiooni piisav ja ühtlane kontroll.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides kerge maksakahjustusega (määratletud USA Riikliku Vähiinstituudi maksafunktsiooni häirete kriteeriumite alusel) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kerge maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pembrolizumabi ohutust hinnati 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringutes *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati intravenoosselt annuseid 6, 40 või 200 mg/kg üks kord nädalas 1-kuulises uuringus ja üks kord iga kahe nädala järel 6-kuulises uuringus, millele järgnes 4-kuuline ravivaba periood. Olulisi toksilisi toimeid ei täheldatud ja mittetäheldatav kahjuliku toime tase oli mõlemas uuringus ≥ 200 mg/kg, mis andis vastavalt 19-kordse ja 94-kordse inimese ekspositsiooni annuste 10 mg/kg ja 2 mg/kg korral. NOAEL ületas 74-kordselt inimese ekspositsiooni annuse 200 mg korral.

Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada osaleb loote suhtes tolerantsuse säilitamisel kogu raseduse jooksul. Raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine on katkestanud tolerantsuse loote suhtes, mille tagajärjel on suurenenud loote kaotused.

Pembrolizumabiga ei ole fertiilsuuringuid loomadel läbi viidud. 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel ei olnud märkimisväärseid toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele, kuid paljud loomad nendes uuringutes ei olnud suguküpsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest manustamiskõlblikuks muutmisele järgnevast 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg pembrolizumabi sisaldav 15 ml-ne I tüüpi klaasviaal, millel on hall bromobutüülist punnkork ja alumiiniumtihend koos avokaadovärvi eemaldatava kattega.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamine ja manustamine

- Enne manustamiskõlblikuks muutmist võib lüofiliseeritud pulbri viaali hoida väljaspool külmkappi (temperatuuril kuni 25°C) kuni 24 tundi.
- Lisage aseptilistes tingimustes 2,3 ml süstevett, et saada 25 mg/ml (pH 5,2...5,8) KEYTRUDA lahust. Igas viaalis on täiendav täitemaht 10 mg (0,4 ml), mis tagab, et igast KEYTRUDA viaalist saab kätte 50 mg ravimit. 1 ml lahustatud kontsentrati sisaldab 25 mg pembrolizumabi.
- Vahu tekke vältimiseks lisage vesi mööda viaali seinu ja mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.

- Lüofiliseeritud pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks keerake aeglaselt viaali. Oodake kuni 5 minutit, et mullid kaoks. Ärge loksutage viaali.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Manustamiskõlblikuks muudetud KEYTRUDA on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 2 ml (50 mg)) KEYTRUDAt ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest manustamiskõlblikuks muutmisele järgnevast 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.
- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 4 ml kontsentratsiooni viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Üks ml kontsentratsiooni sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha (IgG4/kappa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega Fc-regioonis), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

Selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,2...5,8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud kauglearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (*metastatic non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoteraapiaga on näidustatud metastaatilise mittelamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise NSCLC raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAGA ravi alustamist olema saanud ka suunatud ravi.

KEYTRUDA on monoteraapiana näidustatud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi (cHL) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) ja ravi brentuksimabvedotiiniga (BV) või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi.

KEYTRUDA on monoterapiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoterapiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS) ≥ 10 (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA on monoterapiana näidustatud korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (*recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$ ja progresseerub platiinat sisaldava kemoterapia ajal või järel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima vähiravis kogenud eriarstid.

NSCLC, uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsientide testimine PD-L1 suhtes

NSCLC patsiente on soovitatav testida kasvaja PD-L1 ekspressiooni suhtes valideeritud testi abil. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on kõrge, tuleb arvesse võtta kõrvaltoimete tekke riski kombinatsioonravi korral võrreldes pembrolizumabi monoterapiaga ning hinnata kombineeritud ravi kasu/riski suhet iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Raviks sobivate varem ravimata uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsientide valimisel on aluseks kasvaja PD-L1 ekspressioon, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Annustamine

KEYTRUDA soovitatav annus on 200 mg, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel.

Patsiente tuleb KEYTRUDAGA ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Täheldatud on ebatüüpilisi ravivastuseid (st esialgset mööduvat kasvaja suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav ravi jätkata kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Melanoomi adjuvantraviks tuleb KEYTRUDAt manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta.

Tabel 1. KEYTRUDA-ravi soovitatavad modifikatsioonid *

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusaste või korduv 2. raskusaste	Lõplikult katkestada
Koliit	2. või 3. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Nefriit	2. raskusaste, kui kreatiniin > 1,5 kuni ≤3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui kreatiniin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
Endokrinopaatiaid	Sümptomaatiline hüpofüsiit ≥ 3. raskusastme hüperglükeemiaga (glükoos > 250mg/dl või > 13,9 mmol/l) või ketoatsidoosiga seotud I tüüpi diabeet ≥ 3. raskusastme hüpertüreoidism	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni* Patsientidel, kellel 3. või 4. raskusastme endokrinopaatia paranes 2. või madalamale raskusastmele ja on kontrolli all hormoonasendusraviga, kui see on näidustatud, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel juhul tuleb ravi katkestada. Hüpotüreoidismi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata.
Hepatiit	2. raskusaste, kui aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 kuni 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 1,5 kuni 3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui ASAT või ALAT > 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
	Maksametastaaside korral, kui ravi alguses esineb 2. raskusastme ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemisega ≥ 50%, mis püsib 1 nädal või kauem	Lõplikult katkestada
Nahareaktsioonid	3. raskusastme või kahtlustatav Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*

	4. raskusastme või kinnitatud SJS või TEN	Lõplikult katkestada
Teised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	Olenevalt kõrvaltoime raskusest ja tüübist (2. raskusaste või 3. raskusaste)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusastme müokardiit 3. või 4. raskusastme entsefaliit 3. või 4. raskusastme Guillain-Barré sündroom	Lõplikult katkestada
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Infusiooniga seotud reaktsioonid	3. või 4. raskusaste	Lõplikult katkestada

Märkus: toksilisuse raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite 4. versiooniga (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v.4).

* Kui raviga seotud toksilised toimed ei taandunud 0...1. raskusastmeni 12 nädala jooksul pärast KEYTRUDA viimase annuse manustamist või kui kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 12 nädala jooksul annuseni, mis vastab ≤ 10 mg prednisoonile, siis tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada.

Pembrolizumab-ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kes on varem põdenud immuunsüsteemiga seotud müokardiiti, ei ole teada.

4. raskusastme või korduva 3. raskusastme kõrvaltoimete esinemisel tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada, välja arvatud juhtudel, mille puhul on vastupidised soovitusel esitatud tabelis 1.

Ainult cHL patsientidel tuleb 4. raskusastme hematoloogilise toksilisuse puhul KEYTRUDA ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni.

KEYTRUDA ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ja neid tuleb teavitada KEYTRUDAGA seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) ja noorematel patsientidel (alla 65-aastased) ei täheldatud monoterapia ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi. Selles patsiendirühmas ei ole vaja annust kohandada.

≥ 65 -aastaste patsientide kohta on liiga vähe andmeid, et saaks teha järeldusi cHL populatsiooni kohta (vt lõik 5.1).

≥ 75 -aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Silma melanoom

Andmed KEYTRUDA ohutuse ja efektiivsuse kohta silma melanoomiga patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sooritusvõime staatuse skoor ≥ 2
Melanoomi, NSCLC, cHL ja HNSCC kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime staatuse skoor oli ≥ 2 (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

KEYTRUDA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

KEYTRUDAt peab manustama intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. KEYTRUDAt ei tohi manustada intravenoosse kiirendatud või boolussüstena.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga tuleb KEYTRUDA manustada esimesena. Vt ka pemetrekseedi ja valitud platinat sisaldava kemoterapia ravimiteavet.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud ravimpreparaadi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatuse hindamisel on tähtis kasutada hästi valideeritud ning kasutuskindlat meetodit, et minimeerida valenegatiivsete või valepositiivsete vastuste saamise võimalust.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on esinenud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh rasked ja surmaga lõppenud juhud. Suurem osa pembrolizumabi ravi ajal ilmnenuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest olid pöörduvad ja ravitavad pembrolizumabi ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on ilmnenuid ka pärast viimase pembrolizumabi annuse manustamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad samaaegselt esineda rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime jääb 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud pneumoniidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radiograafilise uuringuga ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud koliidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme koliidi korral (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hepatiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata või ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud nefriidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Pembrolizumabi raviga on täheldatud raskete endokrinopaatiate, sealhulgas hüpofüsiidi, I tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hüpofüsiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi (sealhulgas hüpopituitarismi ja sekundaarse neerupealiste puudulikkuse) nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Sekundaarse neerupealiste puudulikkuse raviks tuleb manustada kortikosteroide ja muud hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele ning pembrolizumabi manustamine sümptomaatilise hüpofüsiidi korral tuleb edasi lükata kuni see allub hormoonasendusravile. Kaaluda võib pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida hüpofüsi funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud I tüüpi suhkurtõve, sealhulgas diabeetilise ketoatsidoosi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või teiste diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes. I tüüpi diabeedi korral tuleb manustada insuliini ja 3. raskusastme hüperglükeemia korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata kuni metaboolse kontrolli saavutamiseni (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud kilpnäärme haiguste, sealhulgas hüpötüreoidismi, hüpertüreoidismi ja türeoidiidi esinemisest ja need võivad tekkida igal hetkel ravi ajal. Hüpötüreoidismist on sagedamini teatatud HNSCC patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja kilpnäärme haiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpötüreoidismi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata ja ilma kortikosteroidideta. Hüpertüreoidismi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi. Pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata ≥ 3 . raskusastme korral kuni hüpertüreoidism on paranenud 1. raskusastmele või alla selle. 3. või 4. raskusastme hüpertüreoidismiga patsientidel, kellel hüpertüreoidism paranes 2. või madalamale raskusastmele, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud rasketest nahareaktsioonidest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kahtlustatavate raskete nahareaktsioonide suhtes ja välistada muud põhjused. Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb ravi pembrolizumabiga kas edasi lükata või lõplikult katkestada ning manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) juhtudest (vt lõik 4.8). SJS või TEN sümptomite tekkimisel tuleb pembrolizumabi manustamine katkestada ja patsient tuleb suunata spetsialiseerunud raviüksusse seisundi hindamiseks ja raviks. SJS või TEN diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Ettevaatusega tuleb kaaluda pembrolizumabi kasutamist patsiendil, kellel on varem esinenud raske või eluohtlik naha kõrvaltoime varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt on lisaks teatatud järgmistest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest: uveiid, artriit, müosiit, müokardiit, pankreatiit, Guillaini-Barré sündroom, müasteeniline sündroom, hemolüütiline aneemia, sarkoidoos ja entsefaliit (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime jääb 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud prednisooni ≤ 10 mg või samaväärse ravimi annuseni ööpäevas.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud 4. raskusastme kõrvaltoime korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

PD-1 inhibiitoreid kasutanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorganite siirikute äratõukereaktsioonidest. Ravi pembrolizumabiga võib suurendada siiratud soliidorganiga patsientidel äratõukereaktsiooni riski. Siiratud organiga patsientidele pembrolizumab-ravi määramisel peab võrdlema ravi kasulikkust elundi äratõukereaktsiooni tekkeriskiga.

Hematopoeetiliste tüvirakkude allogeense siirdamise (HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant) tüsistused

Allogeenne HSCT pärast ravi pembrolizumabiga

Klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne HSCT, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haiguse (GVHD, *graft versus host*

disease) ja maksa venooklusiivse haiguse (VOD, *veno-occlusive disease*) juhtusid. Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku HSCT-st saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega (vt lõik 4.8).

Allogeenne HSCT enne ravi pembrolizumabiga

Patsientidel, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, on pärast ravi pembrolizumabiga teatatud ägedast transplantaat-peremehe vastu haigusest (sh letaalne GVHD). Patsientidel, kellel on pärast siirdamisprotseduuri esinenud GVHD, võib olla suurem risk GVHD tekkeks pärast ravi pembrolizumabiga. Patsientide puhul, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, tuleb hoolikalt kaaluda pembrolizumabiga ravist saadavat kasu võrreldes võimaliku GVHD ohuga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). Raskete infusioonireaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2). Kerge või mõõduka infusioonireaktsiooniga patsientidel võib pembrolizumabi manustamist jätkata hoolika järelevalve all, kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi ja antihistamiiniga.

Haiguspetsiifilised ettevaatusabinõud

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Enne kui alustada ravi kehvema prognoosiga ja/või agressiivse haigusega patsientidel, peab arst arvesse võtma pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uroteliaalse vähi korral on pembrolizumabi kasutamisel täheldatud suuremat surmade arvu 2 kuu jooksul võrreldes keemiaraviga (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud teguriteks olid kiiresti progresseeruv haigus eelneva plaatinaravi korral ja maksametaastaasid.

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10

Algtaseme ja prognostiliste haigusmuutujate järgi hõlmas uuringupopulatsioon KEYNOTE-052 ka hulka patsiente, kellele sobis karboplatiinipõhine kombinatsioonravi ja kelle puhul hinnatakse saadavat kasu võrdlusuuringus, ning patsiente, kellele sobis monokeemiaravi - nende puhul puuduvad randomiseeritud andmed. Lisaks sellele puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed kehvema seisundiga patsientide kohta (nt ECOG sooritusvõime staatus 3), keda ei peeta keemiaravi jaoks sobivateks. Nende andmete puudumise tõttu tuleb pembrolizumabi kasutada selles patsiendirühmas ettevaatusega, pärast võimaliku riski/kasu suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis kemoterapiaga NSCLC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puudub pembrolizumabi ohutuse vahetu võrdlus kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga.

≥ 75 -aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid. ≥ 75 -aastaste patsientide puhul tuleb pembrolizumabi kombinatsioonravi kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine melanoomiga patsientide adjuvantraviks

≥ 75 -aastaste patsientide puhul on täheldatud kalduvust raskete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Ohutusandmeid melanoomi adjuvantravi saavate ≥ 75 -aastaste patsientide kohta on piiratud.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivsed KNS metastaasid; ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 (välja arvatud uroteliaalne kartsinoom); HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon; aktiivne süsteemne autoimmuunhaigus; interstitsiaalne kopsuhaigus;

anamneesis pneumoniit, mis nõudis süsteemset ravi kortikosteroidiga; varem esinenud raske ülitundlikkus teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kes said immunosupressiivset ravi ja kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (määratleti kui mis tahes 4. või 3. raskusastme toksilisus, mis vajab kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) enam kui 12 nädala jooksul). Aktiivsete infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja ja enne pembrolizumabi saamist pidid nad ravima oma infektsiooni. Patsientidel, kellel ilmnis aktiivne infektsioon pembrolizumabi ravi ajal, rakendati sobivat ravi. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel ravi alguses esinesid kliiniliselt olulised neerufunktsiooni (kreatiniin > 1,5 korda üle normi ülapiiri) või maksafunktsiooni (bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülapiiri, ALAT ja ASAT > 2,5 korda üle normi ülapiiri maksametastaaside puudumisel) kõrvalkalded, mistõttu on teave raske neerukahjustusega ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel piiratud.

Retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga isikute puhul on vähe kliinilisi andmeid pembrolizumabi kasutamise kohta patsientidel, kes ei sobi ASCT-ks muudel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine (vt lõik 5.1).

Nendel patsientidel võib pembrolizumabi kasutada koos sobiva meditsiinilise käsitlusega olles enne hoolikalt kaalunud võimalikku suurenenud riski.

Patsiendi hoiatuskaart

Kõik KEYTRUDA ravi määravad peavad olema tutvunud arsti teabega ja käsitluse juhistega. Ravi määraja peab arutama KEYTRUDA ravi riske patsiendiga. Patsiendile antakse patsiendi hoiatuskaart iga kord, kui KEYTRUDA ravi määratakse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole pembrolizumabiga läbi viidud. Kuna pembrolizumab eritub ringlusest katabolismi teel, ei ole oodata metaboolseid ravimitevahelisi koostoimeid.

Enne ravi alustamist pembrolizumabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad häirida pembrolizumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib siiski immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks kasutada pärast ravi alustamist pembrolizumabiga (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal pembrolizumabiga ja vähemalt 4 kuud pärast pembrolizumabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Pembrolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud, kuid raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine häirib tolerantsust loote suhtes, mis põhjustab sagedasemat loote kaotust (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et pembrolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sealhulgas tõsta aborti või surnultsünni määrasid. Inimese immunoglobuliinid G4 (IgG4) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu, olles IgG4, võib pembrolizumab üle kanduda emalt arenevale lootele. Pembrolizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pembrolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas pembrolizumab eritub inimese rinnapiima. Kuna on teada, et antikehad võivad erituda inimese rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada. Rinnaga toitmise

katkestamine või ravi katkestamine pembrolizumabiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja pembrolizumabi ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pembrolizumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes kestusega 1 kuu ja 6 kuud ei esinenud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pembrolizumab võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pembrolizumabi manustamise järgselt on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Pembrolizumabi seostatakse kõige sagedamini immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Suurem osa nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, paranesid pärast sobiva ravi alustamist või pembrolizumabi ravi ärajätmist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 4948-l kaugelearenenud melanoomi, resetseeritud III staadiumi melanoomi (adjuvantravi), NSCLC, cHL, uroteliaalse kartsinoomiga või HNSCC patsiendil nelja annuse (2 mg/kg iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel) korral. Allpool ja tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused monoterapia kohta põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 7,3 kuud (vahemikus 1 päev kuni 31 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (34,1%), lööve (22,7%), iiveldus (21,7%), kõhulahtisus (21,5%) ja kihelus (20,2%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4).

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga on hinnatud kahes kliinilises uuringus 488 mittelamerakk-NSCLC patsiendil, kes said 200 mg, 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (47%), aneemia (37%), väsimus (38%), neutropeenia (22%), vähenenud söögiisu (21%), kõhulahtisus (20%) ja oksendamine (19%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 47% ja ainult kemoterapia puhul 37%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis kemoterapiaga esinenud või pembrolizumabi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad ainult pembrolizumabi või ainult kemoterapia kasutamisel, võivad esineda ka nende ravimpreparaatide kombinatsioonravi ajal, isegi kui neist kõrvaltoimetest ei ole teatatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes. Need toimed on toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed pembrolizumabiga ravitud patsientidel*

	Monoterapia	Kombinatsioonis kemoterapiaga
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Sage	pneumoonia	pneumoonia

Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	aneemia	aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	trombotsütopeenia, lümfopeenia	febriilne neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	neutropeenia, leukopeenia, eosinofilia	
Harv	immuunne trombotsütopeeniline purpur, hemolüütiline aneemia	
Immuunsüsteemi häired		
Sage	infusioonireaktsioon ^a	infusioonireaktsioon ^a
Aeg-ajalt	sarkoidoos	
Teadmata	soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon	
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpotüreoidism ^b	
Sage	hüpertüreoidism	hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Aeg-ajalt	hüpofüsiit ^c , türeoidiit ^d , neerupealiste puudulikkus	hüpofüsiit ^c , türeoidiit, neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	I tüüpi suhkurtõbi ^e	I tüüpi suhkurtõbi
Psühhiaatrilised häired		
Sage	unetus	
Aeg-ajalt		unetus
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	düsgeusia
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	pearinglus, peavalu, letargia, perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	epilepsia	
Harv	Guillaini-Barré sündroom ^f , müasteeniline sündroom ^g , meningiit (aseptiline), entsefaliit	
Silma kahjustused		
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit ^h	
Südame häired		
Aeg-ajalt	perikardi efusioon, perikardiit	perikardi efusioon
Harv	müokardiit	
Vaskulaarsed häired		
Sage	hüpertensioon	
Aeg-ajalt		hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düspnoe, köha	
Sage	pneumoniit ⁱ	pneumoniit, düspnoe, köha
Seedetrakti häired		
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^j , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit ^k , suu kuivus	koliit ^k , kõhuvalu ^j , suu kuivus
Aeg-ajalt	pankreatiit ^l	pankreatiit ^l
Harv	peensoole mulgustumine	
Maksa ja sapiteede häired		
Sage		hepatiit ^m
Aeg-ajalt	hepatiit ^m	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ⁿ , kihelus ^o	lööve ⁿ , kihelus ^o
Sage	rasked nahareaktsioonid ^p , erüteem, vitiliigo ^q , kuiv nahk, alopeetsia, ekseem, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid ^p , alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem
Aeg-ajalt	lihhenoidne keratoos ^r , psoriaas, dermatiit, , paapulid, juuste värvuse muutus	dermatiit, ekseem, juuste värvuse muutus, lihhenoidne keratoos ^r , vitiliigo ^q
Harv	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem	
Lihaskoe kahjustused ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	lihas-skeleti valu ^s , liigesevalu	
Sage	valu jäsemetes, müosiit ^t , artriit ^u	liigesevalu, müosiit ^t , artriit ^u , lihas-skeleti valu ^s , valu jäsemetes
Aeg-ajalt	tenosünoviit ^v	
Neerude ja kuseteede häired		
Sage		nefriit ^w , äge neerupuudulikkus
Aeg-ajalt	nefriit ^w	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^x , pürektsia	väsimus, jõuetus, ödeem ^x
Sage	külmavärinad, gripitaoline haigus	pürektsia
Aeg-ajalt		külmavärinad, gripitaoline haigus
Uuringud		
Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	amülaasi aktiivsuse suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia

*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis 2, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.

Järgmised mõisted viitavad pigem meditsiinilist seisundit kirjeldatavate seotud sündmuste rühmale kui ühele sündmusele.

- a. infusioonireaktsioonid (ravimi ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, ülitundlikkus ja tsütokiinide vabanemise sündroom)
- b. hüpötüreoidism (müksödeem)
- c. hüpofüsiit (hüpopituitarism)
- d. türeoidiit (autoimmuunne türeoidiit ja kilpnäärme häire)
- e. I tüüpi suhkurtõbi (diabeetiline ketoatsidoos)
- f. Guillain-Barré sündroom (aksonaalne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia)
- g. müasteeniline sündroom (*myasthenia gravis*)
- h. uveiit (iriit ja iridotsükliit)
- i. pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- j. kõhuvalu (ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu)
- k. koliit (mikroskoopiline koliit, enterokoliit ja autoimmuunne koliit)
- l. pankreatiit (autoimmuunne pankreatiit ja äge pankreatiit)
- m. hepatiit (autoimmuunne hepatiit ja ravimite tingitud maksakahjustus)
- n. lööve (erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, villiline lööve ja genitaalpiirkonna lööve)
- o. kihelus (urtikaaria, papuloosne urtikaaria, generaliseerunud kihelus ja genitaalpiirkonna kihelus)
- p. rasked nahareaktsioonid (bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, eksfoliatiivne lööve, pemfigus, nahanekroos, toksiline nahalööve ja ≥ 3 . raskusastme: äge febrilne neutropeeniline dermatoos, kontusioon, lamatishaavand, psoriaatiline dermatiit, ravimlööve, ikterus, pemfigoid, kihelus, generaliseerunud kihelus, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulo-papuloosne lööve, pruriitiline lööve, pustulaarne lööve ja nahalesioonid)
- q. vitiliigo (naha depigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon ja silmalaua hüpopigmentatsioon)
- r. lihhenoidne keratoos (lame lihhen ja skleroseeriv lihhen)
- s. lihas-skeleti valu (lihase-skeleti ebamugavustunne, seljavalu, lihas-skeleti jäikus, lihas-skeleti rindkerevalu ja kõrkael)
- t. müosiit (müalgia, müopaatia, reumaatiline polümüalgia ja rabdomüolüüs)
- u. artriit (liigese turse, polüartriit ja liigese efusioon)
- v. tenosünooviit (tendiniit, sünooviit ja kõõlusevalu)
- w. nefriit (autoimmuunne nefriit, tubulointerstitsiaalne nefriit ja neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus või äge neerukahjustus nefriidi ilmingutega, nefrootiline sündroom)
- x. ödeem (perifeersed tursed, generaliseerunud turse, vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, silmalaugude turse ja huulte turse, näo turse, piirdunud turse ja periorbitaalne turse)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgnevate immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kohta põhinevad patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes pembrolizumabi neljas annuses (2 mg/kg iga 3 nädala järel, 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel) (vt lõik 5.1). Nende kõrvaltoimete käsitlemise juhised on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Pneumoniit esines 182-l (3,7%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3., 4. või 5. raskusastme juhud vastavalt 78 (1,6%), 48 (1,0%), 9 (0,2%) ja 7 (0,1%) patsiendil. Pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,7 kuud (vahemik 2 päeva kuni 21,3 kuud). Mediaankestus oli 1,9 kuud (vahemik 1 päev kuni 17,2+ kuud). Pneumoniit esines sagedamini patsientidel, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi (8,1%), võrreldes patsientidega, kes eelnevalt ei olnud rindkere kiiritusravi saanud (3,3%). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 75 (1,5%) patsienti. Pneumoniit paranes 101 patsiendil, 2 patsiendil jääknähtudega.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Koliit esines 97-l (2,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 28 (0,6%), 56 (1,1%) ja 3 (<0,1%) patsiendil. Koliidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,8 kuud (vahemik 7 päeva kuni 20,2 kuud). Mediaankestus oli 1,2 kuud (vahemik 1 päev kuni 8,7+ kuud). Koliidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 28 (0,6%) patsienti. Koliit paranes 75 patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Hepatiit esines 39-l (0,8%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 7 (0,1%), 26 (0,5%) ja 4 (<0,1%) patsiendil. Hepatiidi avaldumiseni kulunud

mediaanaeg oli 2,8 kuud (vahemik 8 päeva kuni 21,4 kuud). Mediaankestus oli 1,1 kuud (vahemik 1 päev kuni 20,9+ kuud). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 14 (0,3%) patsienti. Hepatiit paranes 27 patsiendil.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit

Nefriit esines 17-1 (0,3%) pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 3 (0,1%), 12 (0,2%) ja 1 (<0,1%) patsiendil. Nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 5,1 kuud (vahemik 12 päeva kuni 12,8 kuud). Mediaankestus oli 1,8 kuud (vahemik 6 päeva kuni 10,5+ kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 7 (0,1%) patsienti. Nefriit paranes 9 patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes said pembrolizumabi kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga (n=488), oli nefriidi esinemissagedus 1,4% (kõik raskusastmed), seejuures 3. raskusastme juhtusid 0,8% ja 4. raskusastme juhtusid 0,4%.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Hüpfüsiit esines 32-1 (0,6%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 13 (0,3%), 15 (0,3%) ja 1 (<0,1%) patsiendil. Hüpfüsiidi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 5,3 kuud (vahemik 1 päev kuni 17,7 kuud). Mediaankestus oli 1,7 kuud (vahemik 3 päeva kuni 18,1+ kuud). Hüpfüsiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 8 (0,2%) patsienti. Hüpfüsiit paranes 9 patsiendil, 7-1 jääknähtudega.

Hüpertüreoidism esines 197-1 (4,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 52 (1,1%) ja 5 (0,1%) patsiendil. Hüpertüreoidismi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 1,4 kuud (vahemik 1 päev kuni 21,9 kuud). Mediaankestus oli 1,7 kuud (vahemik 4 päeva kuni 15,5+ kuud). Hüpertüreoidismi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 3 (0,1%) patsienti. Hüpertüreoidism paranes 152 (77,2%) patsiendil, 1 patsiendil jääknähtudega.

Hüpotüreoidism esines 514-1 (10,4%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 377 (7,6%) ja 7 (0,1%) patsiendil. Hüpotüreoidismi avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3,5 kuud (vahemik 1 päev kuni 18,9 kuud). Mediaankestus ei saanud (vahemik 2 päeva kuni 29,9+ kuud). Kaks patsienti (<0,1%) lõpetas ravi pembrolizumabiga hüpotüreoidismi tõttu. Hüpotüreoidism paranes 107 (20,8%) patsiendil, 9 patsiendil jääknähtudega. Hüpotüreoidismi esinemissagedus cHL patsientide (n=241) seas oli 14,1% (kõik raskusastmed); 3. raskusastme hüpotüreoidismi esinemissagedus oli 0,4%. HNSCC patsientidel (n=609) oli hüpotüreoidismi esinemissagedus 15,1% (kõik raskusastmed), sh 3. raskusastmega 0,5%.

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Immuunsüsteemiga seotud raskeid nahareaktsioone esines 66 (1,3%) patsiendil, sh 2., 3. ja 5. astme juhud vastavalt 6 (0,1%), 48 (1,0%) ja 1 (<0,1%) pembrolizumabiga ravitud patsiendil. Mediaanaeg raskete nahareaktsioonide alguseni oli 3,2 kuud (vahemikus 4 päeva kuni 19,4 kuud). Mediaankestus oli 1,6 kuud (vahemikus 1 päev kuni 16,1+ kuud). Raske nahareaktsiooni tõttu katkestati ravi pembrolizumabiga 5 (0,2%) patsiendil. Rasked nahareaktsioonid lahenesid 46 patsiendil.

Harvadel juhtudel esines SJS ja TEN juhtumeid, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Allogeense HSCT tüsistused klassikalise Hodgkini lümfoomi korral

23-st cHL patsiendist, kellel pärast pembrolizumab-ravi jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 6 patsiendil (26%) GVHD, mis ühel juhul lõppes surmaga ning 2 patsiendil (9%) tekkis raske maksa VOD pärast vähendatud intensiivsusega ettevalmistamist, mis ühel juhul lõppes surmaga. 23 patsienti jälgiti pärast järgnenud allogeenset HSCT-d jälgimisperioodi mediaaniga 5,1 kuud (vahemik: 0...26,2 kuud).

Kõrvalekalded laborianalüüsid

Pembrolizumabi monoterapiaga ravi saavatel patsientidel esines ravigeelse tasemega võrreldes 3. või 4. raskusastmeni ulatuvaid kõrvalekaldeid laboratoorses analüüsid järgmise protsentuaalse osakaaluga: lümfotsüütide arvu vähenemine 10,8%, naatriumi sisalduse vähenemine 7,6%,

hemoglobiini sisalduse vähenemine 6,5%, fosfaadi sisalduse vähenemine 5,2%, glükoosi sisalduse suurenemine 5,2%, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,9%, ASAT aktiivsuse suurenemine 2,6%, ALAT aktiivsuse suurenemine 2,3%, kaaliumi sisalduse vähenemine 2%, bilirubiini sisalduse suurenemine 1,8%, kaaliumi sisalduse suurenemine 1,6%, albumiini sisalduse vähenemine 1,5%, kaltsiumi sisalduse suurenemine 1,5%, kreatiniini sisalduse suurenemine 1,4%, trombotsüütide arvu vähenemine 1,4%, neutrofiilide arvu vähenemine 1,4%, kaltsiumi sisalduse vähenemine 1,2%, magneesiumi sisalduse suurenemine 0,8%, leukotsüütide arvu vähenemine 0,6%, glükoosi sisalduse vähenemine 0,5%, magneesiumi sisalduse vähenemine 0,2% ja naatriumi sisalduse suurenemine 0,2%.

Immunogeensus

Iga kolme nädala järel 2 mg/kg, iga kolme nädala järel 200 mg või iga kahe või kolme nädala järel 10 mg/kg pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli 2034-st hinnatavast patsiendist 36-l (1,8%) analüüs positiivne ravist tingitud pembrolizumabi vastaste antikehade suhtes, kellest 9-l (0,4%) patsiendil olid pembrolizumabi vastased neutraliseerivad antikehad. Puudusid tõendid farmakokineetika või ohutusprofiili muutuste kohta seoses pembrolizumabi vastaste siduvate või neutraliseerivate antikehade tekkega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pembrolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad. ATC-kood: L01XC18

Toimemehhanism

KEYTRUDA on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime liganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. KEYTRUDA potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvajavastaseid vastuseid blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeneeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Annustamine melanoomi ja NSCLC-ga patsientidel

Pembrolizumabi annuseid 2 mg/kg iga 3 nädala järel, 10 mg/kg iga 3 nädala järel ja 10 mg/kg iga 2 nädala järel hinnati melanoomi või varem ravitud NSCLC kliinilistes uuringutes. Põhinedes annuse/ekspositsiooni seostele pembrolizumabi efektiivsuse ja ohutusega, puuduvad kliiniliselt olulised ohutuse ja efektiivsuse erinevused annuste 200 mg või 2 mg/kg manustamisel iga 3 nädala järel melanoomi või NSCLC-ga patsientidele. Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg iga 3 nädala järel.

Melanoom

KEYNOTE-006: Kontrolliga uuring melanoomi patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus raviti kaugelearenenud melanoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 (n = 279) või 3 nädala järel (n = 277) või ipilimumabi 3 mg/kg iga 3 nädala järel (n = 278). Ei olnud nõutud, et patsiendid, kellel oli BRAF V600E mutatsiooniga melanoom, oleks saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesis esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel.

834 patsiendist 60% olid mehed, 44% 65-aastased või vanemad (mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik 18...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kuuekümne viiel protsendil patsientidest oli M1c staadium, 9%-l olid anamneesis ajumetastaasid, 66% ei olnud varem ravi saanud ja 34% oli saanud eelnevalt ühte ravi. Kolmekümne ühel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1 ja 69%-l oli ECOG sooritusvõime 0 ning 32%-l oli LDH tase tõusnud. BRAF mutatsioonidest teatati 302 (36%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsientidest oli 139 (46%) saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), hinnatuna kombineeritud radioloogilise ja onkoloogilise hinnangu (*Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO) alusel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST, versiooni 1.1 põhjal), ja üldine elulemus (*overall survival* OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga, lõplikus analüüsis, mis viidi läbi pärast minimaalselt 21 kuud kestnud järeljälgimist. Lõpliku analüüsi üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõverad on näidatud joonistel 1 ja 2.

Tabel 3. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel n=279	Ipilimumab 3 mg/kg iga 3 nädala järel n=278
Üldine elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	Saavutamata (24; NA)	Saavutamata (22; NA)	16 (14; 22)
Progressioonivaba elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Parim üldine ravivastus			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Täieliku ravivastuse %	13%	12%	5%
Osalise ravivastuse %	23%	25%	8%
Ravivastuse kestus[‡]			
Mediaan kuudes (vahemik)	Saavutamata (2,0; 22,8+)	Saavutamata (1,8; 22,8+)	Saavutamata (1,1+; 23,8+)
%, kellel ravivastus püsib pärast 18 kuud	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes ipilimumabiga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

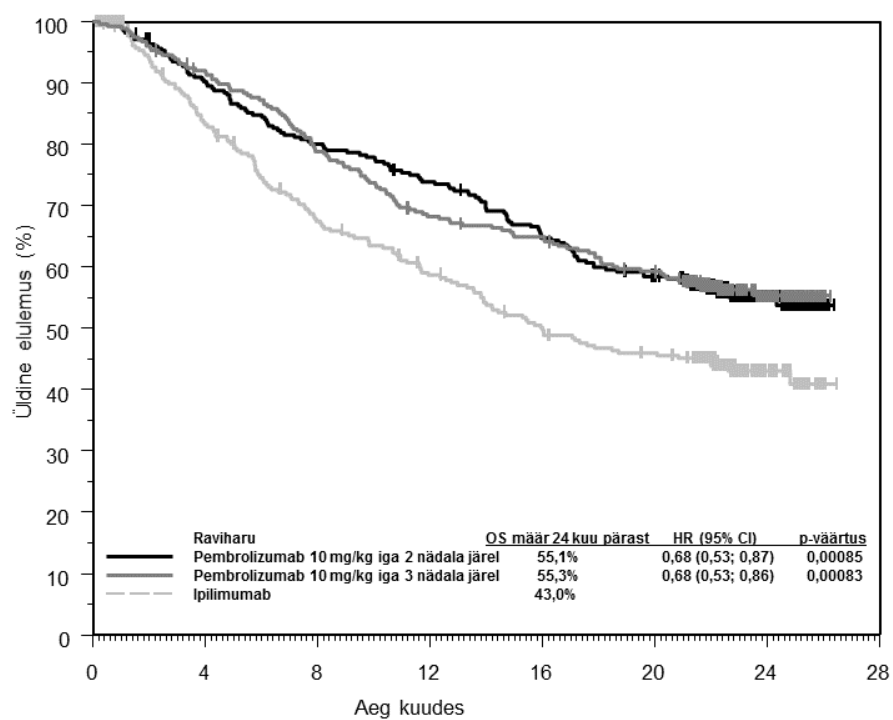
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

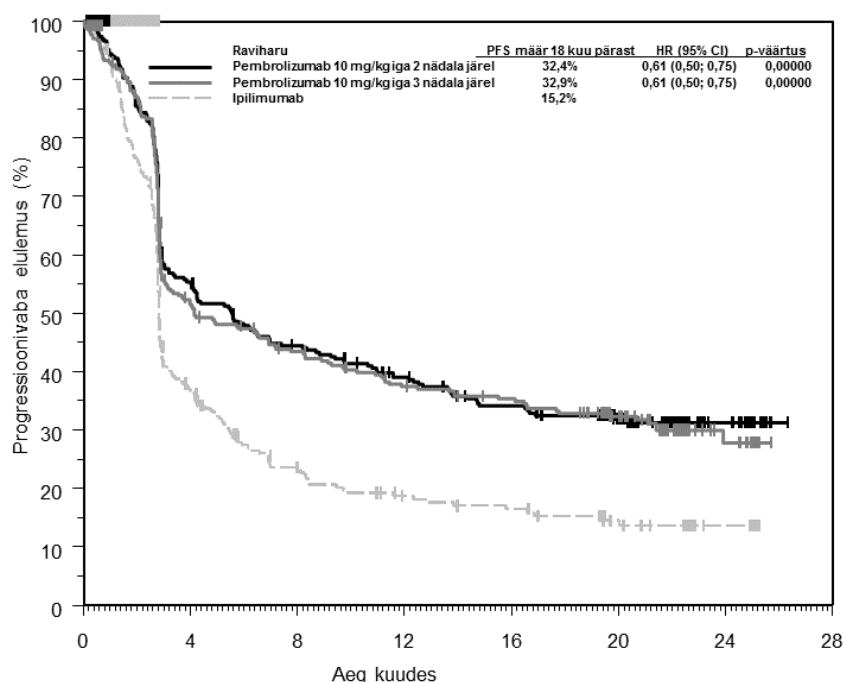
NA = andmed puuduvad (*not available*)

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrollitud uuringus KEYNOTE-002, kus osalesid kaugelearenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n = 180) või 10 mg/kg (n = 181) iga 3 nädala järel või kemoterapiat (n = 179, sealhulgas dakarbasiin, temosolomiid, karboplatiin, paklitakseel või karboplatiin + paklitakseel). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines autoimmuunhaigus või kes said immunosupressiivset ravi; lisaks ei kaasatud patsiente, kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked või eluohtlikud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida määratleti kui mis tahes 4. raskusastme toksilisust või enam kui 12 nädala vältel kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) vajavat 3. raskusastme toksilisust; kellel oli kestev eelnevast ipilimumabi ravist tingitud ≥ 2. raskusastme kõrvaltoime; kellel oli varem esinenud rasket ülitundlikkust teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kellel oli anamneesis pneumooniit või interstitsiaalne kopsuhaigus; kellel oli HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon ja kellel oli ECOG sooritusvõime ≥ 2.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnisid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel. Kemoterapiat saanud patsientidel, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine pärast esimest haiguse kavandatud hindamist, oli võimalik üleminek kasutades topeltpimemenetlust ja saada 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel.

540 patsiendist 61% olid mehed, 43% 65-aastased või vanemad (mediaanvanus oli 62 aastat (vahemik 15...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne kahel protsendil oli M1c staadium, 73% oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 32% patsientidest kolme või enam süsteemset

kaugelearenenud melanoomi ravi. Neljakümne viiel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1, 40%-l oli LDH tase tõusnud ja 23%-l oli BRAF mutatsiooniga kasvaja.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, hinnatuna IRO alusel RECIST versiooni 1.1 põhjal, ja üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest lõplikus analüüsis eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel ja PFS-i Kaplan-Meieri kõver on näidatud joonisel 3. Mõlemas pembrolizumabi harus oli PFS parem võrreldes kemoteeraapiaga ja pembrolizumabi annuste vahel erinevusi ei olnud. Pembrolizumabi ja kemoteeraapia vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust lõplikus üldise elulemuse analüüsis, mida ei kohandatud ühest ravirühmast teise üle minemise võimalike segavate mõjude suhtes. Kemoteeraapia rühma randomiseeritud patsientidest 55% viidi üle ning said järgnevalt ravi pembrolizumabiga.

Tabel 4. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel n=181	Kemoteeraapia n=179
Progressioonivaba elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Üldine elulemus			
Juhtumiga patsientide arv (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-väärtus [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Parim üldine ravivastus			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Täieliku ravivastuse %	3%	7%	0%
Osalise ravivastuse %	19%	20%	5%
Ravivastuse kestus[§]			
Mediaan kuudes (vahemik)	22;8 (1,4+; 25,3+)	Saavutamata (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
%, kellel ravivastus püsib pärast 12 kuud	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteeraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

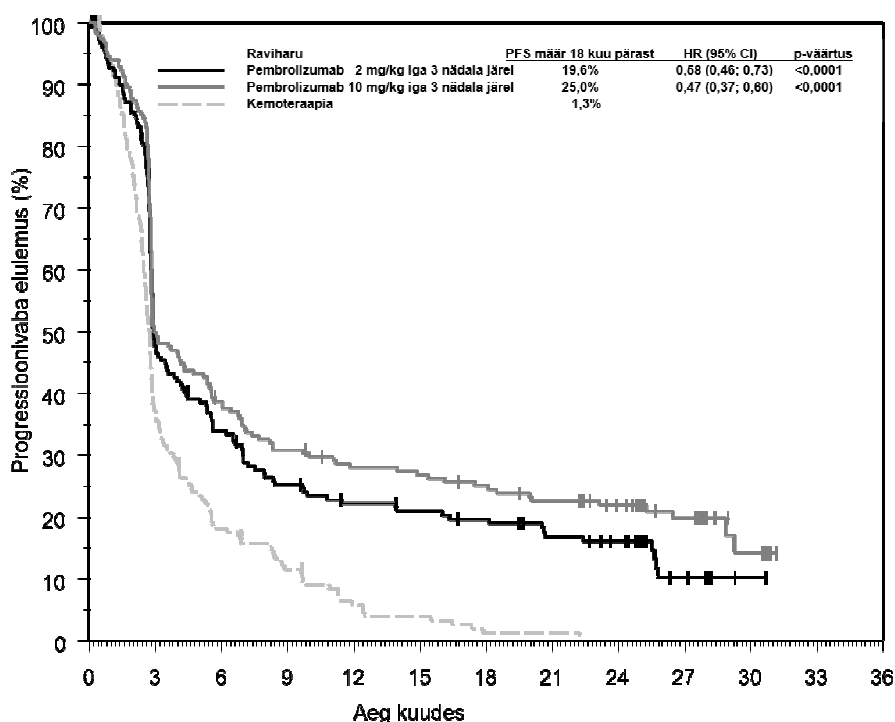
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Ei olnud statistiliselt märkimisväärne pärast mitmesuste korrigeerimist

[§] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus lõplikus analüüsis

[¶] Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Joonis 3. Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-002 (ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad						
Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel:	180	59	36	29	19	1
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	181	69	48	42	30	5
Kemoterapia:	179	31	9	2	1	0

KEYNOTE-001: Avatud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud või ei olnud saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust kaugelarenenud melanoomiga patsientidel hinnati mittekontrollitud avatud uuringus KEYNOTE-001. Efektiivsust hinnati 276 patsiendil kahes kindlaksmääratud kohordis, kus ühes olid eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid (ja kui BRAF V600 mutatsioon positiivne, koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga) ning teises ipilimumabi ravi mitte saanud patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg iga 3 nädala järel. Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesis esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Uuringust välja jätmise kriteeriumid oli sarnased nagu uuringus KEYNOTE-002.

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud 2 mg/kg pembrolizumabi saanud 89 patsiendist 53% olid mehed, 33% 65-aastased või vanemad ja mediaanvanus oli 59 aastat (vahemik 18...88). Kõik peale kahe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne neljal protsendil oli M1c staadium ja 8%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Seitsekümmend protsenti oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 35% patsientidest kolme või enam süsteemset kaugelarenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 13%-l uuringus osalenutest. Kõik BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsiendid olid saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

2 mg/kg pembrolizumabi saanud eelnevalt ipilimumabiga mitte ravitud 51 patsiendist 63% olid mehed, 35% 65-aastased või vanemad ja mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 35...80). Kõik peale ühe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kuuekümmend kolmel protsendil oli M1c staadium ja 2%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Nelikümmend viis protsenti ei olnud eelnevalt saanud kaugelarenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 20%-l (39%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsientidest 10 (50%) oli saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna RECIST 1.1-l põhineva sõltumatu ülevaate alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid haiguse kontrolli määr (sealhulgas täielik ravivastus, osaline ravivastus ja stabiilne haigus), ravivastuse kestus, PFS ja üldine elulemus. Kasvaja ravivastust hinnati 12-nädalaste vahemike järel. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest eelnevalt ipilimumabiga ravi saanud või mitte saanud patsientidel, kes said pembrolizumabi annuses 2 mg/kg. Kokkuvõtte põhineb kõigi patsientide minimaalsel järeljälgimisperioodil pikkusega 30 kuud.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-001

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravi mittesaanud patsientidel n = 51
Parim üldine ravivastus* IRO[†] põhjal		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Täielik ravivastus	7%	12%
Osaline ravivastus	19%	24%
Haiguse kontrolli määr, % [‡]	48%	49%
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes (vahemik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
%, kellel ravivastus püsib 24 kuu pärast [¶]	75%	71%
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-i määr 12 kuu möödudes	34%	38%
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	18,9 (11; puudub)	28,0 (14; puudub)
Üldise elulemuse määr 24 kuu möödudes	44%	56%

* Hõlmab patsiente, kellel ei olnud ravieelselt mõõdetavat haigust sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

[†] IRO = Kombineeritud radioloogiline ja onkoloogiline hinnang RECIST 1.1 alusel

[‡] Põhineb stabiilse haiguse parimal ravivastusel või paremal seisundil

[§] Põhineb patsientidel, kellel oli sõltumatu hinnangu põhjal kinnitatud ravivastus, alates ravivastuse esmakordse registreerimise kuupäevast; n = 23 eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid; n = 18 ipilimumabiga ravi mittesaanud patsiendid

[¶] Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel (n = 84) ja ipilimumabiga ravi mitte saanud patsientidel (n = 52), kes said 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel olid sarnased tulemused iga 3 nädala järel 2 mg/kg pembrolizumabi saanud patsientidel täheldatuga.

Patsientide alarühmade analüüsid

BRAF mutatsiooni staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 414, 77%) või kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 126, 23%), nagu on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita	
	Pembrolizumab 2mg/kg iga 3 nädala järel (n=136)	Kemoterapia (n=137)	Pembrolizumab 2mg/kg iga 3 nädala järel (n=44)	Kemoterapia (n=42)
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 525, 63%), kes olid BRAF mutatsiooniga ega olnud saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 163, 20%) ning kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 139, 17%), nagu on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita		BRAF mutatsiooniga ja eelnevalt BRAF ravi saanud	
	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n=52)
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS riskitiheduste suhe* (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%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

PD-L1 staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (PD-L1 ekspressioon \geq 1% kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakudetes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede - MEL skoor (melanoomi skoor)) võrdluses PD-L1 negatiivsetega. PD-L1 ekspressiooni analüüsiti retrospektiivselt 22C3 PD-L1 vastaste antikehade immunohistokeemilise uuringuga. PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (79%) olid 69% (n = 294) PD-L1 positiivsed ja 31% (n = 134) PD-L1 negatiivsed. Tabelis 8 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 8. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Kemoteraapia	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Kemoteraapia
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (n = 671, 80%) võrdluses PD-L1 negatiivsetega (n = 150, 18%). PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (98%) olid 82% PD-L1 positiivsed ja 18% PD-L1 negatiivsed. Tabelis 9 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 9. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Silma melanoom

KEYNOTE-001 uuringus osalenud 20-l silma melanoomiga patsiendil ei teatatud tegelikust ravivastusest; stabiilsest haigusest teatati 6 patsiendil.

KEYNOTE-054: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring täielikult resetseeritud melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom. Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n=514) või platseebot (n=505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 7. väljaande staadiumitele (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1...3 positiivset lümfisõlme vs. IIIC ≥ 4 positiivset lümfisõlme) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Euroopa riigid, Austraalia ja teised riigid nagu määratud). Patsientidel pidi olema läbitud lümfisõlme dissektsioon ja (näidustuse olemasolul) kiiritusravi 13 nädala jooksul enne ravi alustamist. Aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni nõudva haigusseisundiga või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon või interferoon paksu esmase melanoomi raviks ja kellel puudusid tõendid lümfisüsteemi haaratusest, ei sobinud uuringusse. Pärast pembrolizumabi esimest annust käisid patsiendid radioloogilisel diagnostilisel uuringul esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel, seejärel 3. kuni 5. aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas.

Nende 1019 patsiendi ravielses omadused olid järgmised: mediaanne vanus 54 aastat (25% vanuses 65 või rohkem aastat); 62% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (94%) ja 1 (6%). Kuueteistkümmel protsendil oli IIIA staadium; 46% oli IIIB staadium; 18% oli IIIC staadium (1...3 positiivset lümfisõlme) ja 20% oli IIIC staadium (≥ 4 positiivset lümfisõlme); 50% oli BRAF V600 mutatsioon ja 44% oli BRAF metsik tüüp. PD-L1 ekspressiooni testiti retrospektiivselt immuunhistokeemilise uuringuga, millega määrati 22C3 anti-PD-L1 antikehasid; 84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul retsidiivivaba elulemus (RFS) kogupopulatsioonis ja PD-L1 positiivsete tuumoritega populatsioonis, kus RFS defineeriti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmumiseni (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati statistiliselt oluline RFS paranemine pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Efektiivsustulemused, mis põhinevad täiendaval 7-kuulisel jälgimisperiodil, on kokku võetud tabelis 10 ja joonisel 4.

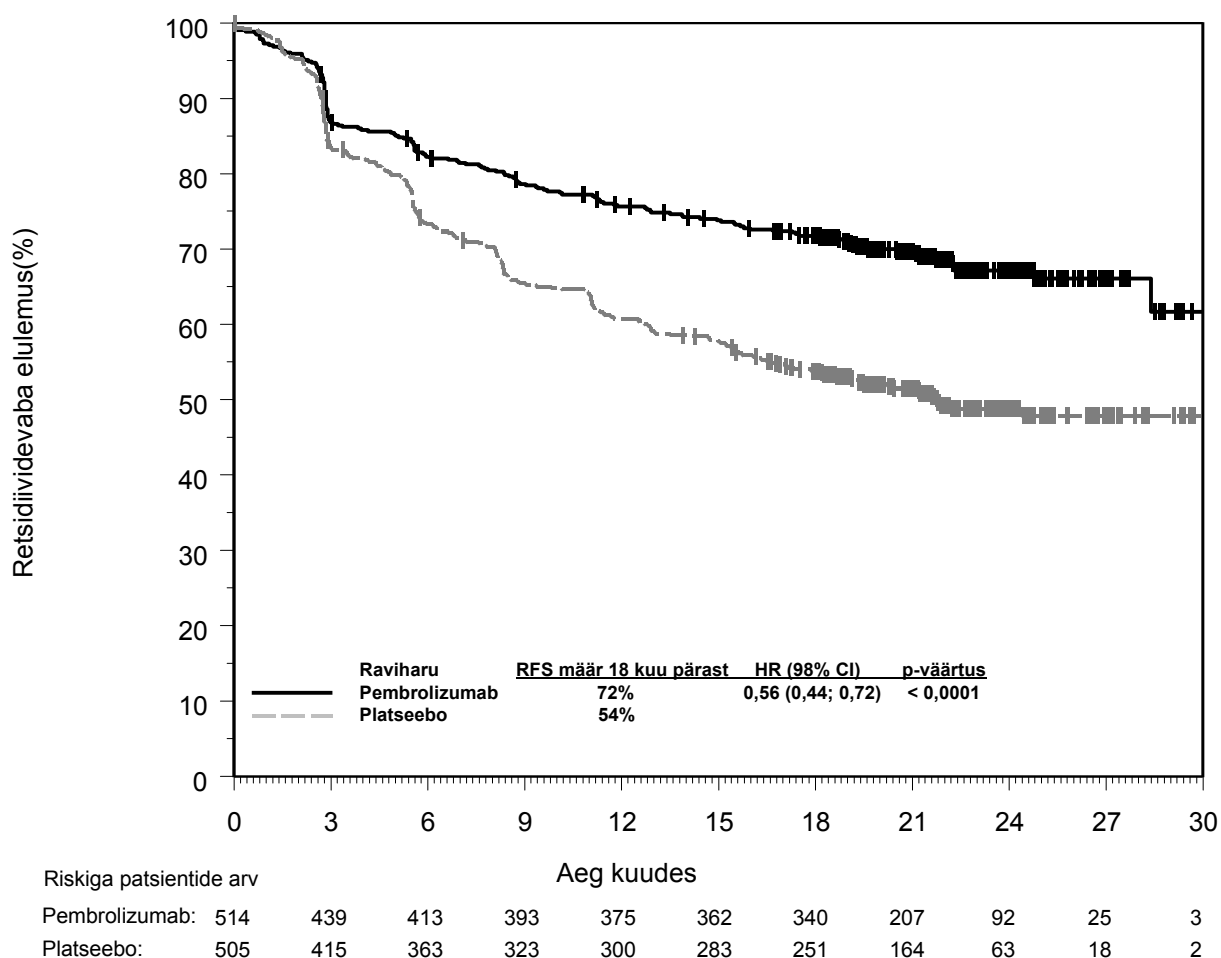
Tabel 10. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-054

Tulemusnäitaja	KEYTRUDA 200 mg iga 3 nädala järel n=514	Platseebo n=505
Juhuga patsientide arv (%)	158 (31%)	246 (49%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	21,7 (17,1; NR)
Riskitiheduste suhe* (98% CI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	< 0,0001	
RFS 6 kuu pärast		
RFS määr	82%	73%
RFS 12 kuu pärast		
RFS määr	76%	61%
RFS 18 kuu pärast		
RFS määr	72%	54%

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal
NR = ei saanud

KEYNOTE-054 uuringusse kaasati patsiendid vastavalt AJCC 7. väljaandele, ja RFS alarühma analüüs AJCC 8. väljaande järgi viidi läbi pärast RFS uuringutulemuste laekumist. Kogupopulatsioonis täheldati statistiliselt olulist RFS paranemist patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi rühma, võrreldes platseeboga, kõigi III staadiumi melanoomi reseksiooni läbinud patsientide puhul vastavalt AJCC 7. väljaandele. IIIA staadiumi melanoom, mis on defineeritud vastavalt AJCC 8. väljaandele, määratleb patsiendirühma, kellel on parem prognoos võrreldes AJCC 7. väljaande alusel diagnoositud IIIA staadiumiga. AJCC 8. väljaande klassifikatsiooni järgi klassifitseeriti IIIA staadiumi kokku 82 isikut; neist 42 pembrolizumabi rühmas ja 40 platseebo rühmas; RFS juhtumeid oli kokku 13; neist 6 pembrolizumabi rühmas ja 7 platseebo rühmas. AJCC 8. väljaande järgi klassifitseeritud IIIA staadiumis haigusega isikute kohta oli selle RFS analüüsi hetkel vähe andmeid.

Joonis 4. Retsidiividevaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Kuna PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientide analüüs oli esmaseks kaastulemusnäitajaks, siis viidi läbi eelnevalt määratletud alarühma analüüs patsientidel, kelle kasvaja olid PD-L1 negatiivsed, BRAF mutatsiooniga või ilma. Tabelis 11 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni ja BRAF mutatsiooni staatuse järgi.

Tabel 11. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni ja BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-054

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel	Platseebo	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel	Platseebo
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
	n=428	n=425	n=59	n=57
RFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS määr 6 kuu pärast	84%	75%	81%	64%
	BRAF mutatsiooniga		ilma BRAF mutatsioonita	
	n=245	n=262	n=233	n=214
RFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
RFS määr 6 kuu pärast	83%	73%	80%	72%

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC)

KEYNOTE-024: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-024, mis oli mitmekeskuseline kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel (n=154) või platiinat sisaldavat kemoterapiat uurija valikul (n=151; sealhulgas pemetrekseid + karboplatiin, pemetrekseid + tsisplatiin, gemtsitabiin + tsisplatiin, gemtsitabiin + karboplatiin või paklitaksel + karboplatiin. Mitte-lamerakulise vähiga patsiendid võisid saada pemetrekseedi säilitusravi). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse progresseerumiseni. Pärast haiguse progresseerumist oli lubatud ravi jätkata, kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uurija hinnangul oli ravi jätkamine talle kasulik. Patsiente, kelle haigus ei progresseerunud, võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust välistati patsiendid, kellel esinesid EGFR või ALK genoomi kasvaja aberratsioonid; kellel oli autoimmuunhaigus, mis 2 raviaasta kestel nõudis süsteemset ravi; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel. Keemiaravi saavad patsiendid, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine, said üle minna pembrolizumabi kasutamisele.

KEYNOTE-024 uuringus osalenud 305 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 65 aastat (54% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 82% valgest rassist ja 15% aasia päritolu; 35% ja 65% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (18%) või mitte-lamerakuline (82%); M1 staadium (99%); aju metastaasid (9%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), pimemetoodil hinnatuna RECIST 1.1 alusel sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) korras. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja üldine ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras). Tabelis 12 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu ravikavatsusega (ITT) populatsioonis. PFS ja ORR tulemused on saadud vaheanalüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 11 kuud. OS tulemused pärinevad lõplikust analüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 25 kuud.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-024

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=154	Keemiaravi n=151
PFS		
Juhtumiga patsientide arv (%)	73 (47%)	116 (77%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (6,7; andmed puuduvad)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Juhtumiga patsientide arv (%)	73 (47%)	96 (64%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	30,0 (18,3; andmed puuduvad)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Täielik ravivastus %	4%	1%
Osaline ravivastus %	41%	27%
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% ravi kestus ≥ 6 kuud	88% [§]	59% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

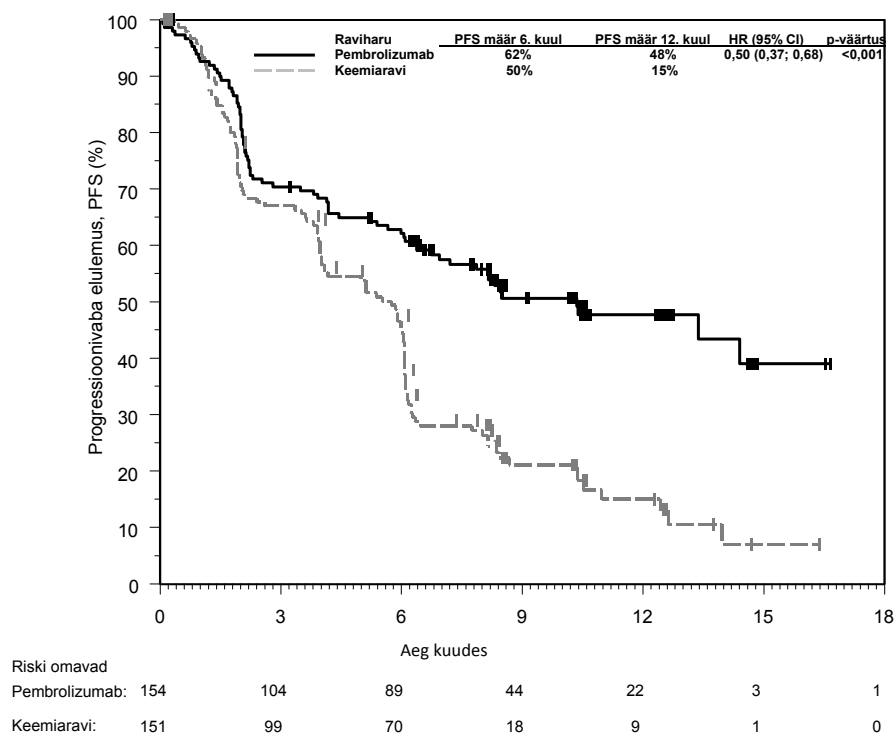
† Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

‡ Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

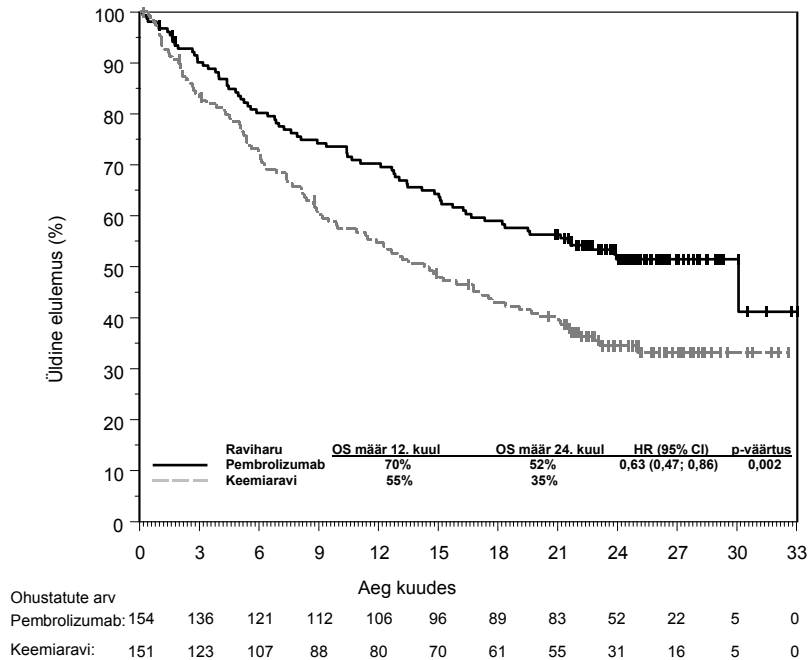
§ Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 43 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

¶ Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 16 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

Joonis 5. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 6. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühma analüüsis täheldati pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses vähenenud kasu elulemusele vähesel arvul patsientidest, kes ei olnud kunagi suitsetanud, kuid selliste patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete alusel selgeid järeldusi teha.

KEYNOTE-189: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoteraapiaga uuriti mitmekesuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus KEYNOTE-189. Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: metastaatiline mittelamerakk-NSCLC, patsient ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC süsteemset ravi, ning EGFR- või ALK-geenomsete tuumori aberratsioonide puudumine. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 raviaasta jooksul; kellel oli immunosupressiooni vajav haigus; või kes oli eelnenud 26 nädala jooksul saanud rindkere kiiritusravi annuses üle 30 Gy. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:

- 200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=410)
- Platseebot koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=206)

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST järgi BICR korras defineeritud haiguse progressiooni või pärast pemetrekseedi ärajätmist, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul. Patsientidel, kes läbisid 24 kuud kestnud ravi või kellel saavutati täielik ravivastus, oli lubatud pembrolizumabiga ravi taasalustamine haiguse progressiooni korral, mida manustati kuni 1 täiendava aasta jooksul. Kasvaja staatust hinnati 6. nädalal ja 12. nädalal ning edaspidi iga 9 nädala järel. Patsientidele, kes said platseebot koos kemoteraapiaga ja kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progressioon, pakuti pembrolizumabi monoteeraapiat.

616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus KEYNOTE-189 olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaaegu metastaasidega. Kokku 67 patsienti platseebo pluss kemoteraapia harus viidi üle pembrolizumabi monoteeraapia haiguse progressiooni ajal ning veel 18 patsienti said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul. Jälgimisaja mediaan oli 10,5 kuud (vahemik: 0,2 kuni 20,4 kuud). Tabelis 13 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad. OS ja PFS Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonistel 7 ja 8.

Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + pemetrekseed + platiinat sisaldav kemoterapia n=410	Platseebo + pemetrekseed + platiinat sisaldav kemoterapia n=206
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	127 (31%)	108 (52%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	Ei saanud (andmed puuduvad; andmed puuduvad)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	244 (60%)	166 (81%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [‡] % (95% CI)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Täielik ravivastus %	0,5%	0,5%
Osaline ravivastus %	47%	18%
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[¶]		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% ravi kestus \geq 6 kuud [¶]	81%	63%
% ravi kestus \geq 9 kuud [¶]	60%	44%

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

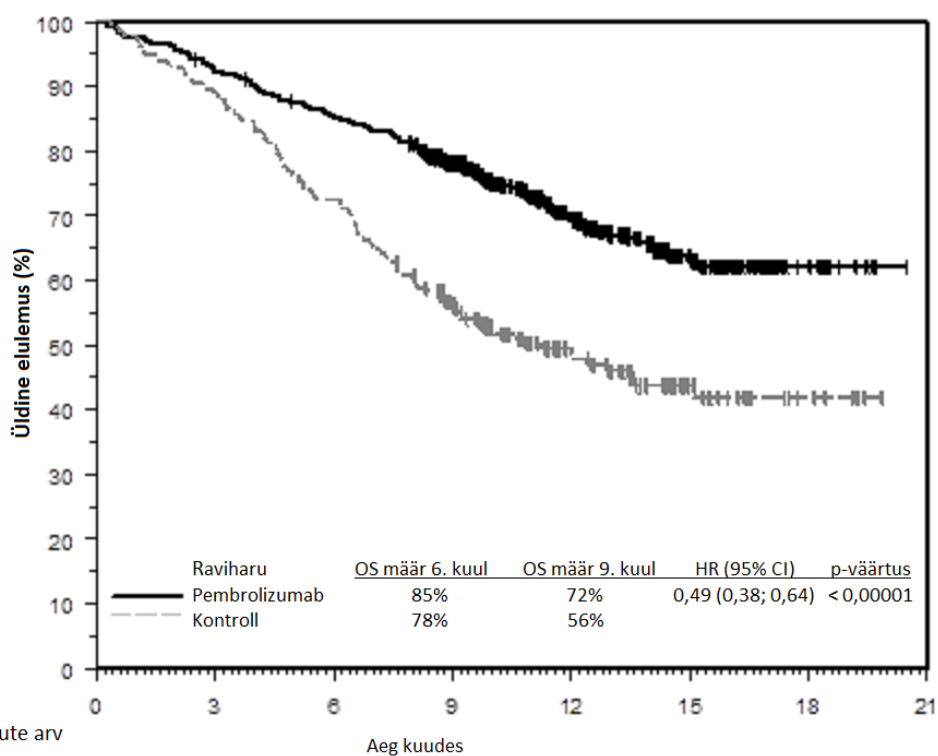
[†] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[‡] Põhineb patsientidel, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Põhineb Miettineni ja Nurmineni meetodil stratifitseerimisel PD-L1 staatuse, platiinat sisaldava kemoterapia ja suitsetamise staatuse järgi

[¶] Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil

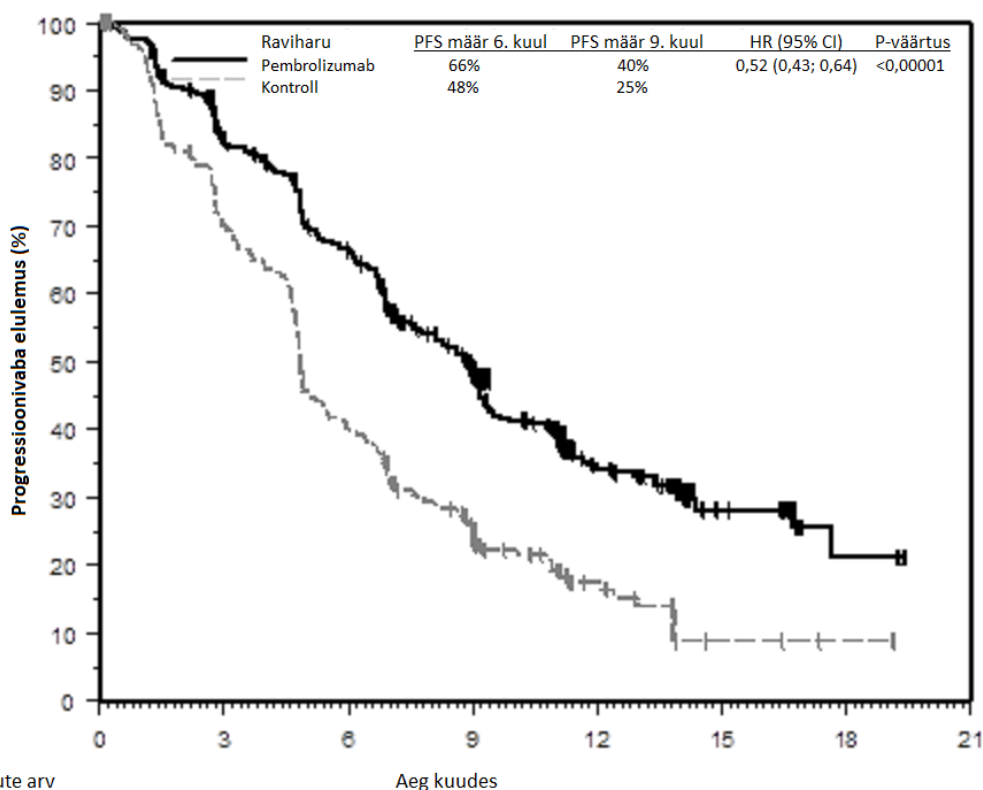
Joonis 7. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Ohustatute arv

	Aeg kuudes							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	377	347	278	163	71	18	0
Kontroll:	206	183	149	104	59	25	8	0

Joonis 8. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Ohustatute arv	Aeg kuudes							
Pembrolizumab:	410	322	256	149	60	17	5	0
Kontroll:	206	141	80	40	16	3	1	0

Uuringus KEYNOTE-189 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=127 (31%) vs. kemoterapia: n=63 (31%)], TPS oli 1...49% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=128 (31%) vs. kemoterapia: n=58 (28%)] või ≥ 50% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=132 (32%) vs. kemoterapia: n=70 (34%)] (vt tabel 14).

Tabel 14. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR (%)	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Uuringusse KEYNOTE-189 kaasati kokku 57 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (35 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 22 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR=2,09 [95% CI 0,84; 5,23] ja PFS HR=1,73 [95% CI 0,77; 3,90] võrdluses pembrolizumabi

kombinatsioonravi vs. kemoteeraapia. Selles patsiendirühmas on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoteeraapiaga.

KEYNOTE-010: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi
Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-010, mis oli mitmekeskuseline avatud kontrollrühmaga uuring kaugelarenenud NSCLC patsientide raviks, kes olid varem saanud keemiaravi plaatinat sisaldava raviskeemi järgi. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ TPS-iga, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli esinenud haiguse progresseerumine ka nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi ajal enne pembrolizumabi manustamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n=344) või 10 mg/kg (n=346) iga 3 nädala järel või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² iga 3 nädala järel (n=343) kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Selle populatsiooni ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 63 aastat (42% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 72% valgest rassist ja 21% aasia päritolu; 34% ja 66% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (21%) või mitte-lamerakuline (70%); M1 staadium (91%); stabiilsed aju metastaasid (15%); genoomi mutatsioon EGFR (8%) või ALK (1%) esinemine. Varasem ravi hõlmas plaatina kaksikraviskeemi (100%); patsiendid olid eelnevalt saanud ravi ühe (69%) või rohkema (29%) ravirea alusel.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), pimemeetodil hinnatuna RECIST 1.1 alusel sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) korras. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu populatsioonis (tuumori proportsiooni skoor TPS $\geq 1\%$) ja patsientidel, kelle TPS $\geq 50\%$. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver (TPS $\geq 1\%$) on näidatud joonisel 9.

Tabel 15. 2 mg/kg või 10 mg/kg pembrolizumabi iga 3 nädala järel saanud NSCLC-ga patsientide ravivastus uuringus KEYNOTE-010

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg iga 3 nädala järel	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel	Dotsetakseel 75 mg/m ² iga 3 nädala järel
TPS ≥ 1%			
Patsientide arv	344	346	343
OS			
Juhtumiga patsientide arv (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
PFS[§]			
Juhtumiga patsientide arv (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-väärtus [†]	0,068	0,005	---
Mediaan kuudes (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Üldine ravivastuse määr[§]			
ORR % [¶] (95% CI)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
Ravivastuse kestus^{§, #, B}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (0,7+; 20,1+)	Ei ole saanud (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% ravi kestab	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Patsientide arv	139	151	152
OS			
Juhtumiga patsientide arv (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
PFS[§]			
Juhtumiga patsientide arv (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Riskitiheduste suhe * (95% CI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-väärtus [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Üldine ravivastuse määr[§]			
ORR % [¶] (95% CI)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Ravivastuse kestus^{§, #, B}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (0,7+; 16,8+)	Ei ole saanud (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% ravi kestab	76%	75%	33%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes dotsetakseeliga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Statistiliselt oluline, põhinedes eelnevalt määratud kordsele kohandatud α tasemel

[§] Hinnati RECIST 1.1 alusel sõltumatu keske läbivaatuse (BICR) korras

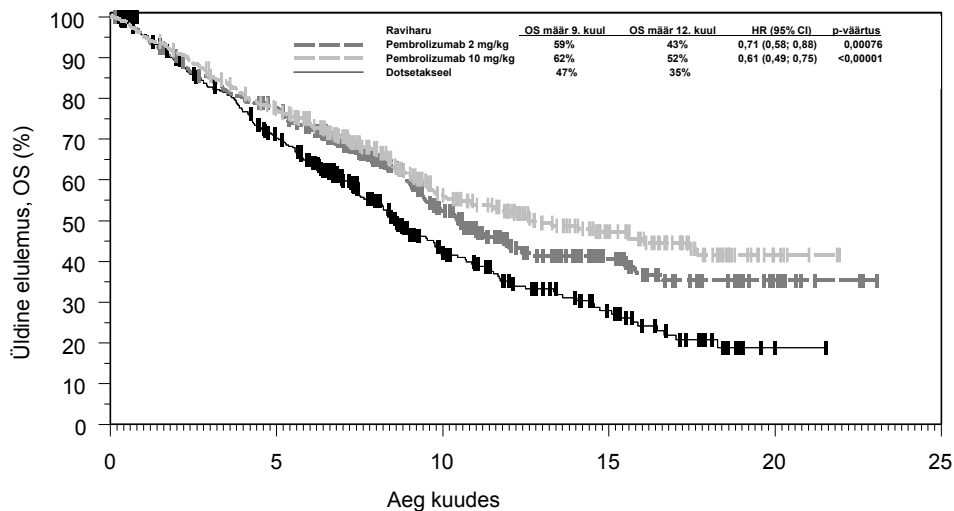
[¶] Kõik ravivastused olid osalised ravivastused

[#] Patsientide põhjal, kellel parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

^B Hõlmab 30, 31 ja 2 patsienti kestva ravivastusega 6 kuud või kauem, vastavalt pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ja dotsetakseeli harudest

^B Hõlmab 22, 24 ja 1 patsienti kestva ravivastusega 6 kuud või kauem, vastavalt pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ja dotsetakseeli harudest

Joonis 9. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-010 (patsiendid PD-L1 ekspresseeriva kasvaja proportsiooni skooriga $\geq 1\%$, ravikavatsusega populatsioon)



Riski omavad						
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Dotsetakseel:	343	212	79	33	1	0

Efektiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg harudes sarnased. Rühmadevahelises võrdluses olid üldise elulemuse efektiivsuse tulemusnäitajad püsivad sõltumata kasvajamaterjali vanusest (värske või arhiveeritud).

Alagrupi analüüsis täheldati pembrolizumabi puhul vähenenud kasu elulemusele võrreldes dotsetakseeliga patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud või patsientidel, kellel olid EGFR aktiveerivad mutatsioonid ning kes olid saanud vähemalt platiinapõhist kemoteraapiat ja türosiini kinaasi inhibiitorit; patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete põhjal siiski teha selgeid järeldusi.

Pembrolizumabi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kellel on kasvajakasv, mis ei ekspresseeri PD-L1, ei ole tõestatud.

Klassikaline Hodgkini lümfoom

Uuringud KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013: avatud uuringud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga (cHL) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013, kahes mitmekeskuselises avatud uuringus, milles raviti 241 cHL-ga patsienti. Nendesse uuringutesse kaasati patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud ASCT ja BV, kes ei sobinud ASCT-ks, sest neil ei õnnestunud saavutada täielikku või osalist remissiooni päästva keemiaraviga ja BV oli ebaõnnestunud või kellel ASCT ebaõnnestus ja BV ei manustatud. Viis uuritavat ei sobinud ASCT-ks teistel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine. Mõlemad uuringud hõlmasid patsiente sõltumata PD-L1 ekspresseerimisest. Mõlemasse uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli äge mitteinfektsioosne pneumoniit, allogeenne siirdamine viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid esines GVHD), aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiivset ravi vajav haigus. Patsientidele manustati pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n=210; KEYNOTE-087) või 10 mg/kg iga 2 nädala järel (n=31; KEYNOTE-013) kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni.

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 35 aastat (9% olid 65-aastased või vanemad); 54% olid meessoost; 88% olid valgest rassist ning 49% ja 51% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 4 (vahemikus 1 kuni 12). Kaheksakümmend üks protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 35%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Kuuskümmend üks protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 38% ei sobinud siirdamiseks; 17% ei olnud eelnevalt kasutanud brentuksimabvedotiini ning 36% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 80%-l nodulaarne sklerooos, 11%-l segarakuline, 4%-l lümfotsüütiderohke ja 2%-l lümfotsüütidevaene.

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 32 aastat (7% olid 65-aastased või vanemad), 58% olid meessoost, 94% olid valgest rassist ning 45% ja 55% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 5 (vahemikus 2 kuni 15). Kaheksakümmend seitse protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 39%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 26% ei sobinud siirdamiseks ning 42% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 97%-l nodulaarne sklerooos ja 3%-l segarakuline tõbi.

Peamisi efektiivsuse tulemusnäitajaid (ORR ja CRR) hinnati pimemeetodil sõltumatu keskse läbivaatuse korras vastavalt rahvusvahelise töögrupi (IWG, *International Working Group*) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse, PFS ja OS kestused. Ravivastust hinnati KN087 ja KN013 uuringutes vastavalt iga 12 ja 8 nädala järel, esimese ravieelsele järgneva plaanilise hindamisega 12. nädalal. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 16.

Tabel 16. Efektiivsustulemused uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel n=31
Objektiivse ravivastuse määr^c		
ORR % (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Täielik remissioon	22%	19%
Osaline remissioon	47%	39%
Ravivastuse kestus^c		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Ei saanud (0,0+; 26,1+) ^e
% kestusega ≥ 6 kuud	76% ^f	80% ^g
% kestusega ≥ 12 kuud	---	70% ^h
Aeg ravivastuseni		
Mediaan kuudes (vahemik)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Sündmusega patsientide arv (%)	70 (33%)	18 (58%)
Mediaan kuudes (95% CI)	11,3 (10,8; ei saanud)	11,4 (4,9; 27,8)
6 kuu PFS määr	72%	66%
9 kuu PFS määr	62%	---
12 kuu PFS määr	---	48%
OS		
Sündmusega patsientide arv (%)	4 (2%)	4 (13%)
6 kuu OS määr	99,5%	100%
12 kuu OS määr	97,6%	87,1%

^a Jälgimisperioodi aja mediaan 10,1 kuud

^b Jälgimisperioodi aja mediaan 28,7 kuud

^c Hinnatud pimemetoodil sõltumatu keskse läbivaatuse korras vastavalt rahvusvahelise töögrupi (IWG) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele PET KT skaneeringute järgi

^d Põhineb ravivastusega patsientidel (n=145) sõltumatu läbivaatuse alusel

^e Põhineb ravivastusega patsientidel (n=18) sõltumatu läbivaatuse alusel

^f Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 31 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

^g Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 9 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

^h Põhineb Kaplan-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 7 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

Ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel

Kokku raviti uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013 pembrolizumabiga 20 ≥ 65-aastast cHL patsienti. Nendelt patsientidelt kogutud andmeid on liiga vähe, et saaks teha mingeid järeldusi ravi ohutuse või efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYNOTE-045: kontrollitud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-045, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud (1:1) kontrollitud uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi hindamiseks patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Patsiendid pidid olema saanud ravi esimese rea plaatinat sisaldava raviskeemi alusel lokaalselt kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu või neoadjuvant/adjuvantravina ning neil pidi esinema haiguse retsidiiv/progressioon ≤ 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas KEYTRUDA't 200 mg iga 3 nädala järel (n=270) või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi skeemidest, kõiki neid manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=272): paklitakseel 175 mg/m² (n=84), dotsetakseel 75 mg/m² (n=84) või vinfluniin 320 mg/m² (n=87). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi oli lubatud jätkata ka pärast haiguse

progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund ning patsiendid, kes eelnevalt olid saanud rohkem kui 2 rea süsteemset keemiaravi metastaatilise uroteliaalvähi raviks. Patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime staatus oli 2, oli nõutav hemoglobiini tase ≥ 10 g/dl, maksa metastaaside puudumine ja nende eelneva keemiaravi skeemi viimase annuse manustamisest pidi uuringusse kaasamise hetkeks olema möödunud ≥ 3 kuud. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-045 osalenud 542 randomiseeritud patsiendi algtaaseme näitajad olid järgmised: mediaanvanus 66 aastat (vahemik: 26 kuni 88), 58% olid 65-aastased või vanemad; 74% olid meessoost; 72% valgenahalised ja 23% asiaadid; 56% ECOG sooritusvõime staatusena 1 ja 1% ECOG sooritusvõime staatusena 2; ning 96% M1 haigusega ja 4% M0 haigusega. Kaheksakümne seitsmel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sh 34%-l maksa metastaasid. Kaheksakümne kuuel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 14%-l primaarne kasvaja ülemises traktis. Viieteistkümmel protsendil patsientidest oli haigus progresseerunud pärast eelnevat platiinat sisaldavat neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kaksikümmend üks protsenti olid saanud 2 eelnevat süsteemset raviskeemi metastaaside raviks. Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud tsisplatiini, 23% olid eelnevalt saanud karboplatiini ja 1% oli saanud ravi mõne muu platiinat sisaldava raviskeemiga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras) ja ravivastuse kestus. Tabelis 17 on kokku võetud ravikavatsusliku populatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver on esitatud joonisel 10. Uuringus demonstreeriti statistiliselt olulist OS ja ORR paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused.

Tabel 17. Ravivastus uuringus KEYNOTE-045 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes olid varem saanud keemiaravi

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=270	Keemiaravi n=272
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	155 (57%)	179 (66%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
PFS[‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	218 (81%)	219 (81%)
Riskitiheduste suhe * (95% CI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-väärtus [†]	0,416	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Üldine ravivastuse määr[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-väärtus [§]	0,001	
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	14%	8%
Stabiilne haigus	17%	34%
Ravivastuse kestus^{‡,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 6 kuud	41 (78%)	7 (40%)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 12 kuud	14 (68%)	3 (35%)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi alusel

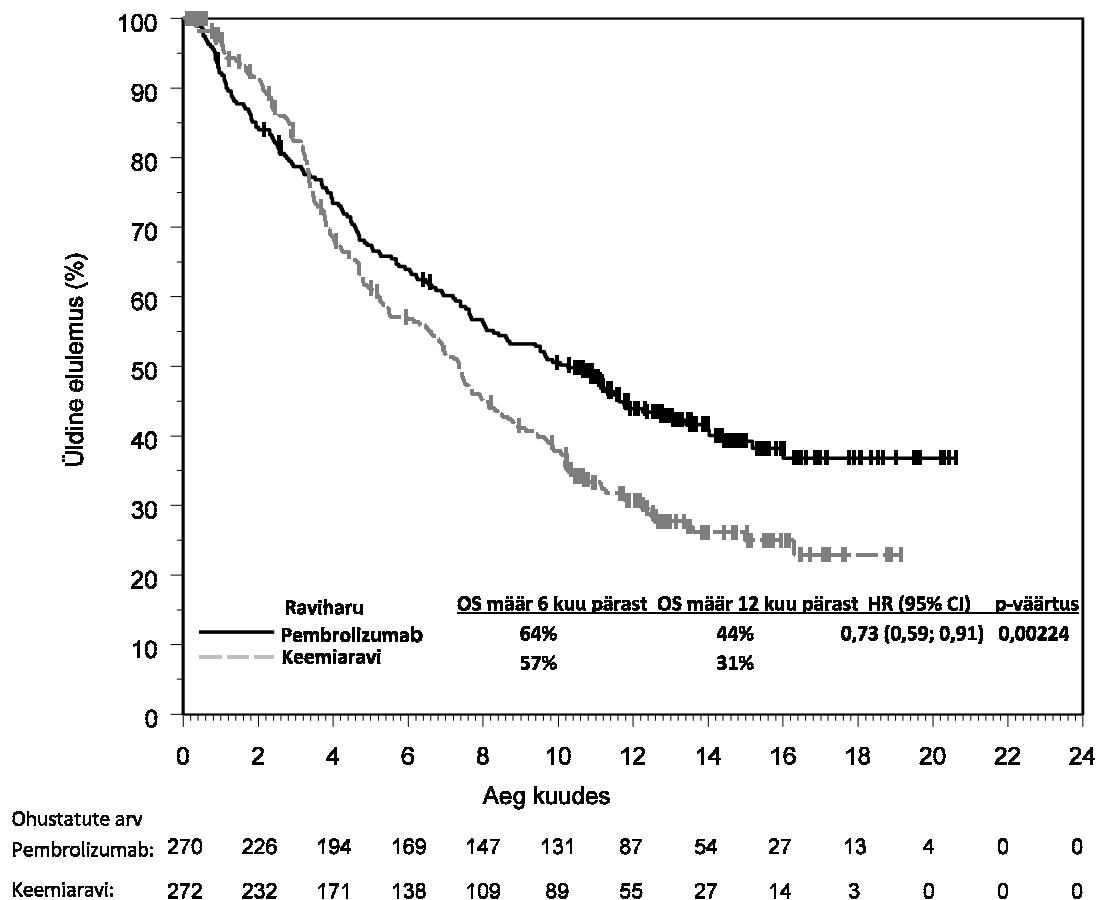
[‡] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras

[§] Miettineni ja Nurminenini meetodi alusel

[¶] Parima üldise ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

[#] Kaplan-Meieri hinnangu alusel

Joonis 10. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-045 (ravikavatsuslik populatsioon)



Uuringu KEYNOTE-045 raames viidi läbi analüüs nii pembrolizumabi kui ka keemiaravi harude patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. keemiaravi: n=176 (65%)] või ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. keemiaravi: n=90 (33%)] (vt tabel 18).

Tabel 18. Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

PD-L1 ekspressioon	Pembrolizumab	Keemiaravi	Riskitiheduste suhe* (95% CI)
	Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi		
	Juhtumite arv (patsientide arv)		
CPS < 10	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
CPS ≥ 10	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Patsientide poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes*, PROd) hinnati EORTC QLQ-C30 alusel. Pembrolizumabiga ravitud patsientidel täheldati EORTC QLQ-C30 globaalse terviseseisundi /elukvaliteedi halvenemiseni kulunud aja pikenedamist võrreldes nendega, kes uurija valikul said keemiaravi (HR 0,70; 95% CI 0,55...0,90). Rohkem kui 15-nädalase jälgimisperioodi jooksul püsis pembrolizumabiga ravitud patsientide globaalne terviseseisund/elukvaliteet stabiilsena, samas kui uurija valikul keemiaravi saanutel esines globaalse terviseseisundi/elukvaliteedi langus. Nende tulemuste interpreteerimisel tuleb lähtuda uuringu avatud ülesehitusest ja seetõttu tuleb neisse suhtuda ettevaatusega.

KEYNOTE-052: avatud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi mitmekeskuseline avatud uuring patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsiendid said pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi võidi jätkata pärast haiguse progressiooni tingimisel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanvanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiadid. Kaheksakümne seitsmel protsendil oli M1 haigus ja 13%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mittesobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%). Üheksakümmend protsenti patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 10% olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset platiinipõhist keemiaravi. Kaheksakümne ühel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 19%-l patsientidest oli primaarne kasvaja ülemises traktis.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR korras. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). Tabelis 19 on kokku võetud uuringupopulatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad jälgimisperioodi mediaaniga 11,5 kuud kõigi patsientide kohta.

Tabel 19. Ravivastus uuringus KEYNOTE-052 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Tulemusnäitaja	n=370
Üldine ravivastuse määr*	
Üldise ravivastuse määra % (95% CI)	29% (24; 34)
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%
Täielik ravivastus	8%
Osaline ravivastus	21%
Stabiilne haigus	18%
Ravivastuse kestus	
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (1,4+; 27,9+)
% kestusega ≥ 6 kuud	82% [‡]
Aeg ravivastuseni	
Mediaan kuudes (vahemik)	2,1 (1,3; 9,0)
Progressioonivaba elulemus*	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,3 (2,1; 3,4)
6 kuu progressioonivaba elulemuse määr	34%
12 kuu progressioonivaba elulemuse määr	22%
Üldine elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,0 (10,0; 13,6)
6 kuu üldise elulemuse määr	67%
12 kuu üldise elulemuse määr	48%

*	Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras
†	Põhineb parimal ravivastusel, milleks oli stabiilne haigus või parem tulemus
‡	Põhineb Kaplan-Meieri hinnangul; hõlmab 77 patsienti, kellel esines ravivastus kestusega 6 kuud või kauem

Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 (n=251; 68%) või ≥ 10 (n=110; 30%) (vt tabel 20).

Tabel 20. Üldine ravivastuse määr ja üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

Tulemusnäitaja	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Üldine ravivastuse määr*		
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	21% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; ei saanud)
12 kuu üldise elulemuse määr	42%	61%

* BICR, RECIST 1.1 alusel

KEYNOTE-361 on käimasolev III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring, milles võrreldakse pembrolizumabi koos platinapõhise keemiaraviga või ilma ja esimese rea keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga isikutel.

Varajase ülevaate esialgsed andmed näitasid vähenenud elulemust pembrolizumabi monoterapia korral patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10, võrreldes standardse keemiaraviga.

Välise andmejärelvalve komitee soovitude alusel peatati uuritavate määramine pembrolizumabi ravirühma, kui patsiendi kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10. Pembrolizumabi monoterapia rühm jääb avatuks üksnes patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10. Pembrolizumabi monoterapia rühma juba määratud isikud, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga < 10, saavad ravi jätkata. Randomiseerimine keemiaravi ning keemiaravi-pembrolizumabi rühmadesse on jätkuvalt avatud.

Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom

KEYNOTE-040: kontrollitud uuring HNSCC patsientidel, kes on varem saanud platinat sisaldavat kemoterapiat

Pembrolizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta viidi läbi uuring KEYNOTE-040 - mitmekeskuseline avatud randomiseeritud kontrolliga uuring, milles hinnati korduva või metastaatilise HNSCC ravi patsientidel, kellel esines haiguse progressioon induktsioon-, samaaegse või adjuvantravi osana manustatud platinat sisaldava kemoterapia ajal või järel ning kelle haigus ei allunud paiksele kuratiivsele ravile. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni (TPS ≥ 50%), HPV staatuse ja ECOG sooritusvõime staatuse järgi ning seejärel randomiseeriti (1:1) saama kas pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n=247) või ühte kolmest standardravist (n=248): metotreksaat 40 mg/m² üks kord nädalas (n=64), dotsetakseel 75 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel (n=99) või tsetuksimab 400 mg/m² löökannus ja seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas (n=71). Ravi oli lubatud jätkata kuni haiguse progressioonini, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja uurija hinnangul võis saada ravist kliinilist kasu. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli: aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi; immunosupressiooni vajav haigus; või kes olid varem saanud korduva ja/või metastaatilise HNSCC tõttu 3 või enam süsteemset ravi. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel kuni 52. nädalani ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel.

Uuringusse KEYNOTE-040 kaasatud 495-st patsiendist 129-l (26%) olid kasvajakasvaja, mis ekspresseeris PD-L1 TPS-ga ≥ 50% (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit järgi). Nende 129 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 62 aastat (40% vanuses 65 või rohkem aastat); 81% meessoost; 78% valged, 11% aasia päritolu ja 2% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatusega 0

või 1 vastavalt 23% ja 77%; HPV-positiivseid kasvajaid oli 19%-l. Kuuekümmel seitsmel protsendil (67%) patsientidest oli M1 haigus ja enamikul oli IV staadiumi haigus (IV staadium 32%; IVa staadium 14%, IVb staadium 4% ja IVc staadium 44%). Kuueteistkümmel protsendil (16%) oli haiguse progressioon pärast plaatinat sisaldavat neoadjuvant- või adjuvantkemoterapiat ning 84% oli eelnevalt saanud metastaatilise haiguse raviks 1...2 süsteemset raviskeemi.

ITT populatsioonis oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks OS. Algse analüüsi tulemusel oli OS HR 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) ühepoolse p-väärtusega 0,0316. OS mediaan oli pembrolizumabi rühmas 8,4 kuud, võrreldes 7,1 kuuga standardravi korral. Tabelis 21 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad TPS \geq 50% populatsioonis. OS Kaplan-Meieri kõver TPS \geq 50% populatsioonis on esitatud joonisel 11.

Tabel 21. Uuringu KEYNOTE-040 efektiivsustulemused 200 mg pembrolizumabiga iga 3 nädala järel HNSCC patsientidel TPS \geq 50% rühmast, kes olid eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n=64	Standardravi* n=65
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	41 (64)	56 (86)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-väärtus [‡]	0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	52 (81)	58 (89)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-väärtus [‡]	0,003	
Mediaan kuudes (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Määr (%) 6. kuul (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Üldine ravivastuse määr[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-väärtus [¶]	0,0009	
Täielik ravivastus	5%	2%
Osaline ravivastus	22%	8%
Stabiilne haigus	23%	23%
Ravivastuse kestus^{§,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Patsientide arv (% ^b) kestusega \geq 6 kuud	9 (66)	2 (50)

* Metotreksaat, dotsetakseel või tsetuksimab

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes standardraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[‡] Ühepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti alusel

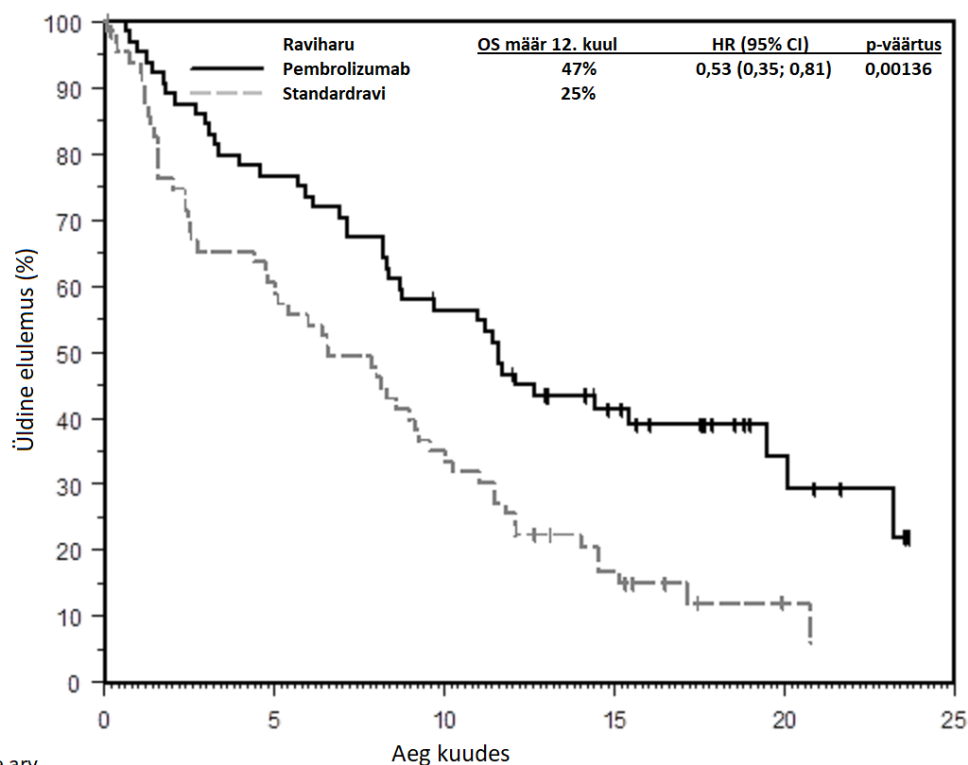
[§] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR korras

[¶] Miettineni ja Nurmineni meetodi alusel

[#] Parima üldise ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

^b Kaplan-Meieri hinnangu alusel

Joonis 11. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-040 patsientidel PD-L1 ekspressiooniga (TPS \geq 50%)



Ohustatute arv	Aeg kuudes					
Pembrolizumab	64	49	35	19	7	1
Standardravi	65	38	22	9	2	0

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pembrolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kõikide pahaloomuliste neoplasmade kategooriasse kuuluvate seisundite (välja arvatud närvisüsteemi, vereloome ja lümfoïdkoe) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pembrolizumabi farmakokineetikat uuriti 2993-l metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi, NSCLC või kartsinoomiga patsiendil, kes said annuseid vahemikus 1...10 mg/kg iga 2 nädala järel, 2...10 mg/kg iga 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pembrolizumabi manustatakse veenisiseselt ja seetõttu on selle biosaadavus kohene ja täielik.

Jaotumine

Kooskõlas piiratud ekstravaskulaarse jaotumisega on pembrolizumabi jaotusruumala tasakaaluseisundis väike (ligikaudu 6,0 l; variatsioonikoefitsient (CV) 20%). Nagu on oodata antikeha puhul, ei seondu pembrolizumab spetsiifiliselt plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pembrolizumab kataboliseerub mittespetsiifiliste radade kaudu, kliirensis metabolism ei osale.

Eritumine

Pembrolizumabi kliirens on ligikaudu 23% väiksem (geomeetriline keskmine, 195 ml/ööpäevas [CV%: 40%]) pärast maksimaalse muutuse saavutamist tasakaaluseisundis võrreldes esimese annusega (252 ml/ööpäevas [CV%: 37%]); seda kliirensi vähenemist aja jooksul ei peeta kliiniliselt

oluliseks. Terminaalse poolväärtusaja geomeetiline keskmine väärtus (CV%) tasakaaluseisundis on 22 päeva (32%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pembrolizumabi ekspositsioon väljendatuna maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) suurenes efektiivses annusevahemikus proportsionaalselt annusega. Pembrolizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saabus 16 nädala jooksul ravimi korduval manustamisel iga 3 nädala järel raviskeemi alusel. Süsteemne kuhjumine oli 2,1-kordne. Tasakaaluseisundi minimaalsete kontsentratsioonide (C_{min}) mediaanid olid ligikaudu 22 mikrogrammi/ml annusega 2 mg/kg iga 3 nädala järel ja 29 mikrogrammi/ml annusega 200 mg iga 3 nädala järel. Annusega 2 mg/kg iga 3 nädala järel oli kontsentratsioonikõvera aluse pindala mediaan tasakaaluseisundis 3 nädala jooksul ($AUC_{0...3}$ nädalat) 794 mikrogrammi ööpäevas/ml ja annusega 200 mg iga 3 nädala järel 1053 mikrogrammi ööpäevas/ml.

Pärast pembrolizumabi manustamist annuses 200 mg iga 3 nädala järel cHL patsientidele leiti, et C_{min} väärtuse mediaan tasakaaluseisundis oli kuni 40% kõrgem võrreldes sellega, mida täheldati teist tüüpi kasvajatav ravimisel sama annusega; minimaalsete kontsentratsioonide vahemik jäi siiski samaks. C_{max} mediaanväärtustes cHL ja teiste kasvajatüüpide puhul märkimisväärseid erinevusi ei esinenud. Tuginedes olemasolevatele ohutusandmetele cHL ja teiste kasvajatüüpide korral, ei oma need erinevused kliinilist tähtsust.

Patsientide erirühmad

Patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest hinnati erinevate kaasmuutujate mõju pembrolizumabi farmakokineetikale. Järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju pembrolizumabi kliirensile: vanus (vahemik 15...94 aastat), sugu, rass, kerge või mõõdukas neerukahjustus, kerge maksakahjustus ja kasvaja koormus. Kehakaalu seos kliirensiga toetab pembrolizumabi kasutamist kas fikseeritud annuses või kehakaalul põhinevates annustes, et oleks tagatud ekspositsiooni piisav ja ühtlane kontroll.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest kerge maksakahjustusega (määratletud USA Riikliku Vähiinstituudi maksafunktsiooni häirete kriteeriumite alusel) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kerge maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pembrolizumabi ohutust hinnati 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringutes *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati intravenoosselt annuseid 6, 40 või 200 mg/kg üks kord nädalas 1-kuulises uuringus ja üks kord iga kahe nädala järel 6-kuulises uuringus, millele järgnes 4-kuuline ravivaba periood. Olulisi toksilisi toimeid ei täheldatud ja mittetäheldatav kahjuliku toime tase oli mõlemas uuringus ≥ 200 mg/kg, mis andis vastavalt 19-kordse ja 94-kordse inimese ekspositsiooni annuste 10 mg/kg ja 2 mg/kg korral. NOAEL ületas 74-kordselt inimese ekspositsiooni annuse 200 mg korral.

Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada osaleb loote suhtes tolerantsuse säilitamisel kogu raseduse jooksul. Raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine on katkestanud tolerantsuse loote suhtes, mille tagajärjel on suurenenud loote kaotused.

Pembrolizumabiga ei ole fertiilsuuringuid loomadel läbi viidud. 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel ei olnud märkimisväärseid toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele, kuid paljud loomad nendes uuringutes ei olnud suguküpsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat.

Pärast infusioonilahuse manustamiskõlblikuks muutmist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

4 ml kontsentrati 10 ml I tüüpi selgest klaasist viaalis, millel on kaetud hall klorobutüülist punnkork ja alumiiniumtihend koos tumesinisest värvi eemaldatava kattega, sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

- Ärge loksutage viaali.
- Laske viaalil soojeneda toatemperatuurini (kuni 25°C).
- Enne lahjendamist võib vedelikku sisaldav viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25°C) kuni 24 tundi.

- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Kontsentraat on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 4 ml (100 mg)) kontsentraati ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Igas viaalis on täitemaht 0,25 ml (kokku on viaalis 4,25 ml kontsentraati), mis tagab 4 ml kontsentraadi kättesaamise viaalist. Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahendamist kohe ära kasutada. Ärge laske lahjendatud lahusel külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.
- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne KEYTRUDA turuletulekut peab igas liikmesriigis müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, jaotusmeetodid ning programmi mis tahes teised aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on tõsta arstide teadlikkust võimalikest KEYTRUDA kasutamisega seotud:

- immuunvahendatud kõrvaltoimetest
- infusiooniga seotud reaktsioonidest

ja nende käsitlesest ning tõsta patsientide ja/või nende hooldajate teadlikkust nende kõrvaltoimete varase äratundmise/tuvastamise jaoks olulistest nähtudest ja sümptomitest.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus KEYTRUDA on turul, on kõik eeldatavalt KEYTRUDA ravi määravad tervishoiutöötajad ja ravi saavad patsiendid/hooldajad saanud/neile on kättesaadavad järgmised koolitusmaterjalid:

- arsti koolitusmaterjal;
- patsiendi koolitusmaterjal.

Arsti koolitusmaterjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja korduma kippuvate küsimuste (KKK) teatmikku.

Tervishoiutöötaja KKK teatmik peab sisaldama järgmisi peamisi osasid:

- oluliste immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete loetelu ja nende sümptomid, sealhulgas ettevaatusabinõud ja ravi nagu on toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4:
 - immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed;
 - pneumoniit;
 - koliit;
 - hepatiit;
 - nefriit;
 - rasked endokrinopaatiad, kaasa arvatud hüpofüsiit (sealhulgas hüpopituitarism ja sekundaarne neerupealiste puudulikkus), I tüüpi suhkurtõbi, diabeetiline ketoatsidoos, hüpotüreoidism, hüpertüreoidism ja türeoidiit;
 - rasked nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN).
 - muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas:
 - uveiit, müosiit, müokardiit, pankreatiit, Guillaini-Barré sündroom, soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon doonororgani retsipientidel pärast pembrolizumab-ravi, entsefaliit, sarkoidoos;
 - võimalik risk, et tekivad tüsistused allogeensete tüvirakkude siirdamisel (SCT, *stem cell transplant*), sh transplantaat-peremehe vastu haigus (GVHD, *graft versus host disease*), patsientidel, kes on varem saanud pembrolizumabi hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate raviks või pärast pembrolizumabi manustamist patsientidele, kellel on anamneesis allogeenne SCT;
 - infusiooniga seotud reaktsioonid.
- üksikasjad, kuidas asjakohase jälgimise ja käsitlesega minimeerida ohutusega seotud probleeme;
- meeldetuletus patsiendi teatmiku ja patsiendi hoiatuskaardi jagamise kohta.

Patsiendi koolitusmaterjal peab sisaldama:

- patsiendi teatmikku;
- patsiendi hoiatuskaarti.

Patsiendi teatmik ja patsiendi hoiatuskaart peavad sisaldama järgmisi peamisi osasid:

- immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete peamiste nähtude või sümptomite kirjeldus ja olulisus sümptomite ilmnemisel otsekohe oma raviarsti teavitada;
- olulisus mitte püüda mis tahes sümptomeid ise ravida ilma eelnevalt oma tervishoiutöötajaga nõu pidamata;
- olulisus patsiendi hoiatuskaarti kogu aeg kaasas kanda, näidata seda kõikidel visiitidel ravi mitte määranud tervishoiutöötajate juurde (näiteks erakorralise meditsiiniabi osutajad).

Hoiatuskaardil on patsientidele meeldetuletus peamiste sümptomite kohta, millest on vaja otsekohe teavitada arsti/meditsiiniõde. Sellel on ka raviarsti kontaktandmed ja teave teistele arstidele, et patsient saab ravi pembrolizumabiga.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
1. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P087 kohta: MK-3475 (pembrolizumab) II faasi kliiniline uuring või refraktaarse (R/R) klassikalise Hodgkini lümfoomiga (cHL) isikutel – lõplik uuringuaruanne	III kvartal 2021
2. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P013 kohta: MK-3475 (pembrolizumab) Ib faasi hulgikohortuuring hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega isikutel – lõplik uuringuaruanne	I kvartal 2019
3. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P204 kohta: III faasi randomiseeritud avatud kliiniline uuring võrdlemaks pembrolizumabi ja brentuksimabvedotiini retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga isikutel – lõplik uuringuaruanne	II kvartal 2021
4. Edasi tuleb uurida pembrolizumabi efektiivsuse prognostiliste biomarkerite väärtust, nimelt: Lisaks PD-L1 ekspressiooni hindamisele immunohistokeemiliselt (IHC) tuleb uurida teisi pembrolizumabi efektiivsuse prognostilisi biomarkereid (näiteks PD-L2, RNA-signatuur, jne) koos rohkema teabe saamisega PD-L1 ekspressiooni mustri kohta käimasolevatest NSCLC uuringutest (P001, P010, P024 ja P042) ja uroteliaalse kartsinoomi uuringutes (KN045, KN052) HNSCC uuringus (KN040) ja resetseeritud II staadiumi melanoomi adjuvantravi uuringus (KN716):	II kvartal 2020 II kvartal 2019 IV kvartal 2021 IV kvartal 2024
• Genoomi analüüs, kasutades kogu eksoomi sekveneerimist ja/või RNAseq (nt Nanostring RNA geenisignatuur);	
• immunohistokeemiline värvimine PD-L2 jaoks;	
• andmed RNA ja proteoomilise seerumi profiili kohta.	
5. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P045 kohta: III faasi randomiseeritud kliiniline uuring võrdlemaks pembrolizumabi (MK-3475) paklitakseeli, dotsetakseeli või vinfluniiniga retsidiveeruva või progresseeruva metastaatilise uroteliaalse vähiga isikutel – lõplik uuringuaruanne	III kvartal 2018

Kirjeldus	Kuupäev
6. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P052 kohta: II faasi kliiniline uuring pembrolizumabi (MK-3475) kasutamise kohta kaugelearenenud/mitteopereeritava või metastaatilise uroteliaalse vähiga isikutel – lõplik uuringuaruanne	II kvartal 2019
7. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama uuringuaruande uuringu P361 kohta: III faasi randomiseeritud kontrollitud kliiniline uuring võrdlemaks pembrolizumabi koos platinat sisaldava kombineeritud keemiaraviga või ilma ja keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse vähiga isikutel – uuringuaruanne	II kvartal 2019
8. Müügiloa järgne efektiivsuse uuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuraporti RFS/DMFS ja OS andmetest uuringus KN054: pembrolizumabi III faasi kliiniline uuring (MK-3475 kõrgriskiga III astme melanoomi täieliku reseksiooni läbinud isikutel) - lõplik uuringuraport	IV kvartal 2023

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pembrolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbri viaal sisaldab 50 mg pembrolizumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 25 mg pembrolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Manustamiskõlblikuks muudetud viaale ja/või lahjendatud intravenoosse lahuse kotte võib hoida külmkapis (2°C...8°C) kokku kuni 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/001 (1 vial)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KEYTRUDA 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
pembrolizumab
intravenoosne
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi. Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Lahjendatud lahust võib hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KEYTRUDA 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber pembrolizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Oluline on kanda hoiatuskaarti ravi ajal kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse
3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse

KEYTRUDA sisaldab toimeainena pembrolizumabi, mis on monoklonaalne antikeha. KEYTRUDA aitab teie immuunsüsteemil teie vähiga võidelda.

KEYTRUDAt kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- teatud tüüpi nahavähk (nimetatakse melanoomiks)
- teatud tüüpi kopsuvähk (nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse klassikaliseks Hodgkini lümfoomiks)
- teatud tüüpi kusepõie vähk (nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks)
- teatud tüüpi pea- ja kaelapiirkonna vähk (nimetatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiks).

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui vähk on ulatuslikult levinud või seda ei saa lõikusega eemaldada.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui melanoom on lõikusega eemaldatud ja ravi eesmärgiks on aidata vähi kordumist ära hoida (adjuvantravi).

Varem ravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele võidakse KEYTRUDAt manustada kombinatsioonis pemetrekseediga ja kas karboplatiini või tsisplatiini sisaldava kemoteraapiaga. On tähtis, et te loeksite läbi ka nende ravimite pakendi infolehed. Kui teil on mis tahes küsimusi pemetrekseedi, karboplatiini või tsisplatiini kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse

Teile ei tohi KEYTRUDAt manustada:

- kui olete pembrolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne kui teile manustatakse KEYTRUDAt, teavitage oma arsti, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (seisund, kus keha ründab oma rakke);
- teil on kopsupõletik või põletik kopsudes (nimetatakse pneumoniidiks);
- teile on varem manustatud ipilimumabi, teist melanoomi raviks kasutatavat ravimit, ja teil on selle ravimi tõttu esinenud tõsised kõrvaltoimed;
- teil on esinenud allergiline reaktsioon teiste monoklonaalsete antikehadega ravile;
- teil on või on olnud krooniline viiruslik maksainfektsioon, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on maksakahjustus;
- teil on neerukahjustus;
- teile on siiratud soliidorgan või on siiratud luuüdi (tüvirakke), milleks kasutati doonori tüvirakke (allogeenne siirdamine).

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Need kõrvaltoimed võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korraga esineda rohkem kui üks kõrvaltoime.

Kui teil tekib mõni järgmistest seisunditest, helistage otsekohe oma arstile või minge tema vastuvõtule. Teie arst võib teile raskemate tüsistuste tekke vältimiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid. Teie arst võib KEYTRUDA järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi KEYTRUDAGA.

- kopsupõletik, mille korral võivad esineda õhupuudus, rindkerevalu või köha;
- soolepõletik, mille korral võivad esineda kõhulahtisus või tavalisest sagedasem sooletegevus, must tõrvataoline kleepuv väljaheide või verine või limane väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus, iiveldus, oksendamine;
- maksapõletik, mille korral võivad esineda iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, tume uriin või tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid;
- neerupõletik, mille korral võivad esineda uriini koguse või värvuse muutused;
- hormoone tootvate näärmete (eriti kilpnäärme, ajuripatsi ja neerupealiste) põletik, mille korral võivad esineda kiire südametegevus, kehakaalu langus, suurenenud higistamine, kehakaalu tõus, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, hääle muutumine sügavamaks, lihaskvald, pearinglus või minestamine, peavalud, mis ei lähe üle või ebatavaline peavalu;
- I tüüpi diabeet, mille korral võivad esineda tavalisest suurem söögiisu või janu, vajadus sagedamini urineerida või kehakaalu langus;
- silmapõletik, mille korral võib esineda muutunud nägemine;
- lihasepõletik, mille korral võivad esineda lihaskvald või -nõrkus;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus;
- kõhunäärme põletik, mille korral võivad esineda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- nahapõletik, mille korral võivad esineda lööbed, sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestalt;
- immuunsüsteemi häire, mis kahjustab kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- peaaegu põletik, mis võib põhjustada segasust, palavikku, mäluhäireid või krambihooosid (entsefaliit);
- infusioonireaktsioonid, mille korral võivad esineda õhupuudus, sügelus või lööve, pearinglus või palavik.

Tüsistused, sh transplantaat-peremehe vastu haigus (GVHD, *graft-versus-host-disease*) luuüdi (tüvirakkude) siirdamise järgselt, kui on kasutatud doonori (allogeenid) tüvirakke. Need tüsistused võivad olla rasked ja põhjustada surma. Need võivad esineda, kui te olete varem läbinud või

saate tulevikus sarnase siirdamise. Teie arst jälgib teid nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulka võivad kuuluda nahalööve, maksapõletik, kõhuvalu või kõhulahtisus.

Lapsed ja noorukid

KEYTRUDAt ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja KEYTRUDA

Teatage oma arstile:

- kui te võtate teisi ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi. Sellisteks ravimiteks võivad olla kortikosteroidid, nt prednisoon. Need ravimid võivad häirida KEYTRUDA toimet. Siiski võib arst teile ravi ajal KEYTRUDAGA anda kortikosteroide, et vähendada kõrvaltoimeid, mis teil võivad KEYTRUDAGA tekkida;
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi te KEYTRUDAt kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovitab.
- Teavitage oma arsti, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- KEYTRUDA võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada tema surma.
- Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate ravi ajal KEYTRUDAGA ja vähemalt 4 kuud pärast teie viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga.
- Ärge toitke last rinnaga KEYTRUDA kasutamise ajal.
- Ei ole teada, kas KEYTRUDA eritub teie rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast seda, kui teile on manustatud KEYTRUDAt, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, enne kui olete veendunud, et tunnete ennast hästi. Väsimus- või nõrkustunne on KEYTRUDA väga sage kõrvaltoime. See võib mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse

KEYTRUDAt manustatakse teile haiglas või polikliinikus vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

- KEYTRUDA soovitatav annus on 200 mg.
- Teie arst manustab teile KEYTRUDAt infusiooni teel veeni (i.v.) ligikaudu 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb KEYTRUDA manustamise visiidile tulemata

- Helistage otsekohe oma arstile, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.
- On väga tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus vahele.

Kui te ei saa enam KEYTRUDAt

Ravi lõpetamisel võib ravimi toime lõppeda. Ärge lõpetage ravi KEYTRUDAGA enne oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on oma ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Selle teabe leiate ka teile arsti poolt antud patsiendi hoiatuskaardilt. On oluline, et te hoiaksite seda hoiatuskaarti alles ja näitaksite seda oma partnerile või hooldajatele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Vt lõik 2.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud pembrolizumabi monoravi korral:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- punaste vereliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine;
- näljatunde vähenemine;
- peavalu;
- hingeldus; kõha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- sügelus; nahalööve;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vereliistakute arvu vähenemine (kergemini tekkivad verevalumid ja veritsused); valgete vereliblede arvu vähenemine (lümfootsüüdid);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- kilpnäärme ületalitlus; kuumahood;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvide põletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, surisemist või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus; maitsetundlikkuse muutused;
- silmade kuivus;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; suu kuivus;
- punane nahapinnast kõrgem nahalööve, mõnikord koos villidega; värvi kaotanud laigud nahal; kuiv sügelev nahk; juuste väljalangemine; aknelaadne nahaprobleem;
- lihavalu, -valulikkus või -hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- külmavärinad; gripitaoline haigus;
- tõusnud maksaensüümide tasemed veres; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni uuringutel.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- valgete vereliblede (neutrofiilid, leukotsüüdid ja eosinofiilid) arvu vähenemine;
- immuunhaigus, mis võib kahjustada teie kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik; neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; kilpnäärme põletik;
- I tüüpi diabeet;
- krambid;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;
- südamepauna põletik ja vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõhunäärme põletik;
- maksapõletik;
- paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; nahapõletik; juuste värvuse muutused; väikesed punetavad muhud, külmud või haavad nahal;
- kõõlust ümbritseva tupe põletik;
- neerupõletik;
- amülaasi (tärglist lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline reaktsioon vereliistakute või punaste vereliblede suhtes;

- mööduvad närvipõletikud, mis põhjustavad jäsemete valu, nõrkust ja halvatus; seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti;
- pea- ja seljaaju ümbritseva kesta põletik, mis võib avalduda kaelakanguse, peavalu, palaviku, silmade valgustundlikkuse, iivelduse või oksendamisenähtena (meningiit);
- peaaugu põletik, mis võib avalduda segasuse, palaviku, mäluhäirete või krampihoogudena (entsefaliit);
- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südameöö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus;
- peensoole mulgustumine;
- valulikum punased nahaalused muhud;
- sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal (toksiline epidermise nekroolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooniga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- punaste vereliblede arvu vähenemine;
- valgete vereliblede arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (teil tekivad kergemini verevalumid või veritsused);
- vähenenud nälgjatunne;
- maitsetundlikkuse muutus;
- kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- nahalööve; sügelus;
- ebataoline väsimus või nõrkus; tursed;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- valgete vereliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine koos palavikuga;
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon;
- kilpnäärme probleemid;
- kaaliumi, naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- peeringlus; peavalu; närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades;
- silmade kuivus;
- kopsupõletik; õhupuudus; köha;
- soolepõletik; kõhuvalu; suukuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; juuste väljalangemine; aknelaadsed nahaprobleemid;
- lihavalu, lihaste valulikkus või hellus; valu lihastes ja luudes; liigesevalu koos tursega; valu kätes või jalgades;
- neerupõletik; järsku tekkinud neerukahjustus;
- palavik;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- ajuripatsi (aju põhjal asuv näär) põletik; kilpnäärme põletik; neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine;
- I tüüpi suhkurtõbi;
- unehäired;
- vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõrge vererõhk;
- kõhunäärme põletik;
- nahapõletik; naha värvimuutused; kuiv sügelev nahk; värvi kaotanud laigud nahal;
- külmavärinad; gripitaoline haigus;

- amülaasi (tärglist lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest manustamiskõlblikuks muutmisele järgnevalt 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Kasutamata jäänud infusioonilahust ei tohi alles hoida korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KEYTRUDA sisaldab

Toimeaine on pembrolizumab. Üks viaal sisaldab 50 mg pembrolizumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentrati 25 mg pembrolizumabi.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos ja polüsorbaat 80.

Kuidas KEYTRUDA välja näeb ja pakendi sisu

KEYTRUDA on valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

See on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte klaasviaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Valmistamine ja manustamine**

- Enne manustamiskõlblikuks muutmist võib lüofiliseeritud pulbri viaali hoida väljaspool külmkappi (temperatuuril kuni 25°C) kuni 24 tundi.
- Lisage aseptilistes tingimustes 2,3 ml süstevett, et saada 25 mg/ml (pH 5,2...5,8) KEYTRUDA lahust. Igas viaalis on täiendav täitemaht 10 mg (0,4 ml), mis tagab, et igast KEYTRUDA viaalist saab kätte 50 mg ravimit. 1 ml lahustatud kontsentraati sisaldab 25 mg pembrolizumabi.
- Vahu tekke vältimiseks lisage vesi mööda viaali seinu ja mitte otse lüofiliseeritud pulbrile.
- Lüofiliseeritud pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks keerake aeglaselt viaali. Oodake kuni 5 minutit, et mullid kaoks. Ärge loksutage viaali.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Manustamiskõlblikuks muudetud KEYTRUDA on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 2 ml (50 mg)) KEYTRUDAt ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Segage lahjendatud lahus õrnalt pöörates.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest manustamiskõlblikuks muutmisele järgnevast 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi

toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis hoidmise korral tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Manustage infusioonilahus veenisiselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.

- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat pembrolizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Oluline on kanda hoiatuskaarti ravi ajal kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse
3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse

KEYTRUDA sisaldab toimeainena pembrolizumabi, mis on monoklonaalne antikeha. KEYTRUDA aitab teie immuunsüsteemil teie vähiga võidelda.

KEYTRUDAt kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- teatud tüüpi nahavähk (nimetatakse melanoomiks)
- teatud tüüpi kopsuvähk (nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse klassikaliseks Hodgkini lümfoomiks)
- teatud tüüpi kusepõie vähk (nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks)
- teatud tüüpi pea- ja kaelapiirkonna vähk (nimetatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiks).

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui vähk on ulatuslikult levinud või seda ei saa lõikusega eemaldada.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui melanoom on lõikusega eemaldatud ja ravi eesmärgiks on aidata vähi kordumist ära hoida (adjuvantravi).

Varem ravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele võidakse KEYTRUDAt manustada kombinatsioonis pemetrekseediga ja kas karboplatiini või tsisplatiini sisaldava kemoteraapiaga. On tähtis, et te loeksite läbi ka nende ravimite pakendi infolehed. Kui teil on mis tahes küsimusi pemetrekseedi, karboplatiini või tsisplatiini kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse

Teile ei tohi KEYTRUDAt manustada:

- kui olete pembrolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne kui teile manustatakse KEYTRUDAt, teavitage oma arsti, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (seisund, kus keha ründab oma rakke);
- teil on kopsupõletik või põletik kopsudes (nimetatakse pneumoniidiks);
- teile on varem manustatud ipilimumabi, teist melanoomi raviks kasutatavat ravimit, ja teil on selle ravimi tõttu esinenud tõsised kõrvaltoimed;
- teil on esinenud allergiline reaktsioon teiste monoklonaalsete antikehadega ravile;
- teil on või on olnud krooniline viiruslik maksainfektsioon, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on maksakahjustus;
- teil on neerukahjustus;
- teile on siiratud soliidorgan või on siiratud luuüdi (tüvirakke), milleks kasutati doonori tüvirakke (allogeenne siirdamine).

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Need kõrvaltoimed võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korraga esineda rohkem kui üks kõrvaltoime.

Kui teil tekib mõni järgmistest seisunditest, helistage otsekohe oma arstile või minge tema vastuvõtule. Teie arst võib teile raskemate tüsistuste tekke vältimiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid. Teie arst võib KEYTRUDA järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi KEYTRUDAGA.

- kopsupõletik, mille korral võivad esineda õhupuudus, rindkerevalu või köha;
- soolepõletik, mille korral võivad esineda kõhulahtisus või tavalisest sagedasem sooletegevus, must tõrvataoline kleepuv väljaheide või verine või limane väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus, iiveldus, oksendamine;
- maksapõletik, mille korral võivad esineda iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, tume uriin või tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid;
- neerupõletik, mille korral võivad esineda uriini koguse või värvuse muutused;
- hormoone tootvate näärmete (eriti kilpnäärme, ajuripatsi ja neerupealiste) põletik, mille korral võivad esineda kiire südametegevus, kehakaalu langus, suurenenud higistamine, kehakaalu tõus, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, hääle muutumine sügavamaks, lihasvalud, pearinglus või minestamine, peavalud, mis ei lähe üle või ebatavaline peavalu;
- I tüüpi diabeet, mille korral võivad esineda tavalisest suurem söögiisu või janu, vajadus sagedamini urineerida või kehakaalu langus;
- silmapõletik, mille korral võib esineda muutunud nägemine;
- lihasepõletik, mille korral võivad esineda lihasvalu või –nõrkus;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus;
- kõhunäärme põletik, mille korral võivad esineda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- nahapõletik, mille korral võivad esineda lööbed, sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestalt;
- immuunsüsteemi häire, mis kahjustab kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- peaaegu põletik, mis võib põhjustada segasust, palavikku, mäluhäireid või krambihooosid (entsefaliit);
- infusioonireaktsioonid, mille korral võivad esineda õhupuudus, sügelus või lööve, pearinglus või palavik.

Tüsistused, sh transplantaat-peremehe vastu haigus (GVHD, *graft-versus-host-disease*) luuüdi (tüvirakkude) siirdamise järgselt, kui on kasutatud doonori (allogeenid) tüvirakke. Need tüsistused võivad olla rasked ja põhjustada surma. Need võivad esineda, kui te olete varem läbinud või

saate tulevikus sarnase siirdamise. Teie arst jälgib teid nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulka võivad kuuluda nahalööve, maksapõletik, kõhuvalu või kõhulahtisus.

Lapsed ja noorukid

KEYTRUDAt ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja KEYTRUDA

Teatage oma arstile:

- kui te võtate teisi ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi. Sellisteks ravimiteks võivad olla kortikosteroidid, nt prednisoon. Need ravimid võivad häirida KEYTRUDA toimet. Siiski võib arst teile ravi ajal KEYTRUDAGA anda kortikosteroide, et vähendada kõrvaltoimeid, mis teil võivad KEYTRUDAGA tekkida;
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi te KEYTRUDAt kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovitab.
- Teavitage oma arsti, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- KEYTRUDA võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada tema surma.
- Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate ravi ajal KEYTRUDAGA ja vähemalt 4 kuud pärast teie viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga.
- Ärge toitke last rinnaga KEYTRUDA kasutamise ajal.
- Ei ole teada, kas KEYTRUDA eritub teie rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast seda, kui teile on manustatud KEYTRUDAt, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, enne kui olete veendunud, et tunnete ennast hästi. Väsimus- või nõrkustunne on KEYTRUDA väga sage kõrvaltoime. See võib mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse

KEYTRUDAt manustatakse teile haiglas või polikliinikus vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

- KEYTRUDA soovitatav annus on 200 mg.
- Teie arst manustab teile KEYTRUDAt infusiooni teel veeni (i.v.) ligikaudu 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb KEYTRUDA manustamise visiidile tulemata

- Helistage otsekohe oma arstile, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.
- On väga tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus vahele.

Kui te ei saa enam KEYTRUDAt

Ravi lõpetamisel võib ravimi toime lõppeda. Ärge lõpetage ravi KEYTRUDAGA enne oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on oma ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Selle teabe leiate ka teile arsti poolt antud patsiendi hoiatuskaardilt. On oluline, et te hoiaksite seda hoiatuskaarti alles ja näitaksite seda oma partnerile või hooldajatele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Vt lõik 2.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud pembrolizumabi monoravi korral:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- punaste vereliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine;
- näljatunde vähenemine;
- peavalu;
- hingeldus; kõha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- sügelus; nahalööve;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vereliistakute arvu vähenemine (kergemini tekkivad verevalumid ja veritsused); valgete vereliblede arvu vähenemine (lümfootsüüdid);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- kilpnäärme ületalitlus; kuumahood;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvide põletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, surisemist või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus; maitsetundlikkuse muutused;
- silmade kuivus;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soole põletik; suu kuivus;
- punane nahapinnast kõrgem nahalööve, mõnikord koos villidega; värvi kaotanud laigud nahal; kuiv sügelev nahk; juuste väljalangemine; aknelaadne nahaprobleem;
- lihaskrambid, -valulikkus või -hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- külmavärinad; gripitaoline haigus;
- tõusnud maksaensüümide tasemed veres; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni uuringutel.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- valgete vereliblede (neutrofiilid, leukotsüüdid ja eosinofiilid) arvu vähenemine;
- immuunhaigus, mis võib kahjustada teie kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik; neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; kilpnäärme põletik;
- I tüüpi diabeet;
- krampid;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;
- südamepauna põletik ja vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõhunäärme põletik;
- maksapõletik;
- paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; nahapõletik; juuste värvuse muutused; väikesed punetavad muhud, kühmud või haavad nahal;
- kõõlust ümbritseva tupe põletik;
- neerupõletik;
- amülaasi (tähtsust lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline reaktsioon vereliistakute või punaste vereliblede suhtes;

- mööduvad närvipõletikud, mis põhjustavad jäsemete valu, nõrkust ja halvatust; seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti;
- pea- ja seljaaju ümbritseva kesta põletik, mis võib avalduda kaelakanguse, peavalu, palaviku, silmade valgustundlikkuse, iivelduse või oksendamisenähtena (meningiit);
- peaaugu põletik, mis võib avalduda segasuse, palaviku, mäluhäirete või krampihoogudena (entsefaliit);
- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südameöö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus;
- peensoole mulgustumine;
- valulikum punased nahaalused muhud;
- sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal (toksiline epidermise nekroolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooniga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- punaste vereliblede arvu vähenemine;
- valgete vereliblede arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (teil tekivad kergemini verevalumid või veritsused);
- vähenenud nälgjatunne;
- maitsetundlikkuse muutus;
- kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- nahalööve; sügelus;
- ebataoline väsimus või nõrkus; tursed;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- valgete vereliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine koos palavikuga;
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon;
- kilpnäärme probleemid;
- kaaliumi, naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- pearinglus; peavalu; närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades;
- silmade kuivus;
- kopsupõletik; õhupuudus; kõha;
- soolepõletik; kõhuvalu; suukuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; juuste väljalangemine; aknelaadsed nahaprobleemid;
- lihavalu, lihaste valulikkus või hellus; valu lihastes ja luudes; liigesevalu koos tursega; valu kätes või jalgades;
- neerupõletik; järsku tekkinud neerukahjustus;
- palavik;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- ajuripatsi (aju põhjal asuv näärve) põletik; kilpnäärmepõletik; neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine;
- I tüüpi suhkurtõbi;
- unehäired;
- vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõrge vererõhk;
- kõhunäärme põletik;
- nahapõletik; naha värvimuutused; kuiv sügelev nahk; värvi kaotanud laigud nahal;
- külmavärinad; gripitaoline haigus;

- amülaasi (tärglist lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Kasutamata jäänud infusioonilahust ei tohi alles hoida korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KEYTRUDA sisaldab

Toimeaine on pembrolizumab.

Üks 4 ml kontsentradi viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Üks ml kontsentradi sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas KEYTRUDA välja näeb ja pakendi sisu

KEYTRUDA on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,2...5,8. See on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte klaasviaali.

Müügiloa hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Tootja

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.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
dpos_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 2612)
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
dpos_greece@merck.com

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.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
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

- Ärge loksutage viaali.
- Laske viaalil soojeneda toatemperatuurini (kuni 25°C).
- Enne lahjendamist võib vedelikku sisaldav viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25°C) kuni 24 tundi.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Kontsentraat on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 4 ml (100 mg)) kontsentraati ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Igas viaalis on täitemaht 0,25 ml (kokku on viaalis 4,25 ml kontsentraati), mis tagab 4 ml kontsentraadi kättesaamise viaalist. Segage lahjendatud lahus õrnalt pöörates.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on KEYTRUDA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Sellest 24-tunnisest koguperioodist võib ravim olla kuni 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C). Külmkapis hoidmise korral tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.
- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.

- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.