

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

KEYTRUDA 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 50 mg pembrolizumab.

Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab är en humaniserad monoklonal anti-programmerad celldöd-1 (PD-1) antikropp (IgG4/kappa-isotyp med en stabiliserande sekvensändring i Fc-delen) framställd i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt, frystorkat pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar (stadium III, se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som

tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV.

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden Combined Positive Score (CPS) (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av recidiverande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (TPS ≥ 50 %) och progression under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

KEYTRUDA i kombination med axitinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) hos vuxna (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Påvisande av PD-L1-uttryck hos patienter med NSCLC, urotelial cancer eller HNSCC

Testning av tumörens PD-L1-uttryck med en validerad metod rekommenderas för patienter med NSCLC. För patienter med NSCLC vars tumörer har ett högt PD-L1-uttryck bör risken för biverkningar med kombinationsbehandling sättas i relation till pembrolizumab som monoterapi och nytta-riskförhållandet med den kombinerade behandlingen bör utvärderas på en individuell basis (se avsnitt 4.1, 4.4, 4.8 och 5.1).

För patienter som inte tidigare behandlats för urotelial cancer eller HNSCC bör valet av behandling baseras på tumörens uttryck av PD-L1, vilket ska bekräftas med en validerad metod (se avsnitt 5.1).

Dosering

Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA som monoterapi är antingen 200 mg var 3:e vecka eller 400 mg var 6:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter.

Den rekommenderade dosen av KEYTRUDA som en del av en kombinationsbehandling är 200 mg var 3:e vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter.

Patienter bör behandlas med KEYTRUDA till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar. Atypiska svar (dvs. en initial, temporär ökning av tumörstorleken eller

tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initialt tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling till dess att sjukdomsprogress har bekräftats.

För adjuvant behandling av melanom ska KEYTRUDA administreras till och med sjukdomsåterfall, oacceptabel toxicitet eller maximalt under ett års tid.

Senareläggning av behandling eller utsättande (se även avsnitt 4.4).

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar för KEYTRUDA

Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjusteringar
Pneumonit	Grad 2	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 3 eller 4, alternativt återkommande grad 2	Sätt ut permanent
Kolit	Grad 2 eller 3	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
		Sätt ut permanent

	Grad 4 alternativt återkommande grad 3	
Nefrit	Grad 2 med kreatinin > 1,5 till ≤ 3 x övre normalgränsen (Upper Limit of Normal = ULN)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 x ULN	Sätt ut permanent
Endokrinopatier	Symtomatisk hypofysit Typ 1-diabetes i samband med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukos > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller i samband med ketoacidosis Hypertyreos grad ≥ 3	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1* Hos patienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopati som förbättrats till grad 2 eller lägre och som om indicerat kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling, kan fortsatt behandling med pembrolizumab vid behov övervägas, efter kortikosteroidnedtrappning. Annars ska behandlingen avbrytas.

		Hypotyreos kan behandlas med substitutionsbehandling utan behandlingsavbrott.
Hepatit OBS: för patienter med RCC som behandlas med pembrolizumab i kombination med axitinib med förhöjda leverenzymmer, se riktlinjer för dosering under denna tabell.	Grad 2 med aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3 till 5 x ULN eller totalbilirubin > 1,5 till 3 x ULN	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad \geq 3 med ASAT eller ALAT > 5 x ULN eller totalbilirubin > 3 x ULN	Sätt ut permanent
	För patienter med levermetastaser som redan vid behandlingsstart har grad 2 förhöjning av ASAT eller ALAT och där ASAT eller ALAT ökar med \geq 50 % under behandling och förhöjningen kvarstår \geq 1 vecka	Sätt ut permanent
Hudreaktioner	Grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller	

	toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 4 eller bekräftad SJS eller TEN	Sätt ut permanent
Andra immunrelaterade biverkningar	Baserat på allvarlighetsgrad och typ av reaktion (grad 2 eller grad 3)	Senarelägg behandling till dess att biverkningar återgår till grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokardit	Sätt ut permanent
	Grad 3 eller 4 encefalit	
	Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Sätt ut permanent
	Grad 4, alternativt återkommande grad 3	
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent

Notering: Allvarlighetsgrad i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

* Om behandlingsrelaterad toxicitet inte återgår till grad 0-1 inom 12 veckor efter senaste dosen av KEYTRUDA, eller om

kortikosteroiddosen inte kan reduceras till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag inom 12 veckor, ska KEYTRUDA sättas ut permanent.

Säkerheten vid återinförande av behandling med pembrolizumab hos patienter som tidigare har haft immunrelaterad myokardit är okänd.

KEYTRUDA som monoterapi eller som kombinationsterapi ska sättas ut permanent för immunrelaterade biverkningar av grad 4 eller återkommande grad 3, om inte annat specificerats i Tabell 1.

För hematologisk toxicitet av grad 4, endast för patienter med cHL, ska KEYTRUDA sättas ut till dess biverkningar återgår till grad 0-1.

KEYTRUDA i kombination med axitinib vid RCC

För patienter med RCC som behandlas med KEYTRUDA i kombination med axitinib, se produktresumén beträffande dosering av axitinib. Vid kombinationsbehandling med pembrolizumab kan ökning av den initiala 5 mg dosen av axitinib övervägas, med intervall om minst sex veckor (se avsnitt 5.1).

Förhöjda leverenzymmer hos patienter med RCC som behandlas med KEYTRUDA i kombination med axitinib:

- Om ALAT eller ASAT är ≥ 3 x ULN, men < 10 x ULN utan att ett samtidigt totalbilirubin är ≥ 2 x ULN, ska både KEYTRUDA och axitinib sättas ut tills dessa biverkningar återgår till grad 0-1. Behandling med kortikosteroider kan övervägas. Återinsättning av ett läkemedel eller sekventiell återinsättning av båda läkemedlen när biverkningarna återgått kan övervägas. Vid

återinsättning av axitinib kan en dosminskning i enlighet med axitinibs produktresumé övervägas.

- Om ALAT eller ASAT är $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller $> 3 \times \text{ULN}$ med ett samtidigt totalbilirubin på $\geq 2 \times \text{ULN}$, ska både KEYTRUDA och axitinib sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider kan övervägas.

Patienter som behandlas med KEYTRUDA måste få ett patientkort och informeras om riskerna med KEYTRUDA (se även bipacksedeln).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.1).

Data från patienter ≥ 65 år är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för populationen med cHL (se avsnitt 5.1).

Det finns begränsade data från patienter ≥ 75 år avseende behandling med pembrolizumab som monoterapi vid resektat stadium III melanom, från pembrolizumab i kombination med axitinib för patienter med avancerad RCC och från kombinationsbehandling med kemoterapi för patienter med metastaserad NSCLC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. KEYTRUDA har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. KEYTRUDA har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Okulärt melanom

Det finns begränsade data avseende säkerhet och effekt för KEYTRUDA hos patienter med okulärt melanom (se avsnitt 5.1).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≥ 2

Patienter med ECOG Performance Status på ≥ 2 exkluderades från de kliniska studierna på melanom, NSCLC, cHL och HNSCC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för KEYTRUDA för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringsätt

KEYTRUDA måste administreras som intravenös infusion under 30 minuter. KEYTRUDA får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Vid kombinationsbehandling, se även produktresuméerna för de läkemedel som administreras samtidigt. Vid administrering av KEYTRUDA som en del av en kombinationsbehandling med intravenös kemoterapi ska KEYTRUDA administreras först.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten hos biologiska läkemedel bör handelsnamnet och batchnumret för den administrerade produkten tydligt registreras.

Påvisande av PD-L1-uttryck

För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått pembrolizumab. De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab. Immunrelaterade biverkningar som påverkar mer än ett organsystem kan inträffa samtidigt.

För biverkningar som misstänks vara immunrelaterade bör lämplig utvärdering utföras för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska behandling med pembrolizumab senareläggas och kortikosteroider ska sättas in. Vid förbättring till grad ≤ 1 , bör nedtrappning av

kortikosteroider påbörjas och fortgå under minst 1 månad. För patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kunde kontrolleras med kortikosteroider kan, baserat på begränsade data från kliniska studier, andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas.

Behandling med pembrolizumab kan återupptas inom 12 veckor efter sista dosen av KEYTRUDA om biverkningen kvarstår \leq grad 1 och kortikosteroiddosen har reducerats till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag.

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, med undantag för endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Immunrelaterad pneumonit

Pneumonit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Misstänkt pneumonit ska utvärderas med radiologisk bilddiagnostik och andra orsaker uteslutas.

Kortikosteroider ska ges för grad \geq 2 händelser (initial dos 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning), och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 pneumonit och sättas ut permanent vid grad 3, grad 4 eller återkommande grad 2 pneumonit (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad kolit

Kolit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit, och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider ska ges för grad ≥ 2 (initial dos 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning), och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 eller grad 3 kolit och sättas ut permanent vid grad 4 kolit (se avsnitt 4.2). Den potentiella risken för tarmperforation bör beaktas.

Immunrelaterad hepatit

Hepatit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar av leverfunktionen (vid behandlingsstart, regelbundet under behandling och närhelst indicerat vid kliniska fynd/utvärdering) och symtom på hepatit och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider ska ges (initial dos 0,5-1 mg/kg kroppsvikt/dag (för grad 2) och 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag (för grad ≥ 3) prednison eller motsvarande följt av nedtrappning) och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas eller sättas ut beroende på leverenzymförhöjningens omfattning (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad nefrit

Nefrit har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på förändringar av njurfunktionen och andra orsaker till nedsatt njurfunktion uteslutas. Kortikosteroider ska ges för grad ≥ 2 (initial dos på 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande följt av nedtrappning) och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid grad 2 och sättas ut permanent vid grad 3 eller grad 4 nefrit, beroende på kreatininförhöjningens omfattning (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade endokrinopatier

Allvarlig endokrinopati, inklusive hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypothyreos och hypertyreos har observerats vid behandling med pembrolizumab.

Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier.

Hypofysit har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hypofysit (inklusive hypopituitarism och sekundär binjurebarksvikt) och andra orsaker uteslutas. Kortikosteroider för behandling av sekundär binjurebarksvikt och annan hormonell substitutionsbehandling ska ges utifrån kliniskt behov, och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas vid symtomatisk hypofysit tills händelsen kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling. Fortsatt behandling med pembrolizumab kan, om indicerat, övervägas efter kortikosteroidnedtrappning (se avsnitt 4.2). Hypofysens funktion och hormonnivåer bör kontrolleras för att säkerställa adekvat hormonell substitutionsbehandling.

Typ 1-diabetes mellitus, inklusive diabetesketoacidosis, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på hyperglykemi eller andra tecken och symtom på diabetes. Insulin ska ges för typ 1-diabetes och behandlingen med pembrolizumab ska senareläggas i fall av grad 3 hyperglykemi tills metabol kontroll uppnås (se avsnitt 4.2).

Sköldkörtelrubbningar, inklusive hypothyreos, hyperthyreos och tyreoidit, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab och kan uppkomma när som helst under behandling. Hypothyreos rapporteras oftare hos patienter med HNSCC som tidigare har fått strålbehandling. Patienterna ska därför övervakas med avseende på förändringar av sköldkörtelfunktionen (vid behandlingsstart, regelbundet under behandling och närhelst indicerat vid kliniska fynd/utvärdering) och kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbningar. Hypothyreos kan behandlas med substitutionsbehandling utan behandlingsavbrott och utan kortikosteroider. Hyperthyreos kan behandlas symtomatiskt. Pembrolizumab ska senareläggas vid grad ≥ 3 tills återhämtning till grad ≤ 1 hyperthyreos. För patienter med grad 3 eller grad 4 hyperthyreos som förbättrades till grad 2 eller lägre, kan fortsatt behandling med pembrolizumab övervägas efter nedtrappning av kortikosteroider (om det funnits behov av kortikosteroidbehandling) (se avsnitt 4.2 och 4.8). Sköldkörtelfunktion och hormonnivåer bör kontrolleras för att säkerställa lämplig hormonell substitutionsbehandling.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på misstänkta allvarliga hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, bör pembrolizumab senareläggas eller sättas ut permanent och kortikosteroider ges (se avsnitt 4.2).

Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab (se avsnitt 4.8). Vid tecken eller symtom av SJS

eller TEN ska pembrolizumab uppehållas och patienten ska hänvisas till en specialist för bedömning och behandling. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iakttas när man överväger användning av pembrolizumab till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

Andra immunrelaterade biverkningar

Följande ytterligare kliniskt signifikanta immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, bör pembrolizumab senareläggas och kortikosteroider ges.

Behandling med pembrolizumab kan återupptas inom 12 veckor efter sista dosen av KEYTRUDA om biverkningen kvarstår \leq grad 1 och kortikosteroiddosen har minskats till \leq 10 mg prednison eller motsvarande per dag.

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 biverkning, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med

PD-1-hämmare. Behandling med pembrolizumab kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Nyttan med behandling med pembrolizumab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

Komplikationer vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

Allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab

Fall av graft-versus-host disease (GVHD) och hepatisk venös ocklusiv sjukdom (VOD) har observerats hos patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som genomgått allogen HSCT efter tidigare exponering för pembrolizumab. Till dess att ytterligare data blir tillgänglig, bör den potentiella nyttan med HSCT och den eventuellt ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer noggrant övervägas från fall till fall (se avsnitt 4.8).

Allogen HSCT innan behandling med pembrolizumab

Hos patienter med anamnes på allogen HSCT har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. Patienter som drabbats av GVHD efter genomgången transplantation kan ha en ökad risk för GVHD efter behandling med pembrolizumab. Överväg nyttan med behandling med pembrolizumab mot risken för eventuell GVHD hos patienter med anamnes på allogen HSCT.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, har rapporterats hos patienter som behandlats med pembrolizumab (se avsnitt 4.8). För allvarliga infusionsreaktioner, ska infusionen avbrytas och behandling med pembrolizumab ska sättas ut permanent (se

avsnitt 4.2). Patienter med lindrig eller måttlig infusionsreaktion kan fortsätta att behandlas med pembrolizumab under noggrann övervakning. Premedicinering med febernedsättande läkemedel och antihistamin kan övervägas.

Sjukdomsspecifika försiktighetsåtgärder

Användning av pembrolizumab hos patienter med urotelial cancer som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi

Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognos och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab. Vid urotelial cancer observerades fler dödsfall inom de första 2 månaderna för pembrolizumab jämfört med kemoterapi (se avsnitt 5.1). Faktorer som associerades med tidiga dödsfall var snabbt progredierande sjukdom vid tidigare platinabehandling samt levermetastaser.

Användning av pembrolizumab hos patienter med urotelial cancer som inte anses lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling och vars tumörer uttrycker PD-L1 med CPS ≥ 10

Studiepopulationen i KEYNOTE-052 inkluderade en andel patienter som vid studiestart hade prognostisk sjukdomskaraktäristika som lämpade sig för en karboplatinbaserad kombinationsbehandling (för vilka fördelen utvärderas i en jämförande studie) och patienter som var lämpade för mono-kemoterapi (för vilka inga randomiserade data finns tillgängliga). Utöver detta finns inga säkerhets- eller effektdata tillgängliga för patienter med sämre allmäntillstånd (t ex ECOG Performance Status på 3) som inte anses lämpade för kemoterapi. I frånvaron av dessa data ska

pembrolizumab användas med försiktighet i denna population efter noggrann övervägning av det potentiella risk-nyttaförhållandet på en individuell basis.

Användning av pembrolizumab som första linjens behandling av patienter med NSCLC

Generellt sett är de observerade biverkningsfrekvenserna för pembrolizumab i kombinationsbehandling högre än för pembrolizumab som monoterapi eller enbart kemoterapi, vilket speglar bidragen för var och en av dessa komponenter (se avsnitt 4.2 och 4.8). En direkt jämförelse av pembrolizumab när det används i kombination med kemoterapi jämfört med pembrolizumab som monoterapi finns inte tillgänglig.

Förskrivare bör beakta nytta-riskförhållandet gällande tillgängliga behandlingsalternativ (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi) innan behandling påbörjas för behandlingsnaiva patienter med icke-småcellig lungcancer vars tumörer uttrycker PD-L1.

Data avseende effekt och säkerhet för patienter ≥ 75 år är begränsade. För patienter ≥ 75 år bör pembrolizumab kombinationsbehandling användas med försiktighet efter noggrant övervägande av det potentiella nytta-riskförhållandet på individuell basis (se avsnitt 5.1).

Användning av pembrolizumab som adjuvant behandling av patienter med melanom

En trend mot ökad frekvens av svåra och allvarliga biverkningar hos patienter ≥ 75 år har observerats. Säkerhetsdata för pembrolizumab som adjuvant behandling av patienter ≥ 75 år med melanom är begränsade.

Användning av pembrolizumab i kombination med axitinib som första linjens behandling av patienter med RCC

När pembrolizumab ges med axitinib, har högre frekvenser än väntat rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4 hos patienter med avancerad RCC (se avsnitt 4.8). Leverenzymerna ska kontrolleras innan påbörjad behandling och ska därefter kontrolleras regelbundet under hela behandlingen. Jämfört med monoterapi ska en mer frekvent kontroll av leverenzymerna övervägas. Riktlinjer för läkemedelsbehandlingen ska följas för båda läkemedlen (se avsnitt 4.2 samt produktresumén för axitinib).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: aktiva CNS metastaser, ECOG Performance Status ≥ 2 (förutom för urotelial cancer och RCC), hiv, hepatit B- eller hepatit C-infektion, aktiv systemisk autoimmun sjukdom, interstitiell lungsjukdom, tidigare pneumonit som krävt systemisk behandling med kortikosteroider, allvarliga överkänslighetsreaktioner mot en annan monoklonal antikropp i anamnesen, behandling med immunsuppressiv behandling och anamnes på svåra immunrelaterade biverkningar från behandling med ipilimumab, definierad som varje grad 4 toxicitet eller grad 3 toxicitet som kräver kortikosteroidbehandling (> 10 mg/dag prednison eller motsvarande) i mer än 12 veckor. Patienter med aktiva infektioner exkluderades från kliniska studier och behövde få infektionen behandlad innan behandling med pembrolizumab. Patienter som

drabbades av aktiva infektioner under pågående behandling med pembrolizumab erhöll adekvat medicinsk behandling. Patienter med kliniskt signifikant nedsatt njur- (kreatinin > 1,5 x ULN) eller leverfunktion (bilirubin > 1,5 x ULN, ALAT, ASAT > 2,5 x ULN i frånvaro av levermetastaser) vid studiestart exkluderades från kliniska studier. Således är informationen begränsad för patienter med svårt nedsatt njurfunktion och måttlig till svårt nedsatt leverfunktion.

För patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom är den kliniska datan begränsad för användandet av pembrolizumab hos patienter som inte är lämpade för ASCT på grund av andra anledningar än att de inte svarat på salvage-behandling med kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Efter noggrant övervägande av den potentiellt förhöjda risken, kan pembrolizumab användas med lämplig medicinsk behandling hos dessa patienter.

Patientkort

Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska föras med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas för att behandla immunrelaterade biverkningar efter behandlingsstart med pembrolizumab (se avsnitt 4.4). Kortikosteroider kan även användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab.

Graviditet

Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Inga djurstudier av reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med pembrolizumab. I experimentella murina djurmodeller har emellertid blockering av signalmolekylen PD-L1 visats störa toleransen för fostret och resultera i ökad fosterförlust (se avsnitt 5.3). Dessa resultat tyder på en potentiell risk, baserat på dess verkningsmekanism, då administrering av pembrolizumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av

abort eller dödfödsel. Det är känt att humant immunglobulin G4 (IgG4) passerar placentabarriären och därför kan pembrolizumab, som är av IgG4-subtyp, överföras från modern till fostret. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab.

Amning

Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det är känt att antikroppar kan utsöndras i bröstmjolk, kan en risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten. Det fanns inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos han- och honapor baserat på 1-månads och 6-månaders toxicitetsstudier med upprepade doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pembrolizumab kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats efter administrering av pembrolizumab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pembrolizumab förknippas oftast med immunrelaterade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga biverkningar,

gick i regress efter initiering av lämplig medicinsk behandling eller utsättande av pembrolizumab (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Säkerheten för pembrolizumab som monoterapi har utvärderats hos 4 948 patienter med avancerat malignt melanom, resekterat stadium III melanom (adjuvant behandling), NSCLC, cHL, urotelial cancer eller HNSCC med avseende på fyra doser (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka) i kliniska studier. Frekvenserna som ingår nedan och i Tabell 2 är baserade på alla rapporterade biverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband. I denna patientgrupp var median observationstid 7,3 månader (intervall: 1 dag till 31 månader) och de mest frekvent förekommande biverkningarna vid behandling med pembrolizumab var trötthet (34,1 %), hudutslag (22,7 %), illamående (21,7 %), diarré (21,5 %) och klåda (20,2 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterades för monoterapi var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. De allvarligaste biverkningarna som rapporterades för monoterapi var immunrelaterade biverkningar och allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Säkerheten för pembrolizumab i kombination med kemoterapi har utvärderats i kliniska studier omfattande 791 patienter med NSCLC som fick 200 mg, 2 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt av pembrolizumab var 3:e vecka. Frekvenserna som är inkluderade nedan och i tabell 2 baseras på alla rapporterade biverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband. I denna patientpopulation var de mest frekvent förekommande biverkningarna illamående (49 %), anemi (48 %), trötthet (38 %), förstoppning (34 %), diarré (31 %), neutropeni (29 %) och nedsatt

aptit (28 %). Incidensen av biverkningar av grad 3-5 var 67 % för kombinationsbehandling med pembrolizumab och 66 % för enbart kemoterapi.

Säkerheten för pembrolizumab i kombination med axitinib har utvärderats i en klinisk studie med 429 patienter med avancerad RCC som fått 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka och 5 mg axitinib två gånger dagligen. I denna patientpopulation var de mest frekvent förekommande biverkningarna diarré (54 %), hypertoni (45 %), trötthet (38 %), hypotyreos (35 %), nedsatt aptit (30 %), palmar-plantar erytrodysestesi (28 %), illamående (28 %), förhöjt ALAT (27 %), förhöjt ASAT (26 %), dysfoni (25 %), hosta (21 %) och förstoppning (21 %). Incidensen av biverkningar av grad 3-5 var 76 % för pembrolizumab i kombinationsbehandling och 71 % för enbart sunitinib.

Tabell över biverkningar

I Tabell 2 listas biverkningar som observerats i kliniska studier med pembrolizumab som monoterapi, i kombination med kemoterapi eller andra läkemedel mot tumörer eller som rapporterats efter godkännandet av pembrolizumab. Biverkningar som är kända för att uppträda med enbart pembrolizumab eller enbart kemoterapi kan uppträda under behandling med dessa läkemedel i kombination, även om de inte rapporterades i de kliniska studierna med kombinationsbehandling. Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter behandlade med pembrolizumab*

	Monoterapi	Kombination med kemoterapi	Kombination med axitinib
Infektioner och infestationer			
Vanliga	lunginflammation	lunginflammation	lunginflammation
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	anemi	neutropeni, anemi, trombocytopeni	
Vanliga	trombocytopeni, lymfopeni	febril neutropeni, leukopeni, lymfopeni	anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni
Mindre vanliga	neutropeni, leukopeni, eosinofili	eosinofili	lymfopeni, eosinofili
Sällsynta	idiopatiskt (immun) trombocytopen purpura, hemolytisk anemi, erytroblastopeni, hemofagocyterande lymfocytos		

Immunsystemet			
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion ^a	infusionsrelaterad reaktion ^a	infusionsrelaterad reaktion ^a
Mindre vanliga	sarkoidos		
Ingen känd frekvens	avstötning av transplanterade organ		
Endokrina systemet			
Mycket vanliga	hypotyreos ^b		hypertyreos, hypotyreos ^b
Vanliga	hypertyreos	hypotyreos, hypertyreos	hypofysit ^c , tyreoidit ^d , binjurebarksvikt
Mindre vanliga	hypofysit ^c , tyreoidit ^d , binjurebarksvikt	hypofysit ^c , tyreoidit, binjurebarksvikt	
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	minskad aptit	minskad aptit	minskad aptit
Vanliga	hyponatremi, hypokalemi, hypokalcemi	hyponatremi, hypokalemi, hypokalcemi	hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi
Mindre vanliga	typ 1-diabetes mellitus ^e	typ 1-diabetes mellitus	typ 1-diabetes mellitus ^e
Psykiska störningar			
Vanliga	sömnlöshet	sömnlöshet	sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet			

Mycket vanliga	huvudvärk	yrsel, perifer neuropati, förändrad smakuppfattning, huvudvärk	huvudvärk, förändrad smakuppfattning
Vanliga	yrsel, perifer neuropati, letargi, förändrad smakuppfattning	letargi	yrsel, letargi, perifer neuropati
Mindre vanliga	epilepsi	epilepsi	myastent syndrom ^g
Sällsynta	Guillain-Barrés syndrom ^f , myastent syndrom ^g , meningit (aseptisk), encefalit		
Ögon			
Vanliga	torra ögon	torra ögon	torra ögon
Mindre vanliga	uveit ^h		uveit ^h
Sällsynta	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom		
Hjärtat			
Vanliga	hjärtarytmi [†] (inklusive förmaksflimmer)	hjärtarytmi [†] (inklusive förmaksflimmer)	hjärtarytmi [†] (inklusive förmaksflimmer)

Mindre vanliga	perikardiell utgjutning, perikardit	perikardiell utgjutning, perikardit	myokardit
Sällsynta	myokardit		
Blodkärl			
Mycket vanliga			hypertoni
Vanliga	hypertoni	hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mycket vanliga	dyspné, hosta	dyspné, hosta	dyspné, hosta, dysfoni
Vanliga	pneumonit ⁱ	pneumonit ⁱ	pneumonit ⁱ
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	diarré, buksmärta ^j , illamående, kräkning, förstoppning	diarré, illamående, kräkning, förstoppning, buksmärta ^j	diarré, buksmärta ^j , illa mående, kräkning, förstoppning
Vanliga	kolit ^k , muntorrhet	kolit ^k , muntorrhet	kolit ^k , muntorrhet
Mindre vanliga	pankreatit ^l	pankreatit ^l	pankreatit ^l
Sällsynta	tunntarmsperfor ation		
Lever och gallvägar			
Vanliga		hepatit ^m	hepatit ^m
Mindre vanliga	hepatit ^m		
Hud och subkutan vävnad			
Mycket vanliga			

	hudutslag ⁿ , klåda ^o	hudutslag ⁿ , alopeci, klåda ^o	palmar-plantar erytrodyseseesi, hudutslag ⁿ , klåda ^o
Vanliga	allvarliga hudreaktioner ^p , hudrodnad, vitiligo ^q , torr hud, alopeci, eksem, akneliknande utslag	allvarliga hudreaktioner ^p , hudrodnad, akneliknande utslag, torr hud	allvarliga hudreaktioner ^p , akneliknande utslag, dermatit, torr hud, alopeci, eksem, hudrodnad
Mindre vanliga	lichenoid keratos ^r , psorias is, dermatit, papula, förändrad hårfärg	psoriasis, dermatit, eksem, förändrad hårfärg, lichenoid keratos, papula, vitiligo ^q	förändrad hårfärg, lichenoid keratos ^r , papula, psoriasis, vitiligo ^q
Sällsynta	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson s syndrom, erythema nodosum		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga			

	muskuloskeletal smärta ^s , artralgi	muskuloskeletal smärta ^s , artralgi	muskuloskeletal smärta ^s , artralgi, smärta i extremiteter
Vanliga	smärta i extremiteter, myosit ^t , artrit ^u ,	myosit ^t , smärta i extremiteter, artrit ^u	myosit ^t , artrit ^u , tenosynovit ^v
Mindre vanliga	tenosynovit ^v	tenosynovit ^v	
Njurar och urinvägar			
Vanliga		nefrit ^w , akut njurskada	akut njurskada, nefrit ^w
Mindre vanliga	nefrit ^w		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	trötthet, asteni, ödem ^x , pyrex	trötthet, asteni, ödem ^x , pyrex	trötthet, asteni, pyrex
Vanliga	influenzaliknande sjukdom, frossa	frossa, influenzaliknande sjukdom	ödem ^x , influenzaliknande sjukdom, frossa
Undersökningar			
Mycket vanliga		förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt blodkreatinin	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotr

			ansferas (ASAT), förhöjt blodkreatinin
Vanliga	förhöjt aspartataminotr ansferas (ASAT), förhöjt alaninaminotran sferas (ALAT), hyperkalcemi, förhöjda alkaliska fosfataser (ALP), förhöjd nivå bilirubin i blodet, förhöjt blodkreatinin	förhöjt aspartataminotr ansferas (ASAT), hyperkalcemi, f örhöjda alkaliska fosfataser (ALP)	förhöjda alkaliska fosfataser (ALP), hyperkalcemi, förhöjd nivå bilirubin i blodet
Mindre vanliga	förhöjt amylas	förhöjt amylas, förhöjd nivå bilirubin i blodet	förhöjt amylas

* Biverkningsfrekvenser presenterade i tabell 2 kan inte helt och hållet hänföras till pembrolizumab enbart, utan kan också bero av den underliggande sjukdomen eller bidrag från andra läkemedel som används i en kombination.

† Baserat på en rutinutredning som inkluderade bradyarytmier och takyarytmier.

Följande termer representerar en grupp av relaterade händelser som beskriver ett medicinskt tillstånd snarare än en enstaka händelse.

- a. infusionsrelaterad reaktion (läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, överkänslighet och cytokinfrisättningsyndrom.)
- b. hypotyreos (myxödem)
- c. hypofysit
- d. tyreoidit (autoimmun tyreoidit och sjukdom i sköldkörteln)
- e. typ 1-diabetes mellitus (diabetesketoacidosis)
- f. Guillain-Barrés syndrom (axonalt neuropati och demyeliniserande polyneuropati)
- g. myastent syndrom (myasthenia gravis, inklusive försämrat sjukdomsförlopp)
- h. uveit (irit och iridocyklit)
- i. pneumonit (interstitiell lungsjukdom)
- j. buksmärta (magbesvär, övre- och nedre buksmärta)
- k. kolit (mikroskopisk kolit, enterokolit, hemorragisk enterokolit och autoimmun kolit)
- l. pankreatit (autoimmun pankreatit och akut pankreatit)
- m. hepatit (autoimmun hepatit, immunmedierad hepatit och läkemedelsframkallad leverskada)
- n. hudutslag (erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag och genitala utslag)
- o. klåda (urtikaria, papulös urtikaria, generaliserad klåda, och genital klåda)
- p. allvarliga hudreaktioner (bullös dermatos, exfoliativ dermatit, erythema multiforme, exfoliativa utslag, pemfigus, vävnadsdöd i huden, toxisk hudreaktion och grad ≥ 3 av följande: akut febril neutrofil dermatos, kontusion, dekubitussår, psoriasisform dermatit, eruption orsakad av läkemedel, ikterus, pemfigoid, klåda, generaliserad klåda, hudutslag, erytematösa

- hudutslag, generaliserade hudutslag, makulopapulära utslag, kliande hudutslag, pustulära utslag och hudlesioner)
- q. vitiligo (huddepigmentering, hudhypopigmentering och hypopigmentering av ögonlocket)
 - r. lichenoid keratos (lichen planus och lichen sclerosus)
 - s. muskuloskeletal smärta (muskuloskeletal besvär, ryggvärk, muskuloskeletal stelhet, muskuloskeletal bröstsmärta och nackspärr)
 - t. myosit (myalgi, myopati, polymyalgia rheumatica och rabdomyolys)
 - u. artrit (ledsvullnad, polyartrit och ledutgjutning)
 - v. tenosynovit (tendonitis, synovit, och sensmärta)
 - w. nefrit (autoimmun nefrit, tubulointerstitiell nefrit och njursvikt, akut njursvikt eller njurskada med tecken på nefrit, nefrotiskt syndrom)
 - x. ödem (perifert ödem, generaliserat ödem, vätskeansamling, vätskeretention, ögonlocksödem och läppödem, ansiktsödem, lokalt ödem och periorbitalt ödem)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för nedanstående beskrivna immunrelaterade biverkningar är baserade på patienter som fick pembrolizumab med någon av de fyra doseringarna (2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka) i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Riktlinjer för biverkningshantering beskrivs i avsnitt 4.4.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4)

Immunrelaterad pneumonit

Pneumonit förekom hos 182 (3,7 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3, 4 eller 5 hos 78 (1,6 %), 48 (1,0 %), 9 (0,2 %) respektive 7 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 3,7 månader (intervall 2 dagar-21,3 månader). Mediandurationen var 1,9 månader (intervall 1 dag-17,2+ månader). Pneumonit förekom oftare hos patienter som tidigare behandlats med strålning mot thorax (8,1 %) än hos patienter som inte tidigare hade fått strålning mot thorax (3,3 %). Pneumonit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 75 (1,5 %) av patienterna. Pneumoniten gick i regress hos 101 patienter, varav 2 med patologiskt resttillstånd.

Hos patienter med NSCLC förekom pneumonit i 107 fall (4,9 %), vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3, 4 eller 5 hos 39 (1,8 %), 30 (1,4 %), 10 (0,5 %) respektive 9 (0,4 %) patienter. Bland patienter med NSCLC som tidigare fått strålning mot thorax, förekom pneumonit hos 8,1 %.

Immunrelaterad kolit

Kolit förekom hos 97 (2,0 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 28 (0,6 %), 56 (1,1 %) respektive 3 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av kolit var 3,8 månader (intervall 7 dagar-20,2 månader). Mediandurationen var 1,2 månader (intervall 1 dag-8,7+ månader). Kolit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 28 (0,6 %) av patienterna. Koliten gick i regress hos 75 patienter, varav 1 med patologiskt resttillstånd.

Immunrelaterad hepatit

Hepatit förekom hos 39 (0,8 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 7 (0,1 %), 26 (0,5 %) respektive 4 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 2,8 månader (intervall 8 dagar–21,4 månader). Mediandurationen var 1,1 månader (intervall 1 dag–20,9+ månader). Hepatiten ledde till utsättande av pembrolizumab hos 14 (0,3 %) patienter. Hepatiten gick i regress hos 27 patienter.

Immunrelaterad nefrit

Nefrit förekom hos 17 (0,3 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 3 (0,1 %), 12 (0,2 %), respektive 1 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab som monoterapi. Mediantiden till uppkomst av nefrit var 5,1 månader (intervall 12 dagar–12,8 månader). Mediandurationen var 1,8 månader (intervall 6 dagar–10,5+ månader). Nefrit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 7 (0,1 %) patienter. Nefriten gick i regress hos 9 patienter, varav 1 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp som behandlades med pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed (n=488) var incidensen av nefrit 1,4 % (oavsett grad) med 0,8 % av grad 3 och 0,4 % av grad 4.

Immunrelaterade endokrinopatier

Hypofysit förekom hos 32 (0,6 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2, 3 eller 4 hos 13 (0,3 %), 15 (0,3 %), respektive 1 (< 0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypofysit var 5,3 månader (intervall 1 dag–17,7 månmyokarditader). Mediandurationen var 1,7 månader (intervall 3 dagar–18,1+

månader). Hypofysit ledde till utsättande av pembrolizumab hos 8 (0,2 %) patienter. Hypofysiten gick i regress hos 9 patienter, varav 7 med patologiskt resttillstånd.

Hypertyreos förekom hos 197 (4,0 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2 eller 3 hos 52 (1,1 %) respektive 5 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypertyreos var 1,4 månader (intervall 1 dag-21,9 månader). Mediandurationen var 1,7 månader (intervall 4 dagar-15,5+ månader). Hypertyreos ledde till utsättande av pembrolizumab hos 3 (0,1 %) patienter. Hypertyreosen gick i regress hos 152 (77,2 %) patienter, varav 1 med patologiskt resttillstånd.

Hypotyreos förekom hos 514 (10,4 %) patienter, vilket inkluderade biverkningar av grad 2 eller 3 hos 377 (7,6 %) respektive 7 (0,1 %) patienter som behandlades med pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 3,5 månader (intervall 1 dag-18,9 månader). Mediandurationen uppnåddes ej (intervall 2 dagar-29,9+ månader). Två patienter (< 0,1 %) avbröt behandling med pembrolizumab på grund av hypotyreos. Hypotyreosen gick i regress hos 107 (20,8 %) patienter, varav 9 med patologiskt resttillstånd. Hos patienter med cHL (n=241) var förekomsten av hypotyreos 14,1 % (alla grader) varav 0,4 % med grad 3. Hos patienter med HNSCC (n=609) var incidensen av hypotyreos 15,1 % (oavsett grad) med 0,5 % av grad 3.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Allvarliga immunrelaterade biverkningar förekom hos 66 (1,3 %) patienter, inklusive fall av grad 2, 3 eller 5 hos 6 (0,1 %) respektive 48 (1,0 %) respektive 1 (< 0,1 %) patienter, som behandlades med

pembrolizumab. Mediantiden till uppkomst av allvarliga hudreaktioner var 3,2 månader (intervall 4 dagar till 19,4 månader). Mediandurationen var 1,6 månader (intervall 1 dag till 16,1+ månader). Allvarliga hudreaktioner ledde till utsättande av pembrolizumab hos 5 (0,2 %) patienter. Allvarliga hudreaktioner gick i regress hos 46 patienter.

Sällsynta fall av SJS och TEN, vissa med dödlig utgång, har observerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Komplikationer med allogen HSCT vid klassiskt Hodgkins lymfom

Av 23 patienter med cHL som gick vidare med allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab utvecklade 6 patienter (26 %) GVHD, varav ett fall med dödlig utgång. Två patienter (9 %) utvecklade svår hepatisk VOD efter förbehandling med minskad intensitet, varav ett fall med dödlig utgång. För de 23 patienterna var mediantiden för uppföljning efter allogen HSCT 5,1 månader (intervall: 0-26,2 månader).

Förhöjda leverenzzymer när pembrolizumab kombineras med axitinib vid RCC

I en klinisk studie med tidigare obehandlade patienter med RCC som fick pembrolizumab i kombination med axitinib observerades högre incidens än väntat av förhöjt ALAT (20 %) och förhöjt ASAT (13 %) av grad 3 och 4. Mediantiden för uppkomst av förhöjt ALAT var 2,3 månader (intervall: 7 dagar till 19,8 månader). Hos patienter med $ALAT \geq 3 \times ULN$ (grad 2-4, n=116), gick ALAT i regress till grad 0-1 hos 94 %. Femtio procent av patienterna med förhöjt ALAT fick systemiska kortikosteroider. Bland de patienter som återställdes blev 92 (84 %) återinsatta på antingen pembrolizumab (3 %) eller axitinib (31 %) som monoterapi eller så

återinsattes båda (50 %). Av dessa patienter fick 55 % inget återfall av ALAT > 3 x ULN, och av de patienter som fick ett återfall av ALAT > 3 x ULN återställdes samtliga patienter. Det förekom inga leverbiverkningar av grad 5.

Avvikande laboratorievärden

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab som monoterapi var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 10,8 % med sänkt antal lymfocyter, 7,6 % med sänkt natrium, 6,5 % med sänkt hemoglobin, 5,2 % med sänkt fosfat, 5,2 % med förhöjt glukos, 2,9 % med förhöjda alkaliska fosfataser, 2,6 % med förhöjt ASAT, 2,3 % med förhöjt ALAT, 2 % med sänkt kalium, 1,8 % med förhöjt bilirubin, 1,6 % med förhöjt kalium, 1,5 % med sänkt albumin, 1,5 % med förhöjt kalcium, 1,4 % med förhöjt kreatinin, 1,4 % med sänkt antal trombocyter, 1,4 % med sänkt antal neutrofiler, 1,2 % med sänkt kalcium, 0,8 % med förhöjt magnesium, 0,6 % med sänkt antal leukocyter, 0,5 % med sänkt glukos, 0,2 % med sänkt magnesium och 0,2 % med förhöjt natrium.

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab i kombination med kemoterapi var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 23,8 % med sänkt antal neutrofiler, 20,2 % med sänkt antal lymfocyter, 16,2 % med sänkt hemoglobin, 14,6 % med sänkt antal leukocyter, 10,3 % med sänkt antal blodplättar, 7,9 % med förhöjt glukos, 7,8 % med sänkt fosfat, 7,4 % med sänkt natrium, 4,6 % med sänkt kalium, 3,7 % med förhöjt ALAT, 3,6 % med förhöjt kreatinin, 3,5 % med förhöjt ASAT, 2,9 % med sänkt kalcium, 2,6 % med förhöjt kalium, 2,5 % med sänkt albumin, 1,7

% med förhöjt kalcium, 1,2 % med förhöjt alkalint fosfatas, 0,9 % med sänkt glukos, 0,7 % med förhöjt bilirubin och 0,1 % med förhöjt natrium.

Hos patienter som behandlades med pembrolizumab i kombination med axitinib, var andelen patienter som fick avvikande laboratorievärden av grad 3 eller 4 (jämfört med behandlingsstart) följande: 20,1 % med förhöjt ALAT, 13,2 % med förhöjt ASAT, 10,8 % med sänkt antal lymfocyter, 8,9 % med förhöjt glukos, 7,8 % med sänkt natrium, 6,4 % med sänkt fosfat, 6,2 % med förhöjt kalium, 4,3 % med förhöjt kreatinin, 3,6 % med sänkt kalium, 2,1 % med förhöjt bilirubin, 2,1 % med sänkt hemoglobin, 1,7 % med förhöjda alkaliska fosfataser, 1,5 % med förhöjt protrombin INR, 1,4 % med sänkt antal leukocyter, 1,4 % med sänkt antal trombocyter, 1,2 % med förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), 1,2 % med sänkt antal neutrofiler, 1,2 % med förhöjt natrium, 0,7 % med sänkt kalcium, 0,7 % med förhöjt kalcium, 0,5 % med sänkt albumin och 0,2 % med sänkt glukos.

Immunogenicitet

I kliniska studier med patienter som behandlades med pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 200 mg var 3:e vecka eller 10 mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka som monoterapi hade 36 (1,8 %) av 2 034 utvärderbara patienter positiva testsvar för behandlingsinducerade antikroppar mot pembrolizumab, varav 9 (0,4 %) patienter hade neutraliserande antikroppar mot pembrolizumab. Det fanns inga tecken på förändrad farmakokinetisk profil eller säkerhetsprofil vid utveckling av anti-pembrolizumab eller neutraliserande antikroppar.

Pediatrik population

Säkerheten för pembrolizumab som monoterapi med 2 mg/kg var tredje vecka i Fas I/II studien KEYNOTE-051 har utvärderats hos 154 pediatrika patienter med avancerat melanom, lymfom eller PD-L1 positiva avancerade, recidiverande eller refraktära solida tumörer. Säkerhetsprofilen hos dessa pediatrika patienter var i allmänhet liknande den som setts hos vuxna som behandlats med pembrolizumab. De mest vanliga biverkningarna (rapporterades hos minst 20 % av de pediatrika patienterna) var pyrexia (31 %), kräkningar (26 %), huvudvärk (22 %), buksmärta (21 %), anemi (21 %) och förstoppning (20 %). Majoriteten av de biverkningar som rapporterats vid monoterapi var av allvarlighet av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. Sextionio (44,8 %) patienter hade en eller fler biverkningar av grad 3 till 5 av vilka 6 (3,9 %) patienter hade en eller fler biverkningar som resulterade i dödsfall. Frekvenserna baseras på samtliga biverkningsrapporter, oavsett prövarens bedömning av orsakssamband.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av pembrolizumab.

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar

ATC-kod: L01XC18

Verkningsmekanism

KEYTRUDA är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till programmerad celldöd-1 (PD-1)-receptorn och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. PD-1-receptorn är en negativ regulator av T-cellsaktivering som har visats vara involverad vid kontroll av T-cellsmedierat immunsvar. KEYTRUDA potentierar T-cellssvaret, inklusive antitumoralt svar, genom att blockera PD-1 från att binda till PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks på antigenpresenterande celler och kan uttryckas av tumörceller eller andra celler i tumörens mikromiljö.

Klinisk effekt och säkerhet

Pembrolizumab i doserna 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka har utvärderats i kliniska studier hos patienter med malignt melanom eller patienter som tidigare behandlats för NSCLC. Det finns inga kliniskt signifikanta skillnader i effekt eller säkerhet för doserna 200 mg var 3:e vecka, 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka, och 400 mg var 6:e vecka som monoterapi baserat på modellering och simulering av förhållandena mellan dos och exponering för effekt och säkerhet av pembrolizumab (se avsnitt 4.2).

Maligt melanom

KEYNOTE-006: Kontrollerad studie med maligt melanompatienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-006, en multicenter, kontrollerad, fas III-studie för behandling av avancerat maligt melanom hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab. Patienterna randomiserades (1: 1: 1) till att få pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan (n=279) eller var 3:e vecka (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=278). Patienter med BRAF V600E muterat melanom behövde inte tidigare ha fått behandling med BRAF-hämmare.

Patienterna behandlades med pembrolizumab till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftades. Utvärdering av tumörstatus utfördes efter 12 veckor, därefter var 6:e vecka till och med vecka 48, följt av var 12:e vecka därefter.

Av de 834 patienterna var 60 % män, 44 % var ≥ 65 år (medianåldern var 62 år [intervall 18-89]) och 98 % var vita. Sextiofem procent av patienterna befann sig i stadium M1c, 9 % hade anamnes på hjärnmetastaser, 66 % hade inte tidigare fått systemisk behandling medan 34 % hade fått en tidigare behandling. Trettioen procent hade ECOG Performance Status på 1, 69 % hade ECOG Performance Status på 0 och 32 % hade förhöjt

LDH. BRAF-mutationer rapporterades hos 302 (36 %) patienter. Bland patienter med BRAF-muterade tumörer hade 139 (46 %) tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

De primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (progression free survival; PFS som bedömts med Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] utvärdering enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], version 1.1) och total överlevnad (overall survival; OS). Sekundärt effektmått var responsfrekvens (overall response rate; ORR) och svarsduration. Tabell 3 sammanfattar de viktigaste effektmåten hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab vid den finala analysen utförd efter minst 21 månaders uppföljning. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS baserade på den finala analysen visas i Bild 1 och 2.

Tabell 3: Effektergebnat i KEYNOTE-006

Effektmått	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=278
OS			
Antal (%) patienthändelse r	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-värde [†]	< 0,001	< 0,001	---
	Ej uppnådd	Ej uppnådd	16

Effektmått	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=278
Median i månader (95 % KI)	(24; NA)	(22; NA)	(14; 22)
PFS			
Antal (%) patienthändelse r	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-värde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Bästa totalt svar			
ORR % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Komplett svar %	13 %	12 %	5 %
Partiellt svar %	23 %	25 %	8 %
Svarsduration[‡]			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,0; 22,8+)	Ej uppnådd (1,8; 22,8+)	Ej uppnådd (1,1+; 23,8+)
% pågående vid 18 månader	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

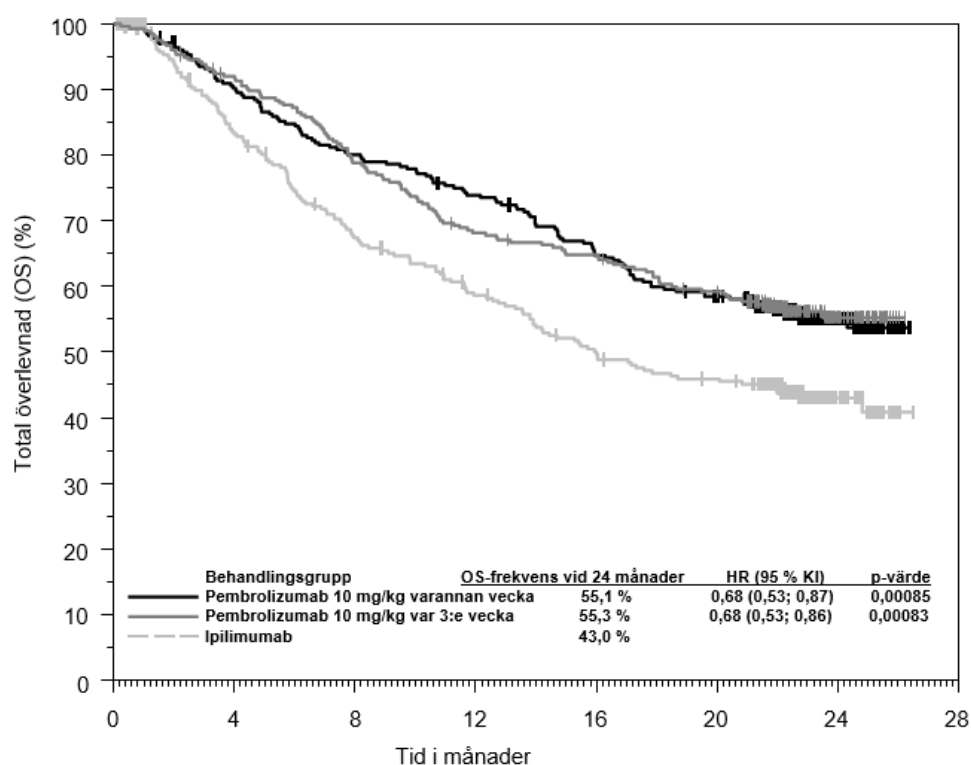
† Baserat på stratifierat Log-rank test

‡ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

§ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

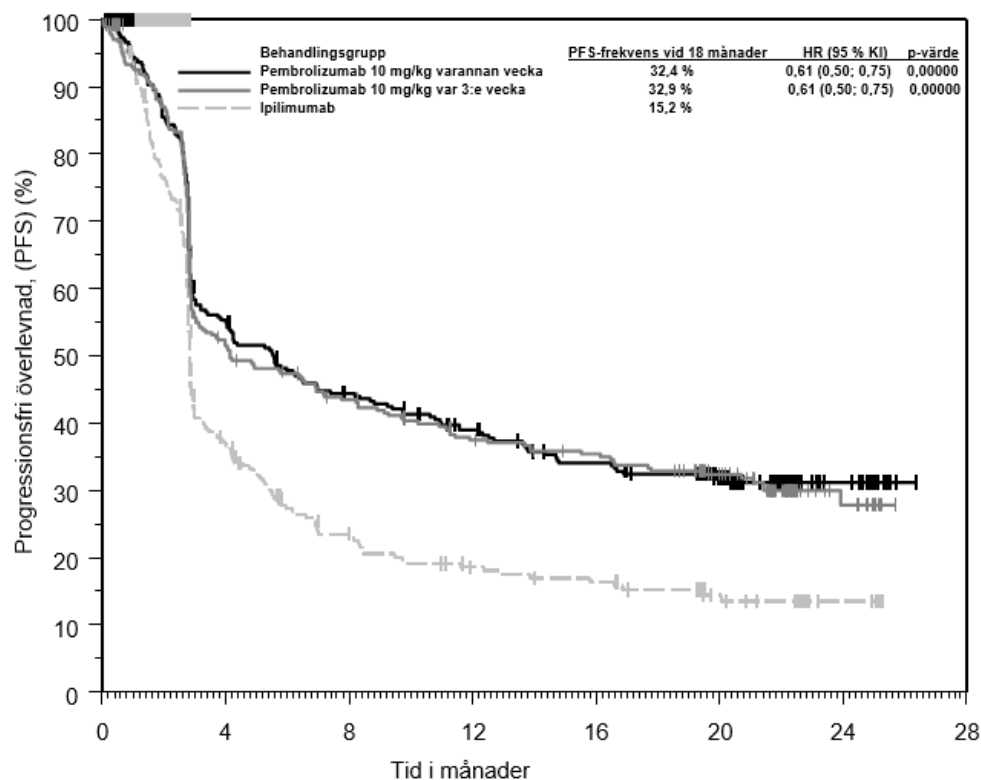
NA = not available (inte tillgängliga data)

Bild 1: Kaplan-Meier kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-006 (intent to treat population)



Antal i riskzonen:	Tid i månader							
Pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg var 3:e vecka:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Bild 2: Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE 006 (intent to treat population)



Antal i riskzonen:

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka: 279	148	116	98	82	52	16	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg var 3:e vecka: 277	136	111	91	84	60	13	0	0
Ipilimumab: 278	88	48	34	29	16	5	0	0

KEYNOTE-002: Kontrollerad studie med malignt melanompatienter som tidigare behandlats med ipilimumab

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-002, en multicenter, kontrollerad klinisk studie för behandling av avancerat malignt melanom hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab och om BRAF V600-mutations-positiva, med en BRAF- eller MEK-hämmare. Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt (n=180) eller 10 mg/kg kroppsvikt (n=181) var 3:e vecka eller kemoterapi (n=179; däribland dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaxel eller karboplatin + paklitaxel). Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom eller de som stod på immunsuppressiv behandling. Ytterligare exklusionskriterier var anamnes på allvarliga eller livshotande immunrelaterade biverkningar från behandling med

ipilimumab, definierat som varje grad 4 toxicitet eller grad 3 toxicitet som kräver kortikosteroidbehandling (> 10 mg/dag prednison eller motsvarande dos) under längre än 12 veckor, pågående biverkningar \geq grad 2 från tidigare behandling med ipilimumab, tidigare allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra monoklonala antikroppar, anamnes på pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, hiv, hepatit B- eller hepatit C-infektion och ECOG Performance Status \geq 2.

Patienterna behandlades med pembrolizumab till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts fortsätta med behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftats. Bedömning av tumörstatus utfördes efter 12 veckor, därefter var 6:e vecka till och med vecka 48, följt av var 12:e vecka därefter. Patienter på kemoterapi, som drabbats av oberoende bekräftad sjukdomsprogression efter den första planerade sjukdomsutvärderingen, erbjöds att gå över till behandling med 2 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka enligt dubbelblind regim.

Av de 540 patienterna var 61 % män, 43 % var \geq 65 år (medianåldern var 62 år [intervall 15-89]) och 98 % var vita. Åttiotvå procent befann sig i stadium M1c, 73 % hade fått minst två och 32 % av patienterna hade fått tre eller fler tidigare systemiska behandlingar för avancerat malignt melanom. Fyrtiofem procent hade ECOG Performance Status på 1, 40 % hade förhöjt LDH och 23 % hade en BRAF-muterad tumör.

Det primära effektmåttet var PFS som bedömts med IRO enligt RECIST version 1.1 och OS. Sekundärt effektmått var ORR och svarsduration. Tabell 4 sammanfattar de viktigaste effektmåtten vid den finala analysen hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i Bild 3. Båda grupperna med pembrolizumab var överlägsna kemoterapi för PFS och man såg ingen skillnad mellan doserna av pembrolizumab. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pembrolizumab och kemoterapi i den finala OS-analysen som inte justerats för eventuella störande effekter av att byta behandlingsgrupp (cross-over). Av de patienter som randomiserats till kemoterapigruppen gick 55 % över och fick därefter behandling med pembrolizumab.

Tabell 4: Effektergebnat i KEYNOTE-002

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Antal (%) patienthändelse r	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-värde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka n=181	Kemoterapi n=179
OS			
Antal (%) patienthändelse r	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-värde [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Median i månader (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Bästa totalt svar			
ORR % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Komplett svar %	3 %	7 %	0 %
Partiellt svar %	19 %	20 %	5 %
Svarsduration[§]			
Median i månader (intervall)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ej uppnådd (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pågående vid 12 månader	73 % ¶	79 % ¶	0 % ¶

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

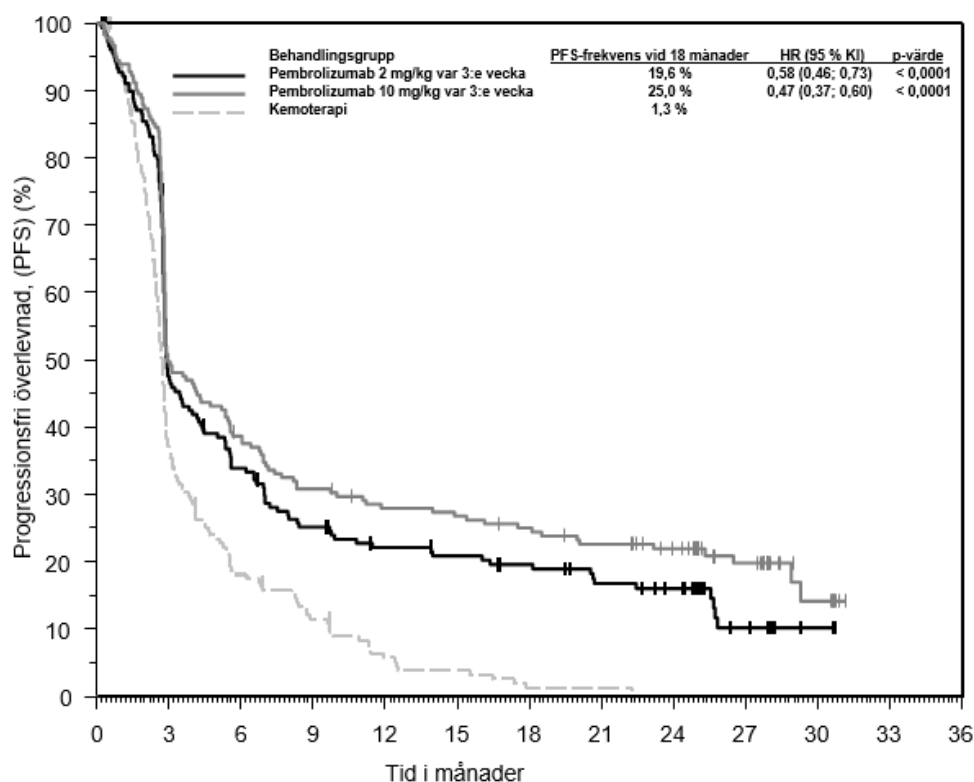
[†] Baserat på stratifierat Log-rank test

[‡] Ej statistiskt signifikant efter justering för mångfald

§ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar under den finala analysen

¶ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

Bild 3: Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-002 (intent to treat population)



Antal i riskzonen:

	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-27	27-30	30-33	33-36
Pembrolizumab 2 mg/kg var 3:e vecka:	180	59	36	29	19	1	0					
Pembrolizumab 10 mg/kg var 3:e vecka:	181	69	48	42	30	5	0					
Kemoterapi:	179	31	9	2	1	0	0					

KEYNOTE-001: Öppen studie med malignt melanompatienter som tidigare fått eller inte fått behandling med ipilimumab

Säkerhet och effekt av pembrolizumab hos patienter med avancerat malignt melanom utvärderades även i en öppen studie utan kontroller, KEYNOTE-001. Effekt utvärderades hos 276 patienter från två definierade KEYNOTE-001-kohorter, varav en inkluderade patienter som tidigare hade behandlats med ipilimumab (och om BRAF V600-mutations-positiva, med en BRAF-eller MEK-hämmare) och den

andra inkluderade patienter som tidigare inte fått behandling med ipilimumab. Patienter randomiserades antingen till pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka eller till 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka. Patienterna behandlades med pembrolizumab till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression tilläts stå kvar på behandlingen tills sjukdomsprogression bekräftats. Exklusionskriterierna var liknande dem för KEYNOTE-002.

Av de 89 patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab och som tidigare behandlats med ipilimumab var 53 % män, 33 % var ≥ 65 år och medianåldern var 59 år (intervall 18-88 år). Alla utom två patienter var vita. Åttiofyra procent befann sig i stadium M1c och 8 % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen. Sjuttio procent hade fått minst två och 35 % av patienterna hade fått tre eller fler tidigare systemiska behandlingar för avancerat melanom. BRAF-mutationer fanns rapporterade hos 13 % av studiepopulationen. Alla patienter med BRAF-muterade tumörer hade tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

Av de 51 patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab och som inte tidigare fått behandling med ipilimumab var 63 % män, 35 % var ≥ 65 år och medianåldern var 60 år (intervall 35-80 år). Alla utom en patient var vita. Sextiotre procent befann sig i stadium M1c och 2 % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen. Fyrtiofem procent hade inte tidigare behandlats för avancerat malignt melanom. BRAF-mutationer rapporterades hos 20 (39 %) patienter. Bland patienter med BRAF-muterade tumörer, hade 10 (50 %) tidigare behandlats med en BRAF-hämmare.

Det primära effektmåttet var ORR bedömd genom oberoende granskning enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var sjukdomskontroll (disease control rate; DCR; vilket inkluderade komplett svar, partiellt svar och stabil sjukdom), svarsduration, PFS och OS. Tumörsvar bedömdes med 12-veckors intervall. Tabell 5 ger en sammanfattning av de huvudsakliga effektmåtten hos patienter som tidigare behandlats eller som inte tidigare behandlats med ipilimumab, och som behandlades med pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt baserat på minst 30 månaders uppföljningstid för alla patienter.

Tabell 5: Effektergebnat i KEYNOTE-001

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab n=51
Bästa totalt svar* med IRO[†]		
ORR %, (95 % KI)	26 % (17, 36)	35 % (22, 50)
Komplett svar	7 %	12 %
Partiellt svar	19 %	24 %
Sjukdomskontroll % [‡]	48 %	49 %
Svarsduration [§]		
Median i månader (intervall)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)

% pågående vid 24 månader [¶]	75 %	71 %
PFS		
Median i månader (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-frekvens vid 12 månader	34 %	38 %
OS		
Median i månader (95 % KI)	18,9 (11, NA)	28,0 (14, NA)
OS-frekvens vid 24 månader	44 %	56 %

* Inkluderar patienter utan mätbar sjukdom vid studiestart enligt oberoende radiologi

† IRO = Integrated radiology and oncologist utvärdering enligt RECIST 1.1

‡ Baserat på bästa svar i form av stabil sjukdom eller bättre.

§ Baserat på patienter med ett bekräftat svar enligt oberoende granskning, med start det datum svaret först registrerades; n=23 för patienter som tidigare behandlats med ipilimumab; n=18 för patienter som inte tidigare behandlats med ipilimumab

¶ Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

Resultaten hos patienter som tidigare fått (n=84) eller inte fått (n=52) behandling med ipilimumab, som fick 10 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka var likartade dem som sågs hos patienter som fick 2 mg/kg kroppsvikt pembrolizumab var 3:e vecka.

BRAF-mutationsstatus i malignt melanom

En subgruppsanalys av KEYNOTE-002 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som hade BRAF av vildtyp (n=414; 77 %) eller BRAF-mutation och tidigare behandlats med BRAF-hämmare (n=126; 23 %), se summering i Tabell 6.

Tabell 6: Effekresultat per BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-002

Effektmått	BRAF av vildtyp		BRAF-mutation och tidigare behandling med BRAF-hämmare	
	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=136)	Kemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka (n=44)	Kemoterapi (n=42)
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

En subgruppsanalys av KEYNOTE-006 utfördes som del av den finala analysen hos patienter med BRAF av vildtyp (n=525; 63 %), med BRAF-mutation utan tidigare BRAF-behandling (n=163; 20 %) och med BRAF-mutation med tidigare BRAF-behandling (n=139; 17 %), se summering i Tabell 7.

Tabell 7: Effekresultat per BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-006

	BRAF av vildtyp		BRAF-mutation utan tidigare behandling med BRAF-hämmare		BRAF-mutation och tidigare behandling med BRAF-hämmare	
	Pembrolizumab 10mg/kg kroppsvikt varannan eller var tredje vecka (poolad)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10mg/kg kroppsvikt varannan eller var tredje vecka (poolad)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10mg/kg kroppsvikt varannan eller var tredje vecka (poolad)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazard ratio*	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---

(95 % KI)						
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

PD-L1-status i malignt melanom

En subgruppsanalys av KEYNOTE-002 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som var PD-L1-positiva (PD-L1-uttryck hos ≥ 1 % av tumörceller och tumörassocierade immunceller i förhållande till alla livskraftiga tumörceller – MEL score) jämfört med PD-L1-negativa. PD-L1-uttryck testades retrospektivt genom immunhistokemi analys med 22C3 anti-PD-L1-antikroppen. Bland de patienter som var utvärderbara för PD-L1 uttryck (79 %), var 69 % (n=294) PD-L1-positiva och 31 % (n=134) var PD-L1-negativa. I Tabell 8 summeras effektresultat baserat på förekomst av PDL1 uttryck.

Tabell 8: Effektresultat baserat på förekomst av PD-L1 uttryck i KEYNOTE-002

Effektmått	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi
	PD-L1 positiva		PD-L1 negativa	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---

Effektmått	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi	Pembrolizumab 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Kemoterapi
	PD-L1 positiva		PD-L1 negativa	
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

En subgruppsanalys av KEYNOTE-006 utfördes som en del av den finala analysen hos patienter som var PD-L1-positiva (n=671; 80 %) jämfört med PD-L1-negativa (n=150; 18 %). Bland de patienter som var utvärderbara för PD-L1-uttryck (98 %), var 82 % PD-L1-positiva och 18 % var PD-L1-negativa. I Tabell 9 summeras effektresultat baserat på förekomst av PDL1 uttryck.

Tabell 9: Effektresultat baserat på förekomst av PDL1 uttryck i KEYNOTE-006

Effektmått	Pembrolizumab 10mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10mg/kg kroppsvikt varannan eller var 3:e vecka (poolad)	Ipilimumab
	PD L1 positiva		PD L1 negativa	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med ipilimumab) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

Okulärt melanom

Inga objektiva svar rapporterades hos 20 patienter med okulärt melanom som deltog i KEYNOTE-001. Stabil sjukdom rapporterades hos 6 patienter.

KEYNOTE-054: Placebokontrollerad studie av adjuvant behandling för patienter med komplett resekterat melanom

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-054, en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för behandling av patienter med komplett resekterat melanom i stadium IIIA (> 1 mm metastas i lymfkörtel), IIIB eller IIIC. Totalt 1

019 vuxna patienter randomiserades (1:1) till att få behandling med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (n=514) eller placebo (n=505) till och med sjukdomsåterfall, oacceptabel toxicitet eller maximalt under ett års tid. Randomiseringen stratifierades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7:e utgåvan, stadium (IIIA jämfört med IIIB jämfört med IIIC 1-3 positiva lymfkörtlar jämfört med IIIC ≥ 4 positiva lymfkörtlar) och efter geografisk region (Nordamerika, europeiska länder, Australien och andra utvalda länder). Patienterna måste ha genomgått dissektion av lymfkörtel och, om indicerat, strålning inom 13 veckor före start av behandling. Patienter exkluderades om de hade en aktiv autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, mukosalt- eller okulärt melanom. Patienter som fått tidigare behandling för melanom utöver kirurgi eller interferon för tjocka primära melanom utan bevis för involverade lymfkörtlar exkluderades. Patienterna röntgades var 12:e vecka efter den första dosen av pembrolizumab under de första två åren följt av var 6:e månad från år 3 till 5, därefter årligen.

För de 1 019 patienterna var karakteristika vid studiestart: medianålder 54 år (25 % var ≥ 65 år), 62 % män och ECOG PS på 0 (94 %) respektive 1 (6 %). Sexton procent hade stadium IIIA, 46 % hade stadium IIIB, 18 % hade stadium IIIC (1-3 positiva lymfkörtlar) och 20 % hade stadium IIIC (≥ 4 positiva lymfkörtlar). Femtio procent var positiva för mutation i BRAF V600 och 44 % var BRAF-vildtyp. Uttryck av PD-L1 testades retrospektivt genom immunohistokemianalys med 22C3 anti-PD-L1-antikroppen. Åttiofyra procent av patienterna hade melanom som var positivt för PD-L1 (PD-L1-uttryck hos ≥ 1 % av tumörceller och

tumörassocierade immunceller i förhållande till alla livskraftiga tumörceller). Samma bedömningssystem användes för metastaserat melanom (MEL score).

De primära effektmått var återfallsfri överlevnad (recurrence-free survival, RFS) konstaterad av prövaren, i hela populationen samt i populationen med PD-L1-positiva tumörer. RFS definierades som tiden från och med dagen för randomisering till dagen för första återfallet (lokala, regionala eller avlägsna metastaser) eller död, beroende på vilket som inträffade först. Studien demonstrerade en statistiskt signifikant förbättring i RFS för gruppen med patienter som randomiserades till att få pembrolizumab jämfört med placebo vid den fördefinierade interimanalysen. Effekter resultat baserade på ytterligare sju månaders uppföljningstid sammanfattas i Tabell 10 och Bild 4.

Tabell 10: Effekter resultat från KEYNOTE-054

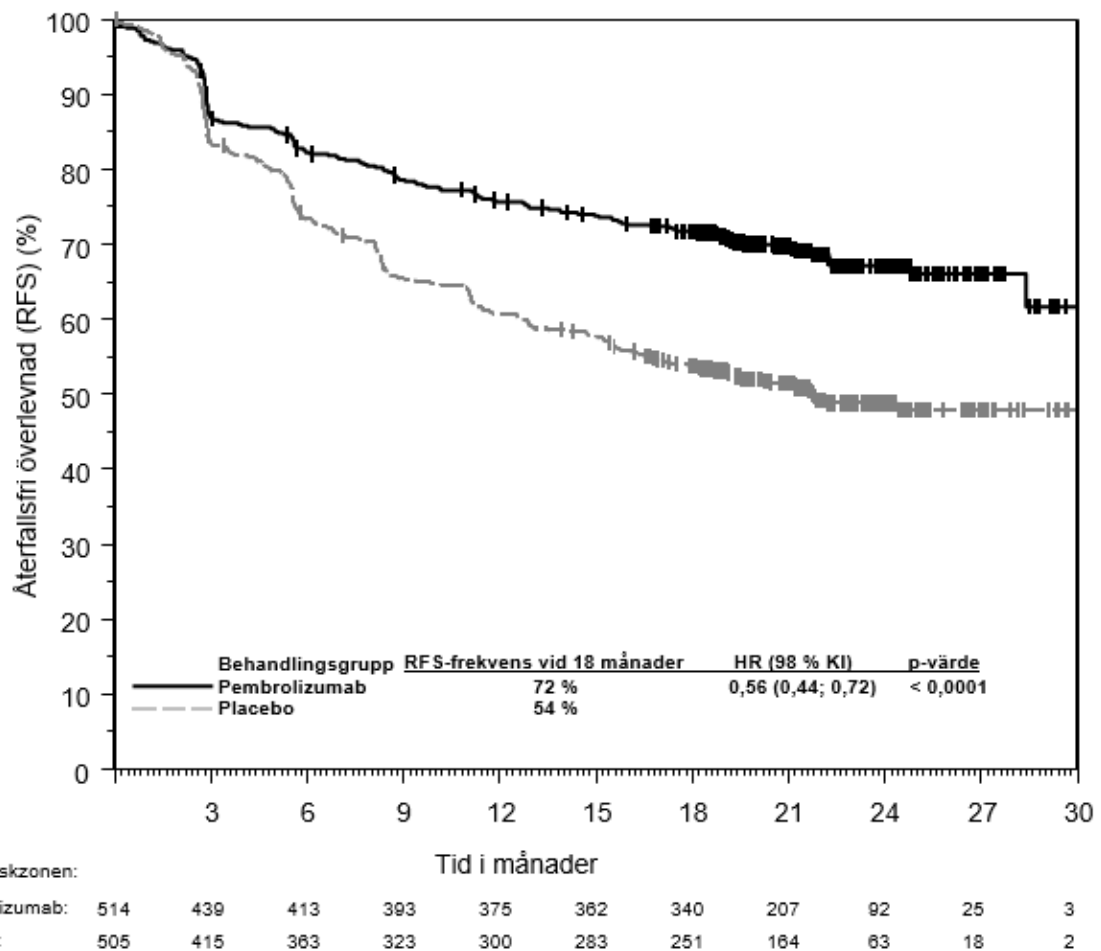
Effektmått	KEYTRUDA 200 mg var 3 vecka n=514	Placebo n=505
Antal patienthändelser (%)	158 (31 %)	246 (49 %)
Median i månader (95 % KI)	EU	21,7 (17,1; EU)
Hazard ratio* (98 % KI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-värde (stratifierat log-rank)	< 0,0001	
RFS vid 6 månader		
RFS-frekvens	82 %	73 %

RFS vid 12 månader		
RFS-frekvens	76 %	61 %
RFS vid 18 månader		
RFS-frekvens	72 %	54 %

* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model
 EU (Not reached, NR) = Ej Uppnådd

Till KEYNOTE-054 rekryterades patienter enligt AJCC, 7:e utgåvan. Efter att studieresultaten för RFS hade rapporterats gjordes en subgruppsanalys av RFS enligt AJCC, 8:e utgåvan. En statistiskt signifikant förbättring i RFS för patienter randomiserade till gruppen som fick pembrolizumab jämfört med placebo demonstrerades i den totala populationen för kirurgiskt resekterad melanom i stadium III enligt AJCC, 7:e utgåvan. Stadie IIIA melanom enligt AJCC 8:e utgåvan identifierar en patientpopulation med bättre prognos jämfört med stadie IIIA enligt den 7:e utgåvan. Enligt klassificeringen i 8:e utgåvan av AJCC hade totalt 82 patienter stadium IIIA, 42 patienter i gruppen som fick pembrolizumab och 40 patienter i gruppen som fick placebo. Totalt inträffade 13 RFS-händelser, 6 i gruppen som fick pembrolizumab och 7 i gruppen som fick placebo. Vid tidpunkten för denna RFS-analys finns begränsade data för patienter med stadium IIIA enligt AJCC, 8:e upplagan.

Bild 4: Kaplan-Meier-kurva för återfallsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-054 (intent to treat population)



Analys av patienter med PD-L1 positiva tumörer ingick i de primära utfallsmåtten. Fördefinierade subgruppsanalyser utfördes av patienter vars tumörer var PD-L1 negativa samt av patienter vars tumörer var positiva respektive negativa för BRAF mutation. Tabell 11 sammanfattar effektresultaten efter PD-L1 och BRAF mutationsstatus.

Tabell 11: Effektresultat per PD-L1-uttryck och BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-054

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3: e vecka	Placebo	Pembrolizumab 200 mg var 3: e vecka	Placebo
	PD-L1-positiva		PD-L1-negativa	
	n=428	n=425	n=59	n=57
RFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS-frekvens vid 6 månader	84 %	75 %	81 %	64 %
	BRAF-mutation-positiva		BRAF-mutation-negativa	
	n=245	n=262	n=233	n=214
RFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	
RFS-frekvens vid 6 månader	83 %	73 %	80 %	72 %
* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model				

NSCLC

KEYNOTE-024: Kontrollerad studie med NSCLC-patienter som inte tidigare behandlats

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-024, en multicenter, kontrollerad klinisk studie för behandling av tidigare obehandlad metastaserad NSCLC.

Patienterna uttryckte PD-L1 med tumour proportion score (TPS) \geq

50 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Patienterna randomiserades (1:1) till att få pembrolizumab i dosen 200 mg var 3:e vecka (n=154) eller prövarens val av platinabaserad kemoterapi (n=151, däribland pemetrexed+karboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+karboplatin eller paklitaxel+karboplatin. Patienter med icke-skivepitelcancer kunde få underhållsbehandling med pemetrexed). Patienterna behandlades med pembrolizumab till dess att oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression inträffade. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Från studien exkluderades patienter vars tumörer hade genomiska avvikelser i EGFR eller ALK; som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka. Patienter som fick kemoterapi och som drabbades av sjukdomsprogression (enligt oberoende verifiering) kunde tillåtas byta över till behandling med pembrolizumab.

För de 305 patienterna i KEYNOTE-024 var karakteristika vid studiestart: medianålder 65 år (54 % var \geq 65 år), 61 % män, 82 % vita och 15 % asiater. Trettiofem procent respektive 65 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Sjukdomskaraktiska inkluderade skivepitel (18 %), icke-skivepitel (82 %), M1 (99 %) och hjärnmetastaser (9 %).

Det primära effektmåttet var PFS bedömt vid blindad oberoende central granskning (BICR) enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var OS och ORR (bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1). Tabell 12 sammanfattar de viktigaste effektmåtten hos hela intent to treat (ITT) populationen. Resultaten för PFS och ORR är rapporterade från en interimanalys vid en medianuppföljningstid på 11 månader. Resultaten för OS är rapporterade från den finala analysen vid en medianuppföljningstid på 25 månader.

Tabell 12: Effektmått i KEYNOTE-024

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Antal (%) patienthändelser	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-värde [†]	< 0,001	
Median i månader (95 % KI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antal (%) patienthändelser	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	

p-värde [†]	0,002	
Median i månader (95 % KI)	30 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsfrekvens		
ORR % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Komplett svar %	4 %	1 %
Partiellt svar %	41 %	27 %
Svarsduration[‡]		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med duration ≥ 6 månader	88 % [§]	59 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

[†] Baserat på stratifierat Log-rank-test

[‡] Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

[§] Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar; inkluderar 43 patienter med svar på 6 månader eller längre

[¶] Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar; inkluderar 16 patienter med svar på 6 månader eller längre

NA = not available (inte tillgängliga data)

Bild 5: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-024 (intent to treat population)

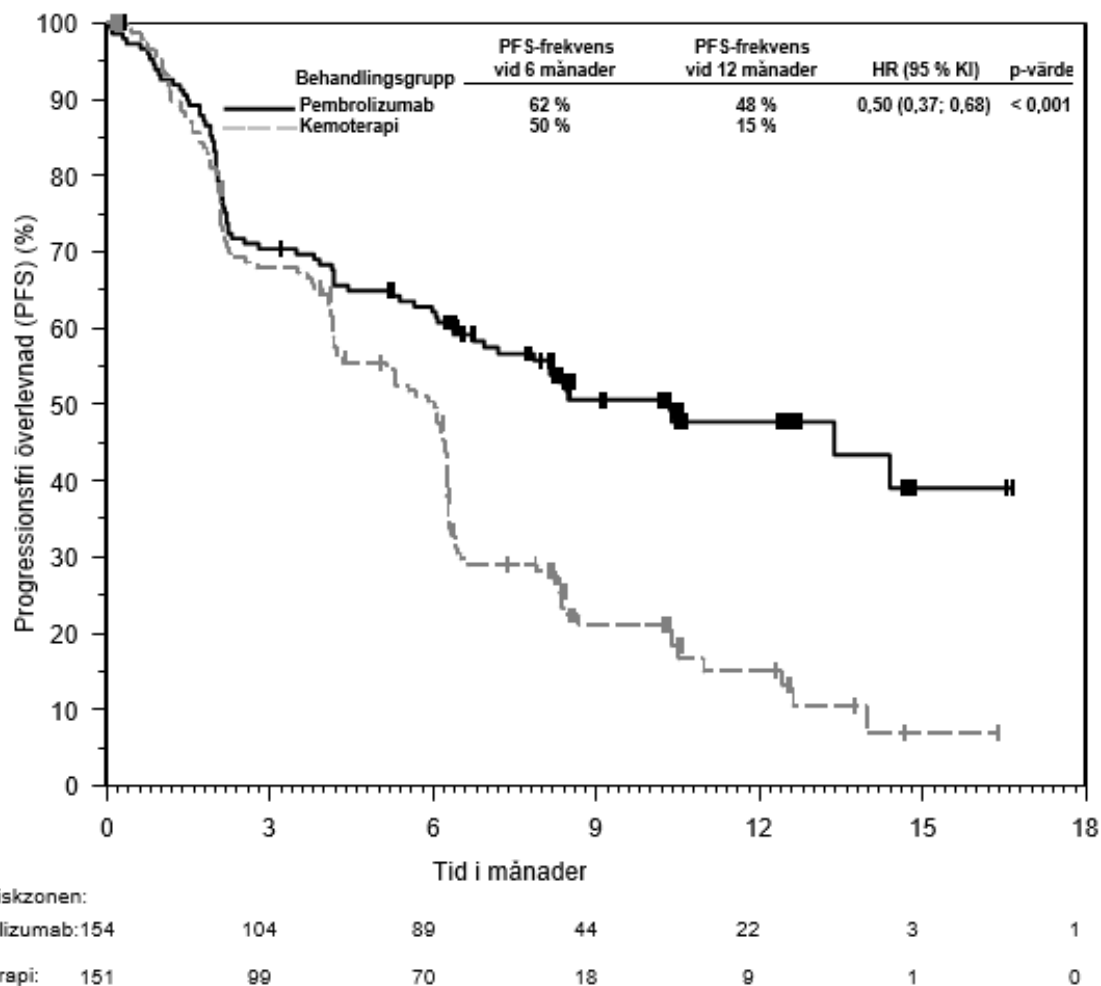
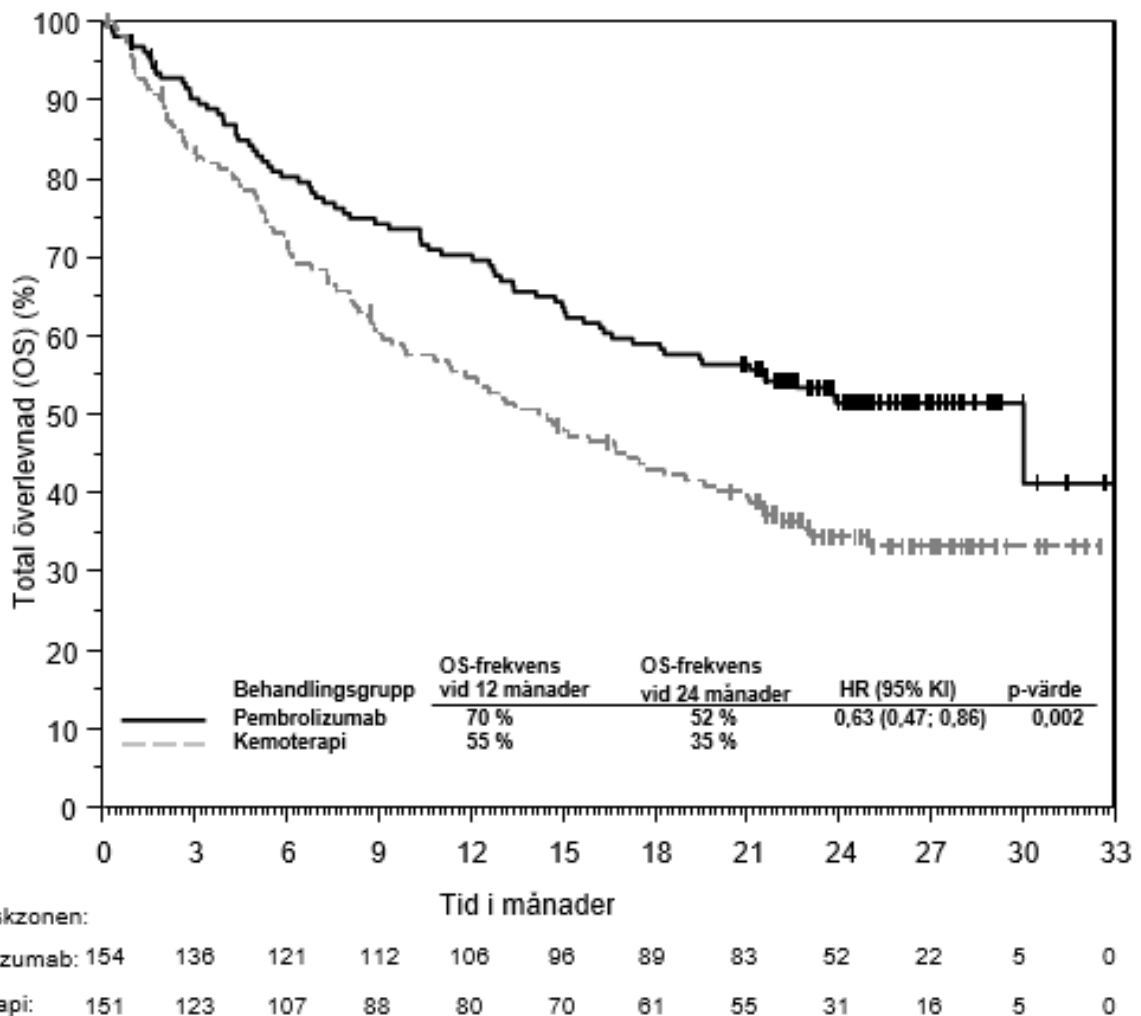


Bild 6: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-024 (intent to treat population)



I en subgruppsanalys observerades en minskad överlevnadsfördel med pembrolizumab jämfört mot kemoterapi för det låga antalet patienter som aldrig rökt. Emellertid, med anledning av det låga antalet patienter, kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

KEYNOTE-189: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp
 Effekten av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed undersöktes i KEYNOTE-189, en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med aktiv kontroll. Viktiga inklusionskriterier var metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp, ingen tidigare systemisk behandling av metastaserad NSCLC och inga genomiska avvikelser i EGFR eller

ALK. Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Patienterna randomiserades (2:1) till en av följande regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m² och prövarens val av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenöst var 3:e vecka i 4 cykler följt av pembrolizumab 200 mg och pemetrexed 500 mg/m² intravenöst var 3:e vecka (n=410)
- Placebo med pemetrexed 500 mg/m² och prövarens val av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenöst var 3:e vecka i 4 cykler följt av placebo och pemetrexed 500 mg/m² intravenöst var 3:e vecka (n=206)

Behandling med pembrolizumab fortsatte till sjukdomsprogression fastställd av prövaren enligt RECIST 1.1, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Administrering av pembrolizumab kunde tillåtas trots RECIST-definierad sjukdomsprogression vid BICR eller trots utsättning av pemetrexed om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta av behandlingen. För patienter som slutförde 24 månaders behandling eller uppvisade ett komplett svar kunde behandling med pembrolizumab återinsättas vid sjukdomsprogression och administreras igen, under maximalt 1 års tid. Bedömning av tumörstatus gjordes vid vecka 6 och vecka 12 och därefter var 9:e vecka. Patienter som fått placebo plus kemoterapi och som drabbades av sjukdomsprogression (enligt oberoende verifiering) erbjöds pembrolizumab som monoterapi.

För de 616 patienterna i KEYNOTE-189 var karakteristika vid studiestart: medianålder 64 år (49 % 65 år eller äldre), 59 % män, 94 % vita och 3 % asiater. Fyrtiotre procent respektive 56 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1, 31 % var PD-L1-negativa (TPS < 1 %) och 18 % hade hjärnmetastaser (behandlade eller obehandlade). I behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi gick sammanlagt 67 patienter över till att få pembrolizumab som monoterapi vid sjukdomsprogression och ytterligare 18 patienter fick en efterföljande behandling med checkpointhämmare.

De primära effektmåten var OS och PFS (som bedömts vid BICR enligt RECIST 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, som bedömts vid BICR enligt RECIST version 1.1. Mediantiden för uppföljning var 10,5 månader (intervall: 0,2 till 20,4 månader). Tabell 13 sammanfattar de viktigaste effektmåten. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS visas i Bild 7 och 8.

Tabell 13: Effekresultat i KEYNOTE-189

Effektmått	Pembrolizumab + Platinabaserad kemoterapi med Pemetrexed n=410	Placebo + Platinabaserad kemoterapi med Pemetrexed n=206
OS		
Antal (%) patienthändelser	127 (31 %)	108 (52 %)
Hazard ratio* (95% KI)	0,49 (0,38; 0,64)	

p-värde [†]	<0,00001	
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (NA; NA)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Antal (%) patienthändelser	244 (60 %)	166 (81 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-värde [†]	<0,00001	
Median i månader (95 % KI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsfrekvens		
ORR [‡] % (95 % KI)	48 % (43; 53)	19 % (14; 25)
Komplett svar %	0,5 %	0,5 %
Partiellt svar %	47 %	18 %
p-värde [§]	<0,00001	
Svarsduration		
Median i månader (intervall)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% med duration ≥ 6 månader [¶]	81 %	63 %
% med duration ≥ 9 månader [¶]	60 %	44 %
* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model		
† Baserat på stratifierat Log-rank test		

‡ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

§ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen stratifierat efter PD-L1-status, platinabaserad kemoterapi och rökningstatus

¶ Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar

NA = not available (inte tillgängliga data)

Bild 7: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-189 (intent to treat population)

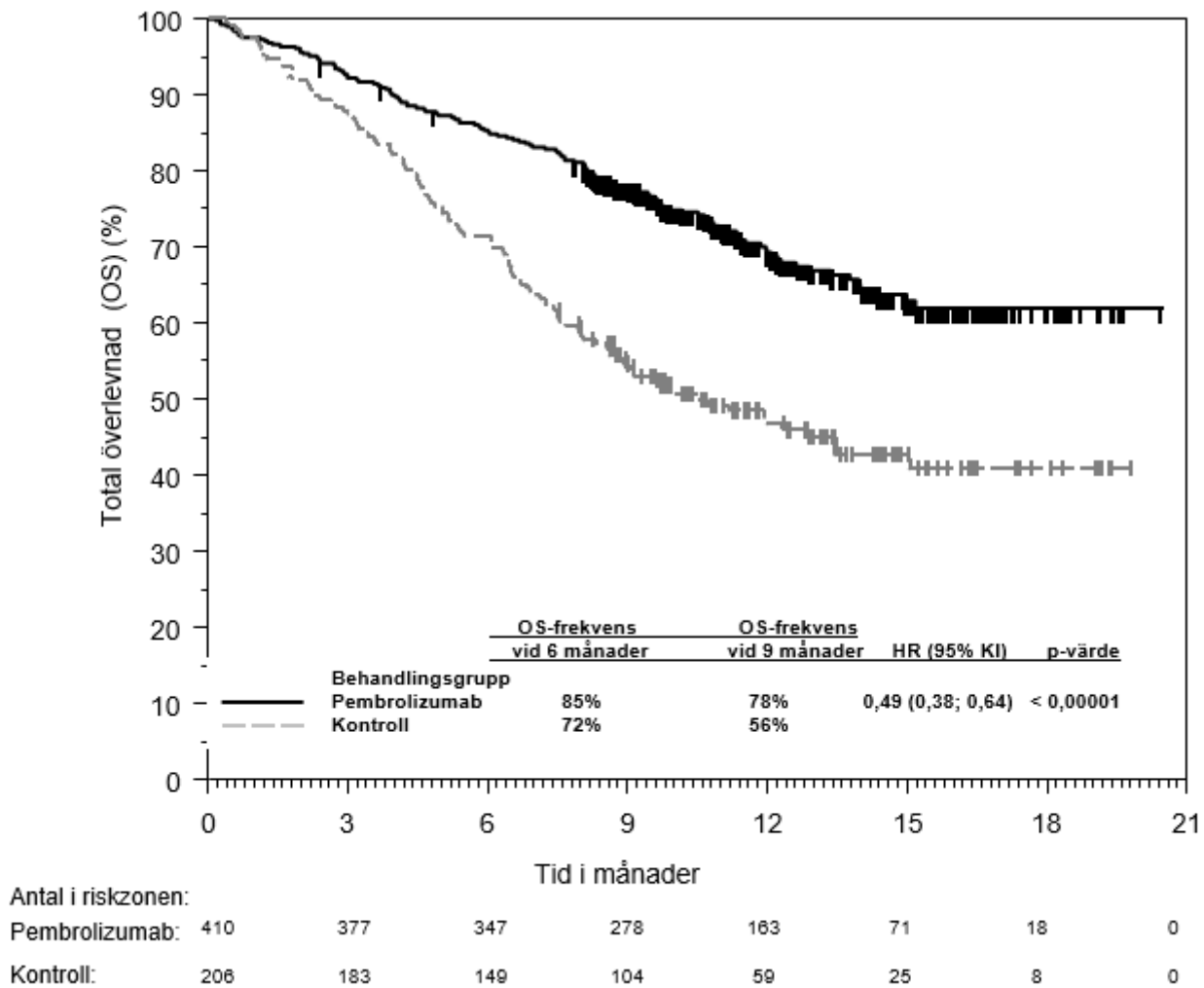
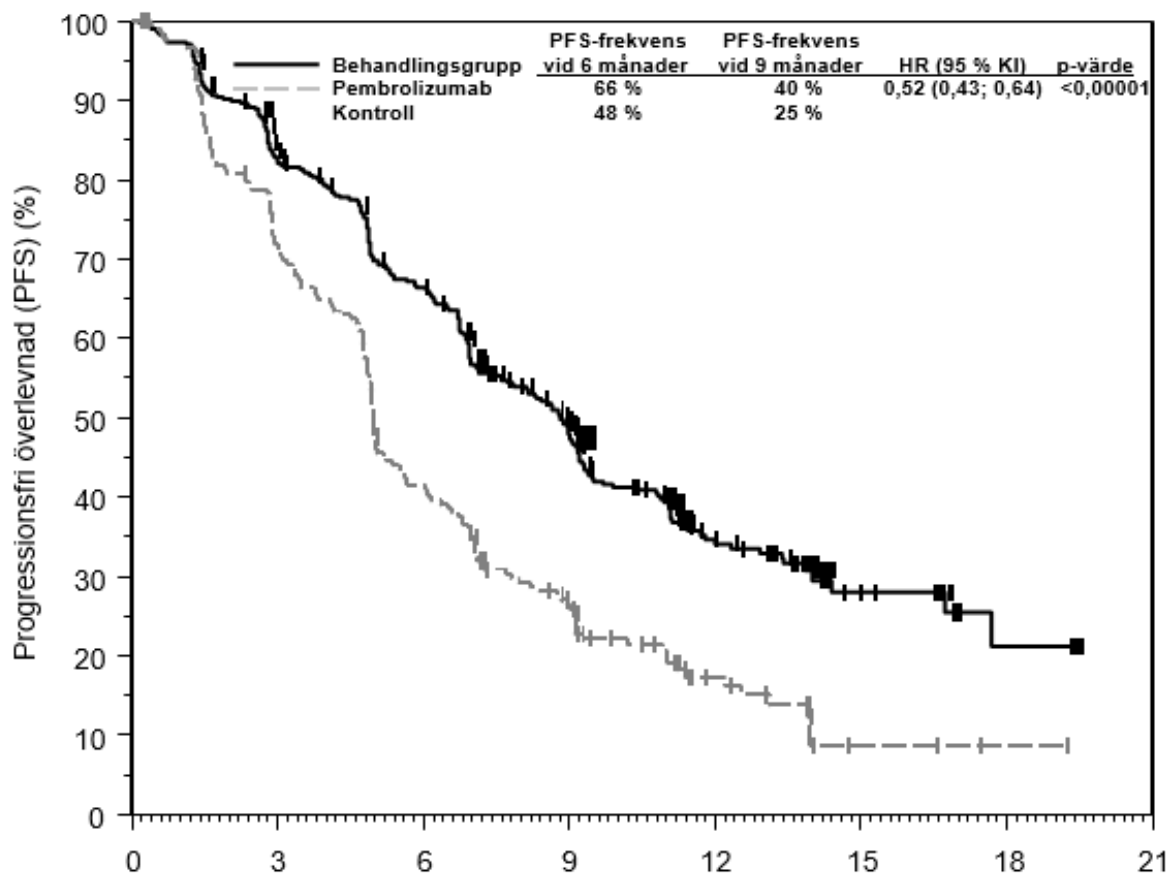


Bild 8: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-189 (intent to treat population)



Antal i riskzonen:

	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	322	256	149	60	17	5	0
Kontroll:	208	141	80	40	16	3	1	0

En analys genomfördes i KEYNOTE-189 för patienter som hade PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=127 (31 %) jämfört med kemoterapi: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=128 (31 %) jämfört med kemoterapi: n=58 (28 %)] eller \geq 50 % [pembrolizumab+kemoterapi: n=132 (32 %) jämfört med kemoterapi: n=70 (34 %)] (se Tabell 14).

Tabell 14: Effekresultat per PD-L1-uttryck i KEYNOTE-189

Effektmått	Pembroli zumab + kemoterapi	Kemoterapi	Pembroli zumab + kemoterapi	Kemoterapi	Pembroli zumab + kemoterapi	Kemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 till 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	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 %
* Hazard ratio (pembrolizumab + kemoterapi jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model						

Totalt 57 patienter med NSCLC i åldern ≥ 75 år rekryterades till studien KEYNOTE-189 (35 patienter i gruppen som fick kombinationsbehandling med pembrolizumab och 22 patienter i kontrollgruppen). I denna studiesubgrupp rapporterades HR=2,09 [95 % KI 0,84; 5,23] i OS och HR=1,73 [95 % KI 0,77; 3,90] i PFS för kombinationsbehandling med pembrolizumab jämfört med kemoterapi. Data är för begränsade för att kunna dra slutsatser avseende effekt av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi för denna patientpopulation.

KEYNOTE-407: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med NSCLC av skivepiteltyp

Effekten av pembrolizumab i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel utvärderades i KEYNOTE-407, en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie. Det huvudsakliga inklusionskriterierna för denna studie var metastaserad NSCLC av skivepiteltyp oavsett tumörens uttryck av PD-L1 samt avsaknad av tidigare systemisk behandling för metastaserad sjukdom. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Randomiseringen stratifierades efter tumörens uttryck av PD-L1 (TPS < 1 % [negativ] eller TPS ≥ 1 %), prövarens val av paklitaxel eller nab-paklitaxel samt geografisk region (östra Asien mot icke-östra Asien). Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper med behandling via intravenös infusion:

- Pembrolizumab 200 mg och karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler och paklitaxel 200 mg/m² på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler alternativt nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 och 15 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler, följt av pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka. Pembrolizumab administrerades före kemoterapi på dag 1.
- Placebo och karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler och paklitaxel 200 mg/m² på dag 1

av varje 21-dagarscykel i 4 cykler alternativt nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 och 15 av varje 21-dagarscykel i 4 cykler, följt av placebo var 3:e vecka.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte till progression av sjukdom bedömt vid blindad oberoende central granskning (BICR) enligt RECIST 1.1, oacceptabel toxicitet eller maximalt 24 månader. Administrering av pembrolizumab var tillåten bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta.

Patienter i gruppen som fick placebo erbjöds pembrolizumab som monoterapi vid sjukdomsprogression.

Bedömning av tumörstatus genomfördes var 6:e vecka fram till vecka 18, var 9:e vecka fram till vecka 45 och därefter var 12:e vecka.

Totalt 559 patienter randomiserades. Karakteristika för populationen var: medianålder 65 år (intervall: 29 till 88), 55 % var 65 år eller äldre, 81 % män, 77 % vita, 29 % respektive 71 % hade en ECOG Performance status på 0 respektive 1 och 8 % hade behandlade hjärnmetastaser vid studiestart. Trettiofem procent hade tumörer med PD-L1 uttryck motsvarande TPS < 1 % (negativa), 19 % var från östra Asien och 60 % fick paklitaxel.

De primära effektmåtten var OS och PFS (bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1. Median uppföljningstid var 7,8 månader (intervall: 0,1 till 19,1 månader).

Tabell 15 sammanfattar de huvudsakliga effektmåtten.
Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS visas i bild 9 och 10.

Tabell 15: Effektergebnat i KEYNOTE-407

Effektmått	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaxel/nab-paklita xel n=278	Placebo Karboplatin Paklitaxel/nab-paklita xel n=281
OS		
Antal händelser (%)	85 (31 %)	120 (43 %)
Median i månader (95 % KI)	15,9 (13,2; NA)	11,3 (9,5; 14,8)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,64 (0,49; 0,85)	
p-värde [†]	0,0008	
PFS		
Antal händelser (%)	152 (55 %)	197 (70 %)
Median i månader (95 % KI)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,3; 5,7)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,56 (0,45; 0,70)	
p-värde [†]	< 0,0001	
Responstrekvens		
ORR (95 % KI)	58 % (52; 64)	38 % (33; 44)
Komplett svar %	1,4 %	2,1 %
Partiellt svar %	57 %	36 %
p-värde [‡]	< 0,0001	
Svarsduration		

Median svarsduration i månader (intervall)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% med duration \geq 6 månader [§]	62 %	40 %
<p>* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model † Baserat på stratifierat Log-rank test ‡ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen § Baserat på Kaplan-Meier estimeringar NA = not available (inte tillgängliga data)</p>		

Bild 9: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad i KEYNOTE-407

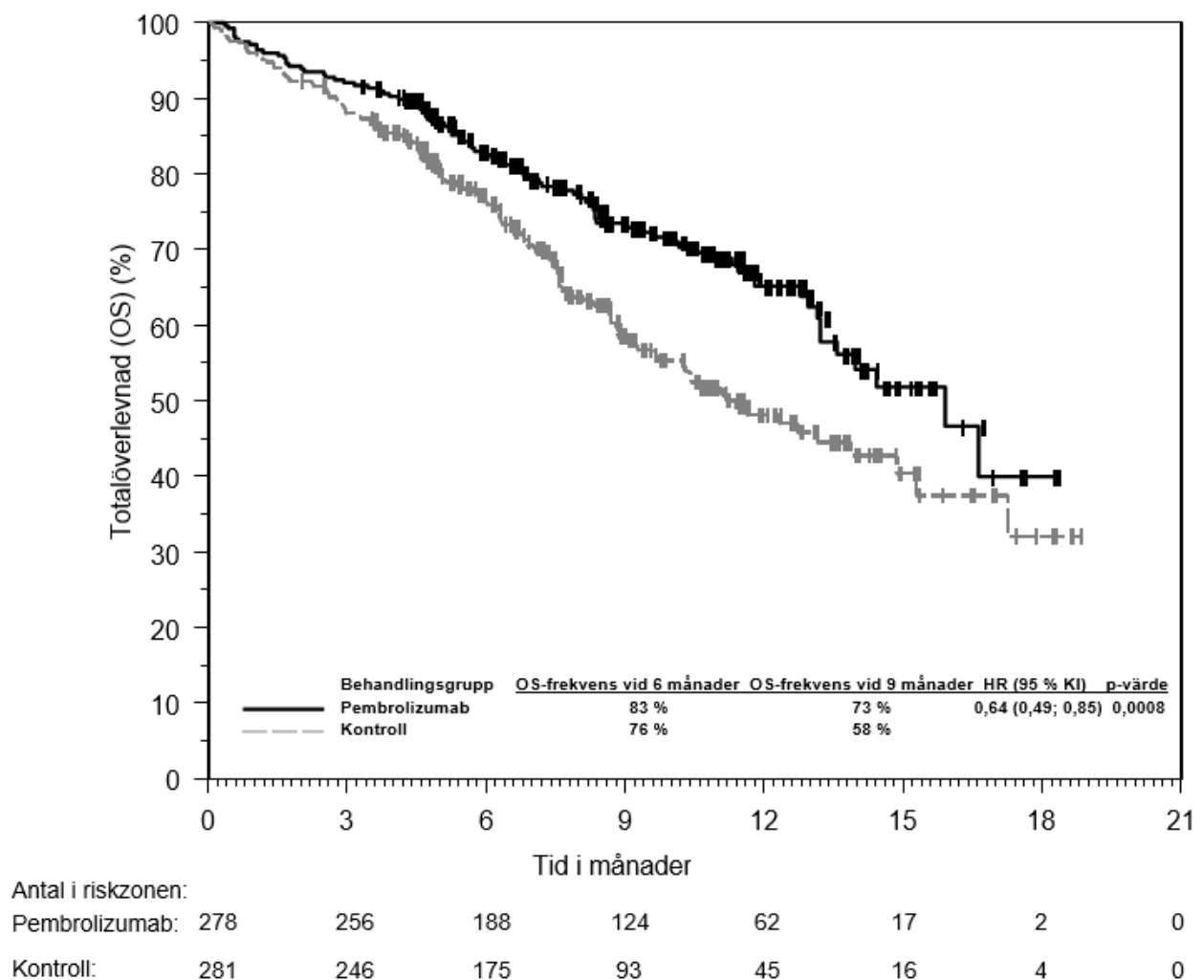
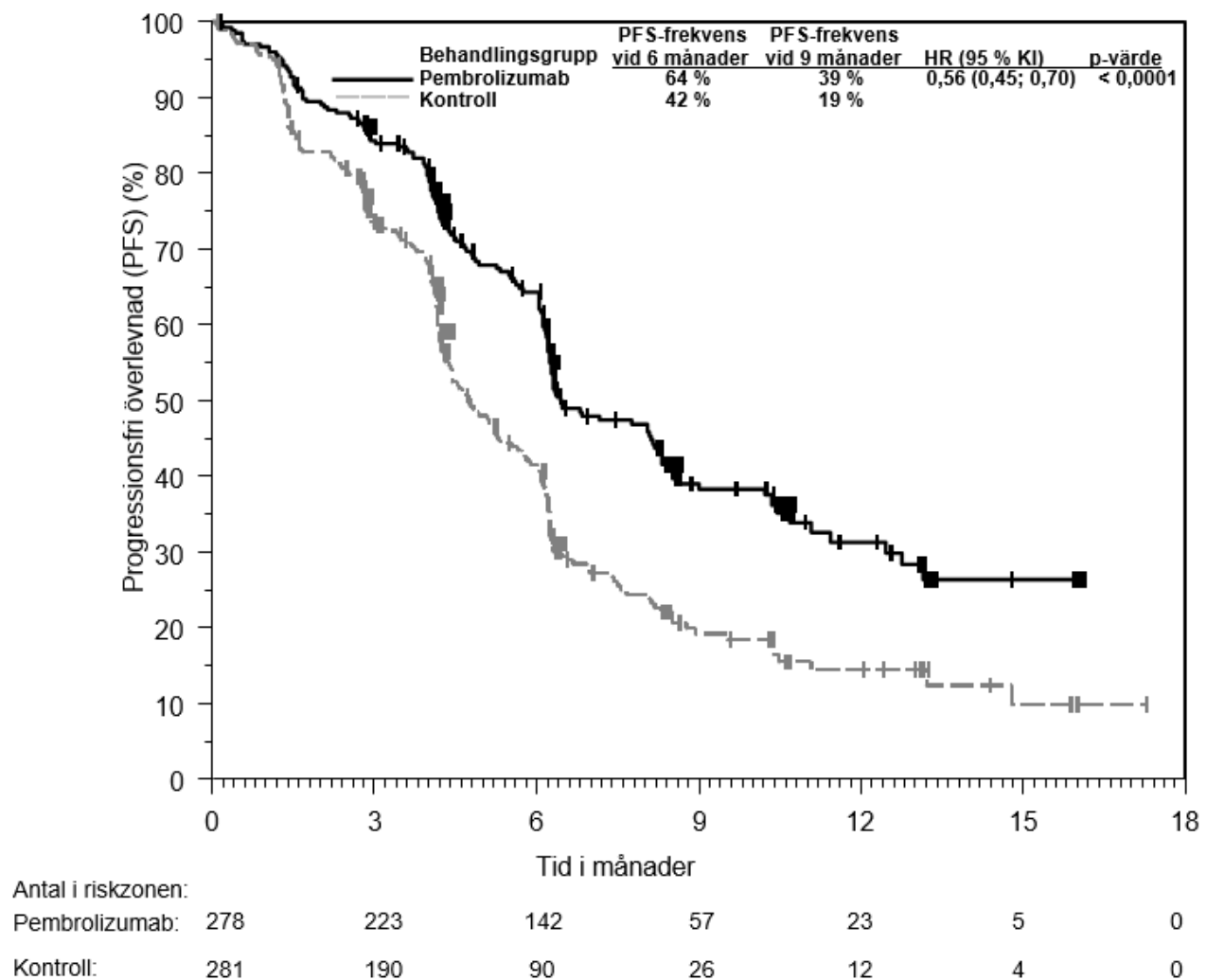


Bild 10: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i KEYNOTE-407



En analys genomfördes i KEYNOTE-407 på patienter med uttryck av PD-L1 motsvarande TPS < 1 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 95 (34 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 99 (35 %)], TPS 1 % till 49 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 103 (37 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 104 (37 %)] eller TPS ≥ 50 % [behandlingsgruppen som fick pembrolizumab plus kemoterapi: n = 73 (26 %) jämfört med behandlingsgruppen som fick placebo plus kemoterapi: n = 73 (26 %)] (se tabell 16).

Tabell 16: Effekresultat per PD-L1-uttryck i KEYNOTE-407

Effektmått	Pembroli zumab kombina tions-beh andling	Kemoter api	Pembroli zumab kombina tions-beh andling	Kemoter api	Pembroli zumab kombina tions-beh andling	Kemoter api
	TPS < 1 %		TPS 1 to 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio* (95 % KI)	0,61 (0,38; 0,98)		0,57 (0,36; 0,90)		0,64 (0,37; 1,10)	
PFS Hazard ratio* (95 % KI)	0,68 (0,47; 0,98)		0,56 (0,39; 0,80)		0,37 (0,24; 0,58)	
ORR %	63 %	40 %	50 %	41 %	60 %	33 %
* Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model						

Totalt 65 patienter med NSCLC i åldern ≥ 75 år rekryterades till studien KEYNOTE-407 (34 i gruppen som fick kombinationsbehandling med pembrolizumab och 31 i kontrollgruppen). I denna studiesubgrupp rapporterades HR=0,96 [95 % KI 0,37; 2,52] i OS, HR=0,60 [95 % KI 0,29; 1,21] i PFS och en ORR på 47 % och 42 % för kombinationsbehandlingen med pembrolizumab respektive kemoterapi. Data avseende effekt och säkerhet av pembrolizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi är för denna patientpopulation begränsade.

KEYNOTE-010: Kontrollerad studie med NSCLC-patienter som tidigare behandlats med kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-010, en multicenter, öppen, kontrollerad klinisk studie för behandling av avancerad NSCLC hos patienter som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Patienterna uttryckte PD-L1 med TPS ≥ 1 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. Patienter med aktiverande mutationer i EGFR eller translokationer i ALK hade tidigare, innan start av behandling med pembrolizumab, progredierat i sin sjukdom under behandling med för dessa mutationer godkänd terapi. Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få pembrolizumab i dosen 2 mg/kg kroppsvikt (n=344) eller 10 mg/kg kroppsvikt (n=346) var 3:e vecka eller docetaxel i dosen 75 mg/m² var 3:e vecka (n=343) till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Från studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som hade fått mer än 30 Gy strålning mot thorax inom de föregående 26 veckorna. Utvärdering av tumörstatus utfördes var 9:e vecka.

Karakteristika för populationen vid studiestart: medianålder 63 år (42 % var ≥ 65 år), 61 % män, 72 % vita och 21 % asiater. Trettiofyra procent respektive 66 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Sjukdomskaraktistika inkluderade: skivepitel (21 %), icke-skivepitel (70 %), M1 (91 %), stabila hjärnmetastaser (15 %) och förekomsten av mutationer var EGFR (8 %) eller ALK (1 %). Tidigare behandling inkluderade platinabaserad kemoterapi (100 %); patienterna hade fått en (69 %) eller ≥ 2 (29 %) tidigare behandlingslinjer.

De primära effektmåtten var OS och PFS bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1. Sekundära effektmått var ORR och svarsduration. Tabell 17 sammanfattar de viktigaste effektmåtten

hos hela populationen (TPS \geq 1 %) samt hos patienter med TPS \geq 50 %, och i Bild 11 visas Kaplan-Meier-kurvan för OS (TPS \geq 1 %), baserat på en final analys med en mediantid för uppföljning på 42,6 månader.

Tabell 17: Svar på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka hos tidigare behandlade patienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Effektmått	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka	Docetaxel 75 mg/m ² var 3:e vecka
TPS \geq 1 %			
Antal patienter	344	346	343
OS			
Antal (%) patienthändelser	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-värde [†]	0,00128	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Antal (%) patienthändelser	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)

Hazard ratio* (95 % KI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-värde [†]	0,065	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Total responnsfrekvens ‡			
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Komplett svar %	2 %	3 %	0 %
Partiellt svar %	18 %	18 %	9 %
Svarsduration ^{‡,§}			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pågående	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Antal patienter	139	151	152
OS			
Antal (%) patienthändelse r	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-värde [†]	< 0,001	< 0,001	---
	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)

Median i månader (95 % KI)			
PFS[‡]			
Antal (%) patienthändelser	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-värde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i månader (95 % KI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Total responsfrekvens[‡]			
ORR % (95 % KI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Komplett svar %	4 %	4 %	0 %
Partiellt svar %	27 %	28 %	9 %
Svarsduration^{‡,§}			
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pågående	55 %	47 %	8 %

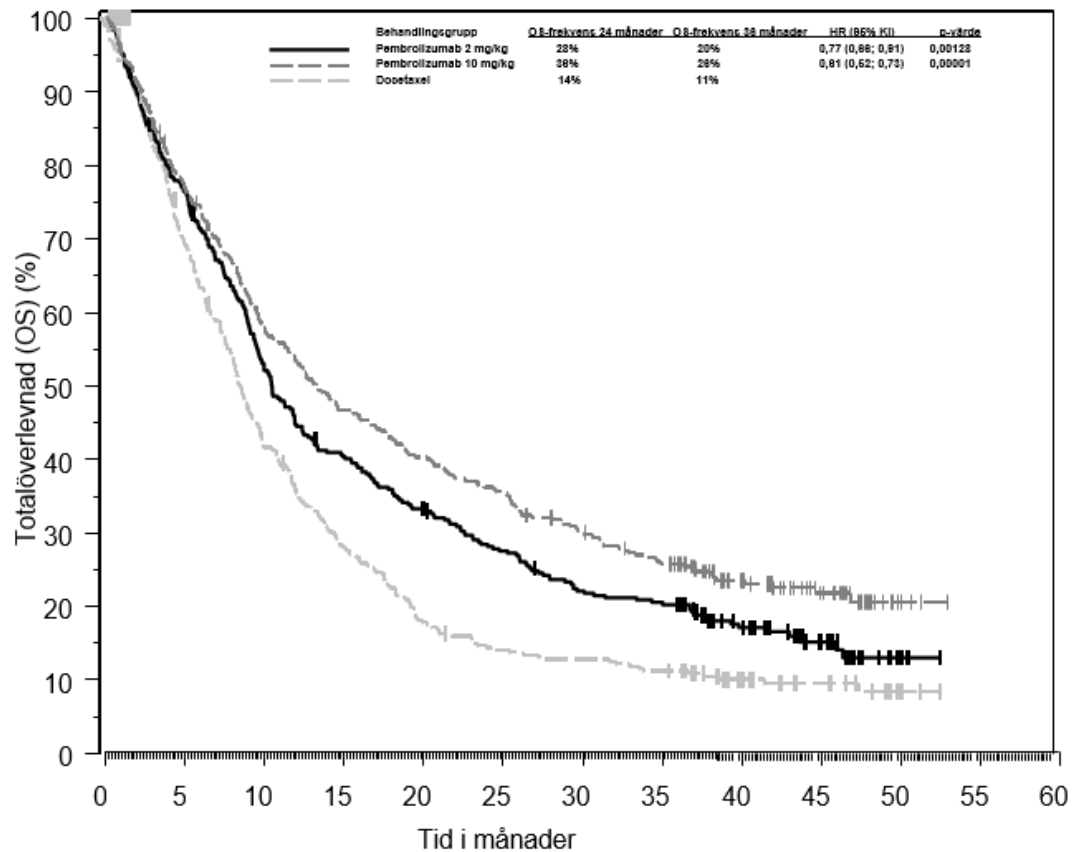
* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med docetaxel) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Baserat på stratifierat Log-rank test

‡ Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

§ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

Bild 11: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-010 (patienter med uttryck av PD-L1, tumour proportion score ≥ 1 % intent to treat population)



Antal i riskzonen

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaxel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Effektmåtten var likvärdiga för de båda behandlingsgrupperna; pembrolizumab

2 mg/kg kroppsvikt respektive 10 mg/kg kroppsvikt. Effektmåttet för OS var oberoende av åldern på tumörvävnaden (färsk kontra arkivvävnad), baserat på en jämförelse mellan grupperna.

I subgruppsanalyser observerades en minskad överlevnadsfördel med pembrolizumab jämfört mot docetaxel för patienter som aldrig

rökt eller patienter vars tumörer hade EGFR-aktiverande mutationer och som tidigare fått åtminstone platinabaserad kemoterapi och en tyrosinkinashämmare. Emellertid, med anledning av det låga antalet patienter, kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Effekt och säkerhet av pembrolizumab hos patienter med tumörer som inte uttrycker PD-L1 har ej fastställts.

Klassiskt Hodgkins lymfom

KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013: Öppna studier hos patienter med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)

Effekten av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013, två multicenter, öppna kliniska studier för behandling av 241 patienter med cHL. Studierna inkluderade patienter som inte svarat på ASCT och BV, som inte var lämpade för ASCT eftersom de inte uppnått helt eller partiellt svar på salvage-behandling med kemoterapi och inte svarat på BV, eller som inte svarat på ASCT och inte fått BV. Fem studiepatienter var inte lämpade för ASCT av andra orsaker än att de inte svarat på salvage-behandling med kemoterapi. Båda studierna inkluderade patienter oavsett PD-L1-uttryck. Patienter med aktiv, icke-infektiös pneumonit, en allogent transplantation inom de senaste 5 åren (eller > 5 år men med GVHD), aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling exkluderades från respektive studie. Patienterna fick 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka (n=210; KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg varannan vecka (n=31; KEYNOTE-013) till dess att oacceptabel toxicitet eller dokumenterad sjukdomsprogression inträffade.

Bland patienterna i KEYNOTE-087 var karakteristika för populationen vid studiestart medianålder 35 år (9 % var \geq 65 år), 54 % män, 88 % vita. Fyrtionio procent respektive 51 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Medianantalet tidigare behandlingsregimer som administrerats för behandling av cHL var 4 (intervall 1 till 12). Åttioen procent var recidiverande efter åtminstone en tidigare behandlingsregim, inklusive 35 % som var recidiverande efter första linjens behandling. Sextioen procent av patienterna hade fått autolog stamcellstransplantation, 38 % var inte lämpade för transplantation, 17 % hade inte använt brentuximabvedotin tidigare och 36 % av patienterna hade fått tidigare strålningsbehandling. Sjukdomssubgrupperna var 80 % nodulär skleros, 11 % blandad celltyp, 4 % lymfocytrik typ och 2 % lymfocytfattig typ.

Bland patienterna i KEYNOTE-013 var karakteristika för populationen vid studiestart medianålder 32 år (7 % var \geq 65 år), 58 % män, 94 % vita. Fyrtiofem procent respektive 55 % hade en ECOG Performance Status på 0 respektive 1. Medianantal tidigare behandlingsregimer som administrerats för behandling av cHL var 5 (intervall 2 till 15). Åttiofyra procent var recidiverande efter åtminstone en tidigare behandlingsregim, inklusive 35 % som var recidiverande efter första linjens behandling. Sjuttiofyra procent av patienterna hade fått autolog stamcellstransplantation, 26 % var inte lämpade för transplantation och 45 % av patienterna hade fått tidigare strålningsbehandling. Sjukdomssubgrupperna var 97 % nodulär skleros och 3 % blandad celltyp.

De primära effektmåtten (ORR och CRR) bedömdes vid BICR enligt kriterierna utfärdade av International Working Group (IWG), reviderade 2007. Sekundära effektmått var svarsduration, PFS och

OS. Svar bedömdes i KN087 och KN013 var 12:e respektive 8:e vecka, med den första planerade bedömningen sedan studiestart vid vecka 12. Effektmåtten sammanfattas i Tabell 18.

Tabell 18: Effektmått i KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka n=31
Objektiv responshänsyn^c		
ORR % (95 % KI)	69 % (62,3; 75,2)	58 % (39,1; 75,5)
Komplett svar	22 %	19 %
Partiellt svar	47 %	39 %
Svarsduration^c		
Median i månader (intervall)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Ej uppnådd (0,0+; 45,6+) ^e
% med duration ≥ 6 månader	76 % ^f	80 % ^g
% med duration ≥ 12 månader	---	70 % ^h
Tid till svar		
Median i månader (intervall)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Antal (%) patienthändelser	70 (33 %)	19 (61 %)

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Median i månader (95% CI)	11,3 (10,8, Ej uppnådd)	11,4 (4,9; 27,8)
PFS vid 6 månader	72 %	66 %
PFS vid 9 månader	62 %	---
PFS vid 12 månader	---	48 %
OS		
Antal (%) patienthändelser	4 (2 %)	6 (19 %)
OS vid 6 månader	99,5 %	100 %
OS vid 12 månader	97,6 %	87,1 %

^a Median uppföljningstid 10,1 månader

^b Median uppföljningstid 52,8 månader

^c Bedömt vid BICR enligt IWG-kriterierna (rev. 2007) med PET-CT-scanning.

^d Baserat på patienter (n=145) med svar enligt oberoende granskning

^e Baserat på patienter (n=18) med svar enligt oberoende granskning

^f Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar; inkluderar 31 patienter med svar på 6 månader eller längre

^g Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar; inkluderar 9 patienter med svar på 6 månader eller längre

^h Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar; inkluderar 7 patienter med svar på 12 månader eller längre

Säkerhet och effekt hos äldre

Sammanlagt behandlades 20 patienter med cHL \geq 65 år med pembrolizumab i studierna KEYNOTE-087 och KEYNOTE-013. Data från dessa patienter är för begränsade för att kunna dra några slutsatser gällande säkerhet eller effekt för denna population.

Urotelial cancer

KEYNOTE-045: Kontrollerad studie hos patienter med urotelial cancer som tidigare har behandlats med platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-045, en multicenter, randomiserad (1:1), kontrollerad studie för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos patienter med sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad kemoterapi. Patienterna måste först mottagit första linjens platinabaserad behandling för lokalt avancerad/metastaserad sjukdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling, med återfall/progression \leq 12 månader efter avslutad behandling. Patienterna randomiserades (1:1) till att få antingen KEYTRUDA 200 mg var 3:e vecka (n=270) eller prövarens val av någon av följande kemoterapiregimer som vardera gavs intravenöst var 3:e vecka (n=272): paklitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) eller vinflunin 320 mg/m^2 (n=87). Patienterna behandlades med pembrolizumab till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom, ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, samt patienter med mer än 2 tidigare behandlingslinjer med systemisk kemoterapi för metastaserad urotelial cancer. För

patienter med en ECOG Performance Status på 2 krävdes hemoglobin \geq 10 g/dl, avsaknad av levermetastaser och att den sista dosen av tidigare kemoterapiregim skulle ha mottagits \geq 3 månader innan inklusion. Bedömning av tumörstatus genomfördes 9 veckor efter den första dosen, därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Av de 542 randomiserade patienterna i KEYNOTE-045 var karakteristika vid studiestart: medianålder 66 år (intervall: 26 till 88 år), 58 % var 65 år eller äldre, 74 % män, 72 % vita och 23% asiater, 56 % ECOG Performance Status på 1 och 1 % ECOG Performance Status på 2, samt 96 % M1-sjukdom och 4 % M0-sjukdom. Åttiosju procent av patienterna hade visceral metastaser, inklusive 34 % med levermetastaser. Åttiosex procent hade en primärtumör i nedre urinvägarna och 14 % hade en primärtumör i övre urinvägarna. Femton procent av patienterna hade sjukdomsprogression efter tidigare platinabaserad neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi. Tjugoen procent hade fått 2 tidigare systemiska behandlingsregimer för metastaserande sjukdom. Sjuttiosex procent av patienterna hade tidigare behandlats med cisplatin, 23 % med karboplatin och 1 % hade behandlats med andra platinabaserade behandlingsregimer.

De primära effektmåtten var OS och PFS bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1. Sekundära effektmått var ORR (bedömt vid BICR enligt RECIST version 1.1) och svarsduration. Tabell 19 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för intent to treat (ITT) populationen vid den finala analysen. Kaplan-Meier-kurvan baserad på den finala analysen för OS visas i Bild 12. Studien visade statistiskt signifikant förbättring av OS och ORR för patienter som randomiserades till pembrolizumab jämfört med kemoterapi. Det

var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pembrolizumab och kemoterapi med avseende på PFS.

Tabell 19: Svar på pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med urotelial cancer som tidigare behandlats med kemoterapi i KEYNOTE-045

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=270	Kemoterapi n=272
OS		
Antal (%) patienthändelse r	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-värde [†]	<0,001	
Median i månader (95 % KI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antal (%) patienthändelse r	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-värde [†]	0,313	
	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)

Median i månader (95 % KI)		
Objektiv responsfrekvens[‡]		
ORR % (95 % KI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-värde [§]	<0,001	
Komplett svar	9 %	3 %
Partiellt svar	12 %	8 %
Stabil sjukdom	17 %	34 %
Svarsduration^{‡,¶}		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antal (% [#]) patienter med duration ≥ 6 månader	46 (84 %)	8 (47 %)
Antal (% [#]) patienter med duration ≥ 12 månader	35 (68 %)	5 (35 %)

* Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Baserat på stratifierat Log-rank test

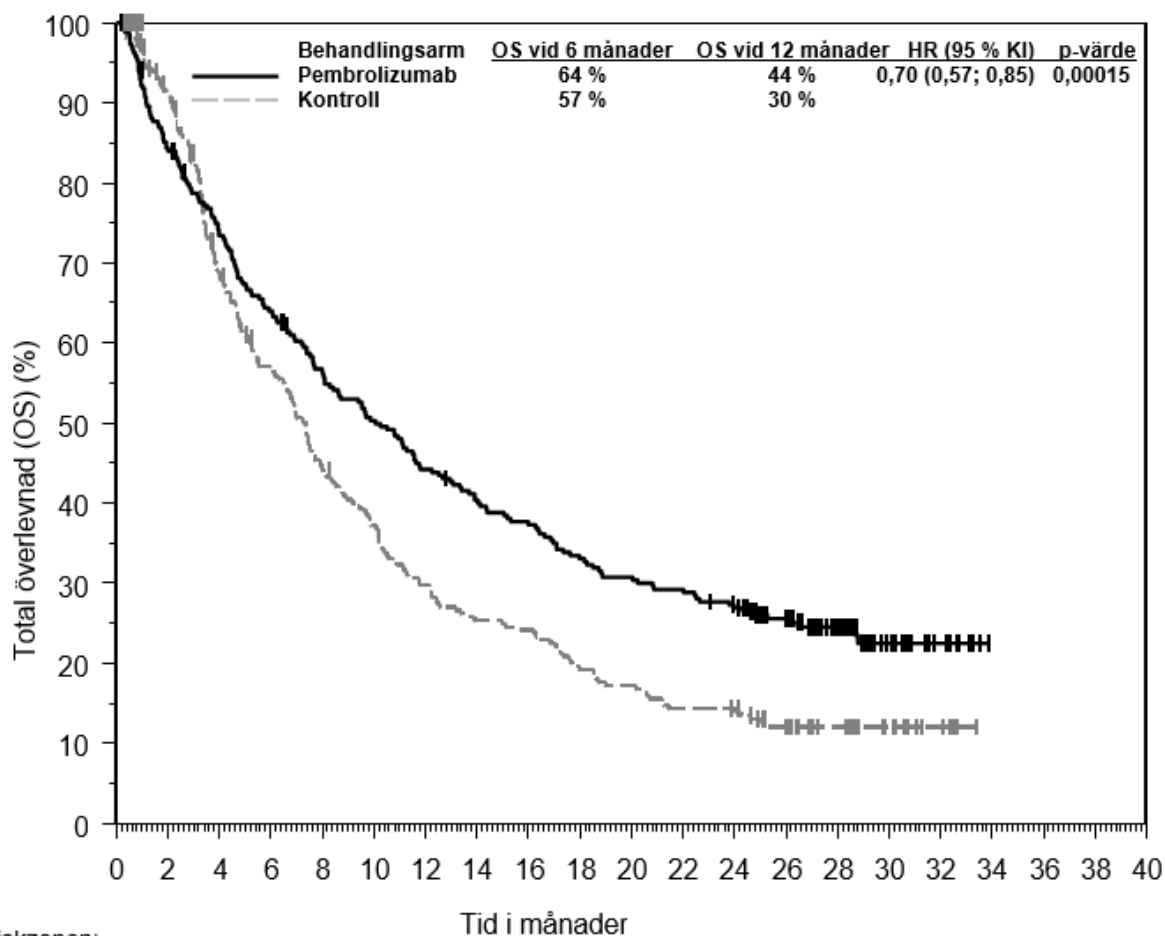
‡ Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1

§ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen

¶ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar

Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar

Bild 12: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp i KEYNOTE-045 (intent to treat population)



Antal i riskzonen:

Pembrolizumab: 270 226 195 170 148 132 116 105 98 86 80 76 67 52 33 14 7 0 0 0 0

Kontroll: 272 234 173 140 109 91 73 62 59 47 42 35 34 24 18 10 4 0 0 0 0

En analys genomfördes i KEYNOTE-045 för patienter med en PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) jämfört med kemoterapi: n=176 (65 %)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) jämfört med kemoterapi: n=90 (33 %)] i både behandlingsgruppen som fick pembrolizumab och behandlingsgruppen som fick kemoterapi (se Tabell 20).

Tabell 20: OS per PD-L1-uttryck

PD-L1-uttryck	Pembrolizumab	Kemoterapi	
---------------	---------------	------------	--

	OS per PD-L1-uttryck		Hazard ratio [†] (95 % KI)
	Antal händelser (antal patienter)		
	*		
CPS < 10	140 (186)	144 (176)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	44 (74)	72 (90)	0,55 (0,37; 0,81)
* Baserat på den finala analysen			
† Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med kemoterapi) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model			

Patientrapporterade utfallsmått (PRO) utvärderades genom EORTC QLQ-C30. En förlängd tid till försämring i EORTC QLQ-C30 hälsorelaterad livskvalitet observerades för patienter som behandlades med pembrolizumab jämfört med prövarens val av kemoterapi (Hazard ratio 0,70, 95 % KI 0,55-0,90). Under 15 veckors uppföljning hade patienter som behandlades med pembrolizumab en stabil hälsorelaterad livskvalitet, medan de som behandlades med prövarens val av kemoterapi hade en minskning av hälsorelaterad livskvalitet. Med hänsyn till den öppna studiedesignen bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

KEYNOTE-052: Öppen studie hos patienter med urotelial cancer som inte är lämpade för platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab utvärderades i KEYNOTE-052, en multicenter, öppen studie för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos patienter som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling. Patienter behandlades med 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression. Behandlingen kunde fortgå vid sjukdomsprogression om patienten var kliniskt

stabil och om prövaren bedömde att behandlingen tillförde klinisk nytta. Patienter utan sjukdomsprogression kunde få behandling i upp till 24 månader. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid 9 veckor efter den första dosen, därefter var 6:e vecka under det första året, följt av var 12:e vecka därefter.

Av 370 patienter med urotelial cancer som inte var lämpade för cisplatinbaserad kemoterapibehandling var karakteristika vid studiestart: medianålder 74 år (82 % var 65 år eller äldre), 77 % män, samt 89 % vita och 7 % asiater. Åttioåtta procent hade M1-sjukdom och 12 % hade M0-sjukdom. Åttiofem procent av patienterna hade visceral metastaser, inklusive 21 % med levermetastaser. Anledningar till olämplighet för cisplatinbehandling inkluderade: kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (50 %), ECOG Performance Status på 2 (32 %), ECOG Performance status på 2 och kreatininclearance vid behandlingsstart på < 60 ml/min (9 %), samt övrigt (klass III hjärtsvikt, perifer neuropati av grad 2 eller mer, samt hörselnedsättning av grad 2 eller mer, 9 %). Nittio procent av patienterna var behandlingsnaiva och 10 % hade fått tidigare adjuvant eller neoadjuvant platinabaserad kemoterapi. Åttioen procent hade en primär tumör i nedre urinvägarna och 19 % av patienterna hade en primär tumör i de övre urinvägarna.

Det primära effektmåttet var ORR bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1. Sekundära effektmått var svarsduration, PFS och OS. Tabell 21 sammanfattar de viktigaste effektmåtten för studiepopulationen vid den finala analysen baserat på en mediantid för uppföljning på 11,4 månader (intervall: 0,1; 41,2 månader) för alla patienter.

Tabell 21: Svar på pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med urotelial cancer som inte är lämpade för behandling med cisplatinbaserad kemoterapibehandling i KEYNOTE-052

Effektmått	n=370
Objektiv responsfrekvens*	
ORR %, (95 % KI)	29 % (24; 34)
Sjukdomskontroll [†]	47 %
Komplett svar	9 %
Partiellt svar	20 %
Stabil sjukdom	18 %
Svarsduration	
Median i månader (intervall)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med duration ≥ 6 månader	81 % [‡]
Tid till svar	
Median i månader (intervall)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i månader (95 % KI)	2,2 (2,1; 3,4)
PFS-frekvens vid 6 månader	33 %
PFS-frekvens vid 12 månader	22 %
OS	
Median i månader (95 % KI)	11,3 (9,7; 13,1)
OS-frekvens vid 6 månader	67 %
OS-frekvens vid 12 månader	47 %
* Bedömt vid BICR enligt RECIST 1.1	
[†] Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar	

‡ Baserat på Kaplan-Meier-estimeringar, inkluderar 84 patienter med respons på 6 månader eller längre

En analys genomfördes i KEYNOTE-052 för patienter med tumörer som uttryckte PD-L1 med ett CPS < 10 (n=251, 68 %) eller ≥ 10 (n=110, 30 %) baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (se Tabell 22).

Tabell 22: ORR och OS per PD-L1-uttryck

Effektmått	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektiv responsfrekvens*		
ORR %, (95 % KI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Median i månader (95 % KI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
OS-frekvens vid 12 månader	41 %	61 %

* BICR enligt RECIST 1.1

KEYNOTE-361 är en pågående, randomiserad, kontrollerad och öppen klinisk fas III-studie av pembrolizumab med eller utan platinabaserad kemoterapi i kombination jämfört med kemoterapi som första linjens behandling hos patienter med avancerad eller metastaserad urotelial cancer. Preliminär data från en tidig analys visade en minskad överlevnad med pembrolizumab som monoterapi hos patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 med ett CPS < 10 jämfört med standardkemoterapi.

Baserat på en rekommendation från en extern dataövervakningskommittée, stoppades inklusion i gruppen med patienter som fått pembrolizumab som monoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 med ett CPS < 10. Gruppen som fått pembrolizumab som monoterapi fortsätter att vara öppen, men enbart för patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 med ett CPS \geq 10. Patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 med ett CPS < 10 och som redan ingår i gruppen som behandlas med pembrolizumab som monoterapi kan fortsätta behandlingen. Randomisering till gruppen med kemoterapi och gruppen med kemoterapi i kombination med pembrolizumab pågår fortfarande.

Skivepitelcancer i huvud och hals

KEYNOTE-040: Kontrollerad studie hos patienter med HNSCC som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi

Säkerhet och effekt av pembrolizumab undersöktes i KEYNOTE-040, en öppen, randomiserad och kontrollerad multicenterstudie. I denna studerades behandling av recidiverande eller metastaserad HNSCC hos patienter med sjukdomsprogression under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi av recidiverande eller metastaserad HNSCC eller efterföljande platinabaserad kemoterapi administrerad som del av en induktionsbehandling, samtidig behandling eller adjuvant behandling till patienter som inte var aktuella för lokal behandling med kurativ avsikt. Patienterna stratifierades med avseende på PD-L1-uttryck (TPS \geq 50 %), HPV-status och ECOG Performance Status och randomiserades (1:1) därefter till behandling med pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka (n=247) eller en av tre standardbehandlingar (n=248): metotrexat 40 mg/m² en gång per vecka (n=64), docetaxel 75 mg/m² en gång var 3:e vecka (n=99) eller cetuximab 400 mg/m² laddningsdos och därefter 250 mg/m²

en gång per vecka (n=71). Behandlingen fortsatte efter progression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta av behandlingen. Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom vilken krävt systemisk behandling inom 2 år före behandlingsstart; med ett medicinskt tillstånd som krävt immunsuppressiv behandling eller patienter som tidigare hade behandlats med 3 eller fler systemiska regimer för recidiverande och/eller metastaserad HNSCC. Bedömning av tumörstatus gjordes vecka 9, sedan var 6:e vecka till och med vecka 52 och därefter var 9:e vecka under 24 månader.

Av de 495 patienterna i KEYNOTE-040 hade 129 (26 %) tumörer som uttryckte PD-L1 med TPS \geq 50 % baserat på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys. För dessa 129 patienter var karakteristika vid studiestart: medianålder 62 år (40 % 65 år eller äldre), 81 % män; 78 % vita, 11 % asiater och 2 % svarta, 23 % respektive 77 % med ECOG Performance Status 0 respektive 1 och 19 % med HPV-positiva tumörer. Sextiosju procent (67 %) av patienterna hade M1-sjukdom och majoriteten hade sjukdom i stadium IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % och stadium IVc 44 %). Sexton procent (16 %) hade sjukdomsprogression efter platinabaserad neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi och 84 % hade fått 1-2 tidigare systemiska behandlingsregimer för metastaserad sjukdom.

Det primära effektmåttet var OS i intent to treat (ITT) populationen. Den initiala analysen resulterade i en HR om 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01) för OS med ett ensidigt p-värde på 0,0316. Mediantiden för OS var 8,4 månader för pembrolizumab jämfört med 7,1 månader för standardbehandling. Tabell 23 sammanfattar de viktigaste

effektmåtten för populationen med TPS \geq 50 %.

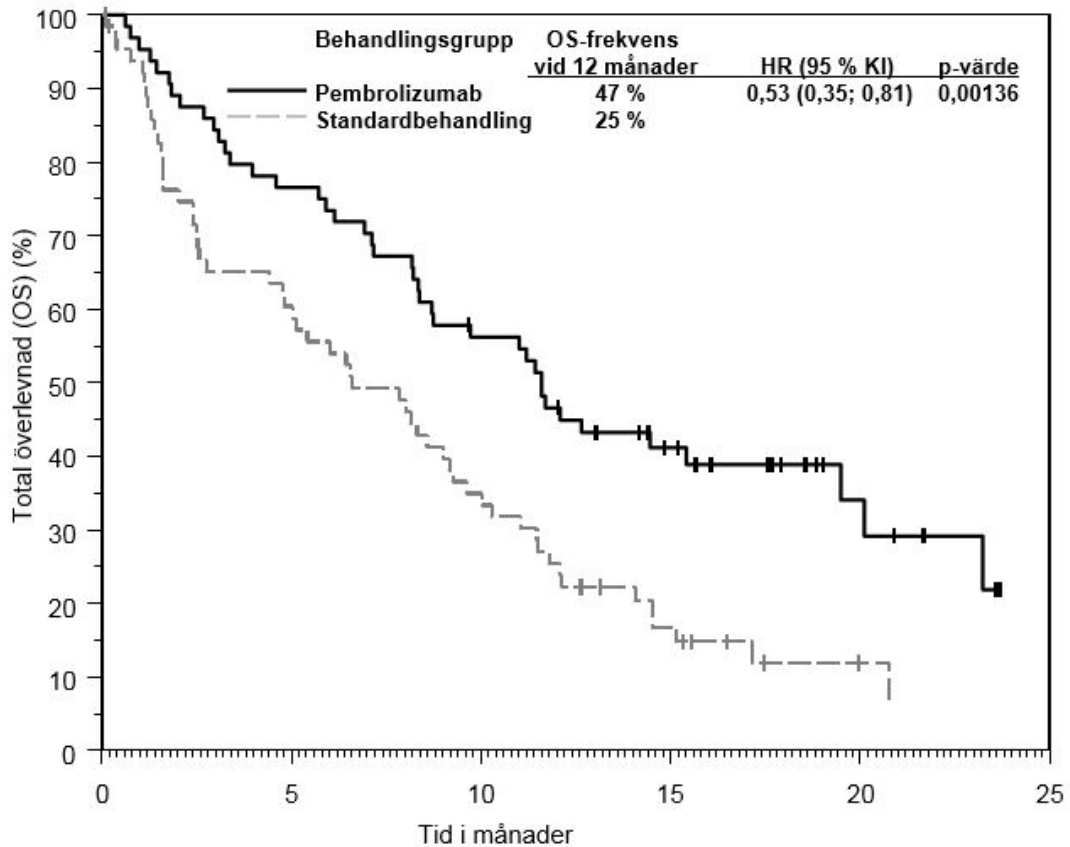
Kaplan-Meier-kurvan för OS hos populationen med TPS \geq 50 % visas i Bild 13.

Tabell 23: Effekt av pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka hos patienter med HNSCC och TPS \geq 50 % som tidigare hade behandlats med platinabaserad kemoterapi i KEYNOTE-040

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antal (%) patienthändelser	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio [†] (95 % KI)	0,53 (0,35 0,81)	
p-värde [‡]	0,001	
Median i månader (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antal (%) patienthändelser	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-värde [‡]	0,003	
Median i månader (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Frekvens (%) vid 6 månader (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)

Effektmått	Pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka n=64	Standardbehandling* n=65
Total responsfrekvens[§]		
ORR %, (95 % KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-värde [¶]	0,0009	
Komplett svar	5 %	2 %
Partiellt svar	22 %	8 %
Stabil sjukdom	23 %	23 %
Svarsduration^{§,#}		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antal (% ^p) patienter med duration ≥ 6 månader	9 (66)	2 (50)
<p>* Metotrexat, docetaxel eller cetuximab</p> <p>† Hazard ratio (pembrolizumab jämfört med standardbehandling) baserat på stratifierad Cox proportional hazard model</p> <p>‡ Ensidigt p-värde baserat på Log-rank test</p> <p>§ Bedömning vid BICR enligt RECIST version 1.1</p> <p>¶ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen</p> <p># Baserat på patienter med ett bästa totalt svar vilket bekräftats som komplett eller partiellt svar</p> <p>^p Baserat på Kaplan-Meier estimeringar</p>		

Bild 13: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad per behandlingsgrupp för patienter i KEYNOTE-040 med PD-L1-uttryck (TPS ≥ 50 %)



Antal i riskzonen:	Tid i månader					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardbehandling:	65	38	22	9	2	0

Njurcellskarcinom

KEYNOTE-426: Kontrollerad studie av kombinationsbehandling hos behandlingsnaiva patienter med RCC

Effekten av pembrolizumab i kombination med axitinib undersöktes i KEYNOTE-426, en randomiserad, öppen multicenterstudie med aktiv kontroll på patienter med avancerad RCC med klarcellskomponent, oavsett tumörens uttryck av PD-L1 och riskgruppskategori enligt International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Från studien exkluderades patienter som hade autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter riskkategori (gynnsamma jämfört med intermediära jämfört med dåliga) och geografiskt område (Nordamerika jämfört med västra Europa jämfört med "resten av världen"). Patienter randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- pembrolizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka i kombination med axitinib 5 mg peroralt två gånger dagligen. Patienter som tolererade axitinib 5 mg dagligen under två behandlingscykler i följd (dvs. 6 veckor) utan > grad 2 biverkningar relaterade till axitinib och med ett väl kontrollerat blodtryck på $\leq 150/90$ mmHg tilläts en dosökning till 7 mg två gånger dagligen. Dosökning av axitinib till 10 mg två gånger dagligen tilläts om samma kriterier uppfylldes. Axitinib kunde avbrytas eller minskas till 3 mg två gånger dagligen och därefter till 2 mg två gånger dagligen för att hantera toxiciteten.
- sunitinib 50 mg peroralt en gång dagligen under fyra veckor och sedan avbryta behandlingen under två veckor.

Behandling med pembrolizumab och axitinib fortsatte till progression av sjukdom definierades enligt RECIST version 1.1, verifierat vid BICR eller bekräftat av prövaren, oacceptabel toxicitet, eller för pembrolizumab maximalt 24 månader.

Administrering av pembrolizumab och axitinib var tillåten bortom RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och om prövaren bedömde att patienten hade klinisk nytta. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid behandlingsstart, efter randomisering vid vecka 12, och därefter var 6:e vecka fram till vecka 54 och därefter var 12:e vecka. Kemiska och hematologiska laborietester utfördes vid varje cykel.

Totalt 861 patienter randomiserades. Karakteristika för populationen var: medianåldern var 62 år (intervall: 26 till 90); 38 % var 65 år eller äldre; 73 % män; 79 % vita och 16 % asiater; 80

% hade ett Karnofsky Performance Score (KPS) på 90-100 och 20 % hade ett KPS på 70-80; patientfördelning enligt IMDC riskkategorier var 31 % gynnsamma, 56 % intermediära och 13 % dåliga.

De primära effektmåtten var OS och PFS (utvärderat vid BICR med hjälp av RECIST 1.1). Sekundära effektmått var ORR och svarsduration, utvärderat vid BICR med hjälp av RECIST 1.1. Mediantid för uppföljning var 13,2 månader (intervall: 0,1-21,5 månader). Tabell 24 sammanfattar de viktigaste effektmåtten i den predefinierade interimanalysen. Kaplan-Meier kurvorna för OS och PFS i Bild 14 och 15 är baserade på en uppföljning på ytterligare fyra månader.

Tabell 24: Effektergebnat i KEYNOTE-426

Effektmått	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antal patienthändelser (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Median i månader (95 % KI)	Ej uppnådd (NA, NA)	Ej uppnådd (NA, NA)
Hazard ratio* (95 % KI)	0,53 (0,38; 0,74)	
p-värde [†]	0,00005	
PFS[‡]		
Antal patienthändelser (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)

Median i månader (95 % KI)		
Hazard ratio* (95 % KI)	0,69 (0,56; 0,84)	
p-värde [†]	0,00012	
Responsfrekvens		
ORR [§] % (95 % KI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Komplett svar	6 %	2 %
Partiellt svar	53 %	34 %
p-värde [¶]	< 0,0001	
Svarsduration		
Median i månader (intervall)	Ej uppnådd (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Antal (% [#]) patienter med duration ≥ 6 månader	161 (88 %)	84 (81 %)
Antal (% [#]) patienter med duration ≥ 12 månader	58 (71 %)	26 (62 %)

* Baserat på stratifierad Cox proportional hazard model

† Baserat på stratifierad Log-rank test

‡ Bedömning vid BICR enligt RECIST 1.1

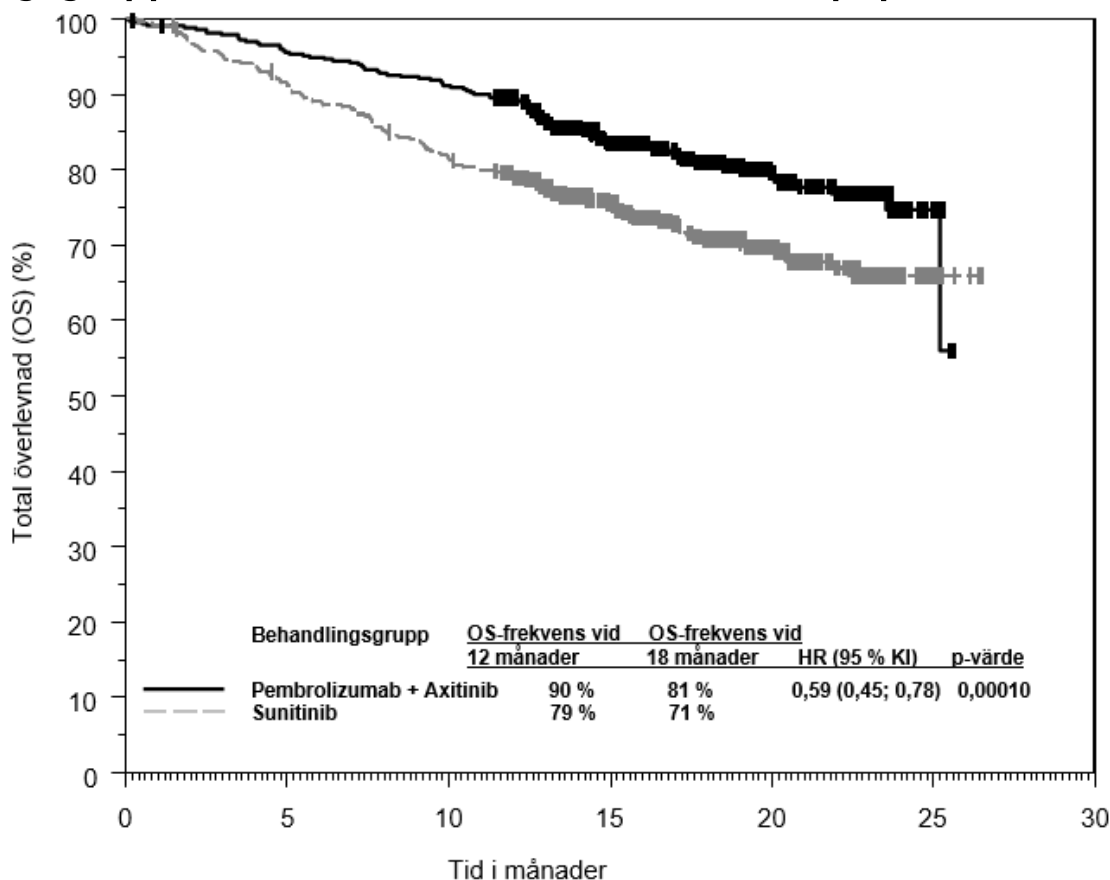
§ Baserat på patienter med ett bästa totalt svar som bekräftats som ett komplett eller partiellt svar

¶ Baserat på metod av Miettinen och Nurminen, stratifierat efter IMDC riskgrupp och geografiskt område

Baserat på Kaplan-Meier estimeringar

NA = not available (inte tillgängliga data)

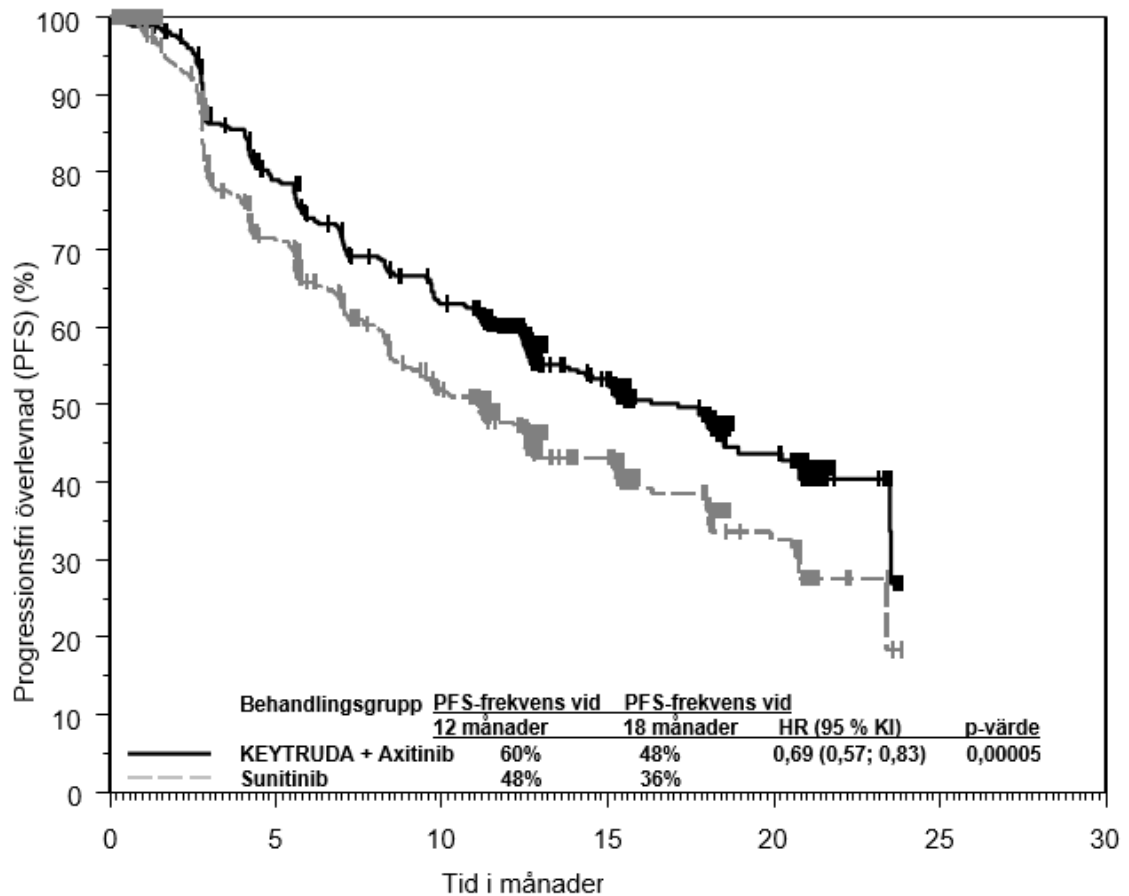
Bild 14: Kaplan-Meier kurva för total överlevnad hos behandlingsgruppen i KEYNOTE-426 (intent to treat population)*



Antal i riskzonen	Tid i månader					
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	>25
Pembrolizumab + Axitinib	432	411	392	275	133	9
Sunitinib	429	389	346	230	111	6

*p-värdet är nominellt. Se Tabell 24 för p-värdet för inferentialtesten av OS som baserats på den predefinierade interimanalysen där statistisk signifikans har uppnåtts.

Bild 15: Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad i behandlingsgruppen i KEYNOTE-426 (intent to treat population)*



Antal i riskzonen	Tid i månader						
KEYTRUDA + Axitinib:	432	324	247	145	51	0	0
Sunitinib:	429	277	175	90	32	0	0

*p-värdet är nominellt. Se Tabell 24 för p-värdet för inferentialtesten av PFS som baserats på den predefinierade interimanalysen där statistisk signifikans har uppnåtts.

Analys av deltagande undergrupper utfördes i KEYNOTE-426 hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab+axitinib: n=243 (56 %) jämfört med sunitinib: n=254 (59 %)]; CPS < 1 [pembrolizumab+axitinib: n=167 (39 %) jämfört med sunitinib: n=158 (37 %)], och hos patienter med IMCD riskkategorier med gynnsamma [pembrolizumab+axitinib: n=138 (32 %) jämfört med sunitinib: n=131 (31 %)]; intermediära [pembrolizumab+axitinib: n=238 (55 %) jämfört med sunitinib: n=246 (57 %)]; och dåliga [pembrolizumab+axitinib: n=56 (13 %) jämfört med sunitinib: n=52 (12 %)]. Förbättring av OS och PFS observerades oavsett nivån av uttrycket av PD-L1.

Studien KEYNOTE-426 var inte avsedd (powered) att beräkna effekten för individuella undergrupper. Tabell 25 sammanfattar effektmåtten efter IMDC riskkategori i den predefinierade interimanalysen.

Tabell 25: Effekresultat i KEYNOTE-426 av IMDC riskkategori

Effektmått	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	12 månaders OS frekvens, % (95 % KI)		OS HR (95 % KI)
Gynnsam	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermediär	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Dålig	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
PFS	Median (95 % KI), månader		PFS HR (95 % KI)
Gynnsam	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermediär	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,70 (0,54; 0,91)
Dålig	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
Bekräftad ORR	% (95 % KI)		Skillnad, ORR % (95 % KI)
Gynnsam	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermediär			

Effektmått	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Dålig	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = not available (inte tillgängliga data)

En uppdaterad analys av OS genomfördes när patienterna hade en median uppföljningstid på 16,6 månader (intervall 0,1-26,3 månader). Vid tidpunkten för denna analys var hazard ratio (95 % KI) i den totala populationen 0,59 (0,45; 0,78) med 84/432 (19,4 %) händelser i behandlingsgruppen med kombinationsbehandling och 122/429 (28,4 %) händelser i behandlingsgruppen med sunitinib. Vid 12 månader var OS-frekvensen 89,5 % (95 % KI, 86,2; 92,1) för pembrolizumab i kombination med axitinib och den var 78,8 % (95 % KI 74,7; 82,4) för sunitinib. Vid 18 månader var OS-frekvensen 81,0 % (95 % KI 76,7; 84,6) för pembrolizumab i kombination med axitinib och den var 70,7 % (95 % KI 65,8; 75,1) för sunitinib. För IMDC riskkategorier var hazard ratio för OS i den gynnsamma riskgruppen 0,94 (95 % KI 0,43; 2,07), hazard ratio för OS i den intermediära riskgruppen var 0,52 (95 % KI 0,36; 0,75) och hazard ratio för OS i den dåliga riskgruppen var 0,50 (95 % KI 0,29; 0,87).

Pediatrik population

I KEYNOTE-051 administrerades pembrolizumab 2 mg/kg var tredje vecka till 154 pediatrika patienter (60 barn i åldern 6 månader upp till 12 år och 94 ungdomar i åldern 12 till 18 år) med avancerat

melanom eller PD-L1 positiva avancerade, recidiverande eller refraktära solida tumörer eller lymfom. Samtliga patienter fick pembrolizumab med en median av tre doser (intervall: 1-35 doser), varav 130 patienter (84,4 %) fick två eller fler doser. Deltagare med primär diagnos från 28 olika tumörtyper inkluderades. De mest vanliga tumörtyperna enligt histologi var Hodgkins lymfom (11,7 %), glioblastom multiforme (9,1 %), neuroblastom (6,5 %), osteosarkom (6,5 %) och melanom (5,2 %). Av de 154 patienterna hade 134 patienter solida tumörer, 18 patienter hade Hodgkins lymfom och 2 patienter hade andra lymfom. Hos patienter med solida tumörer och andra lymfom, var ORR 5,9 %, ingen patient hade komplett svar och 8 patienter (5,9 %) hade partiellt svar, i populationen med Hodgkins lymfom var ORR 50,0 %, 2 patienter (11,1 %) hade komplett svar och 7 patienter (38,9 %) hade partiellt svar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för pembrolizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av Hodgkins lymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för pembrolizumab studerades hos 2 993 patienter med metastaserat eller inoperabelt malignt melanom, NSCLC eller karcinom, som fick doser i intervallet 1-10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka, 2 till 10 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka.

Absorption

Pembrolizumab administreras intravenöst och är därför omedelbart och fullständigt biotillgängligt.

Distribution

I överensstämmelse med begränsad extravaskulär distribution är distributionsvolymen vid steady state liten (~6,0 l; CV: 20 %). Som förväntas för en antikropp binder pembrolizumab inte specifikt till plasmaproteiner.

Metabolism

Pembrolizumab kataboliseras via icke-specifika vägar. Metabolism bidrar inte till eliminering av läkemedlet.

Eliminering

Clearance för pembrolizumab är ca 23 % lägre (geometriskt medelvärde, 195 ml/dag [CV %: 40 %]) när maximalt utbyte uppnåtts vid steady state jämfört med första dosen (252 ml/dag [CV %: 37 %]). Minskningen av clearance med tiden anses inte vara kliniskt betydelsefull. Det geometriska medelvärdet (CV %) för den terminala halveringstiden är 22 dagar (32 %) vid steady-state.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för pembrolizumab uttryckt som maximal koncentration (C_{\max}) eller area under

plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökade dosproportionellt inom det effektiva dosintervallet. Koncentrationerna vid steady state av pembrolizumab uppnåddes efter 16 veckors upprepade dosering var 3:e vecka och den systemiska ackumuleringen var 2,1-faldig.

Medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady state (C_{\min}) var cirka 22 µg/ml vid doseringsregimen 2 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 29 µg/ml vid doseringsregimen 200 mg var 3:e vecka.

Median area under koncentration-tidkurvan vid steady state över 3

veckor ($AUC_{0-3\text{veckor}}$) var 794 $\mu\text{g}\times\text{dag}/\text{ml}$ vid dosen 2 mg/kg var 3:e vecka och 1 053 $\mu\text{g}\times\text{dag}/\text{ml}$ vid dosen 200 mg var 3:e vecka.

Efter administrering av 200 mg pembrolizumab var 3:e vecka hos patienter med cHL var observerad median C_{min} vid steady state upp till 40 % högre än för andra tumörtyper som behandlades med samma dosering. Däremot är intervallet för dalkoncentrationer liknande. Det finns inga märkbara skillnader i median C_{max} mellan cHL och andra tumörtyper. Baserat på tillgänglig säkerhetsdata för cHL och andra tumörtyper är dessa skillnader inte kliniskt betydelsefulla.

Särskilda populationer

Olika kovariaters påverkan på farmakokinetiken för pembrolizumab bedömdes i populationsfarmakokinetiska analyser. Följande faktorer hade ingen kliniskt viktig effekt på clearance av pembrolizumab: ålder (intervall 15-94 år), kön, etnisk tillhörighet lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning, lätt leverfunktionsnedsättning och tumörbörda. Förhållandet mellan kroppsvikt och clearance stödjer användning av antingen fast dosering eller dosering baserad på kroppsvikt för att ge lämplig och likartad exponering. Koncentrationerna av pembrolizumab vid viktbaserad dosering om 2 mg/kg var tredje vecka hos pediatrika patienter (2 till 17 år) är jämförbara med de hos vuxna vid samma dosering.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance av pembrolizumab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med

patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt viktiga skillnader i clearance av pembrolizumab påvisades mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Pembrolizumab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av pembrolizumab utvärderades med populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (definierat i enlighet med US National Cancer Institute's kriterier för leverdysfunktion) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Inga kliniskt viktiga skillnader i clearance av pembrolizumab påvisades mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Pembrolizumab har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerheten för pembrolizumab utvärderades i en 1-månads och en 6-månaders allmäntoxicitetsstudie på Cynomolgusapor som fick intravenöst administrerade doser på 6, 40 eller 200 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan i 1-månadsstudien och en gång varannan vecka i 6-månadersstudien, följt av en 4-månaders behandlingsfri period. Inga fynd av toxikologisk betydelse observerades och nivån där inga biverkningar observerades (NOAEL) var i båda studierna ≥ 200 mg/kg kroppsvikt vilket producerade exponeringsmultiplar på 19 och 94 gånger exponeringen i människa vid doserna 10 mg/kg kroppsvikt respektive 2 mg/kg kroppsvikt. Exponeringsmultipeln mellan NOAEL och en human dos på 200 mg var 74.

Inga reproduktionstoxikologiska djurstudier har utförts med pembrolizumab. PD-1/PD-L1-signalvägen tros vara involverad i att upprätthålla immuntoleransen för fostret under graviditeten. I experimentella murina djurmodeller har blockering av PD-L1-signalering visats störa toleransen för fostret och resultera i ökad fosterförlust.

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med pembrolizumab. I 1-månads och 6-månaders allmäntoxicitetsstudier på apor noterades ingen påverkan på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan; dock var många djur i dessa studier inte könsmogna.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin

L-histidin-hydrokloridmonohydrat

Sackaros

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter beredning

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den färdigberedda eller utspädda lösningen användas omedelbart. Den beredda eller utspädda

lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2°C–8°C. Den totala 96 timmarsförvaringen från beredning kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25°C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml injektionsflaska av typ 1-glas med grå brombutylpropp och aluminiumförsegling med avokadofärgat snäpplock, innehållande 50 mg pembrolizumab.

En kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förberedelse och administrering

- Före beredning kan injektionsflaskan med frystorkat pulver tas ut ur kylskåpet och förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) i upp till 24 timmar.
- Tillsätt aseptiskt 2,3 ml sterilt vatten för injektionsvätskor för att få en 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) lösning av KEYTRUDA. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott av 10 mg (0,4 ml) för att säkerställa att 50 mg av KEYTRUDA per injektionsflaska

erhålls. Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab.

- Undvik skumbildning genom att rikta vattenstrålen mot injektionsflaskans vägg och inte direkt mot det frystorkade pulvret.
- Roter injektionsflaskan långsamt så att det frystorkade pulvret löses upp. Låt stå i upp till 5 minuter så att bubblorna försvinner. Skaka inte injektionsflaskan.
- Parenterala läkemedel ska kontrolleras noga med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Färdigberedd KEYTRUDA är en klar till svagt pärlemorskimrande, färglös till svagt gul lösning. Kasta injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- Dra upp erforderlig volym upp till 2 ml (50 mg) KEYTRUDA och överför till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration mellan 1 och 10 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända påsen.
- Ur mikrobiologisk synvinkel bör den färdigberedda eller utspädda lösningen användas omedelbart. Den beredda eller utspädda lösningen får ej frysas. Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för KEYTRUDA visats under 96 timmar vid 2°C–8°C. Den totala 96 timmarsförvaringen från beredning kan omfatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid högst 25°C). Kylförvarade injektionsflaskor och/eller infusionspåsar måste anta rumstemperatur innan användning. Genomskinliga till vita proteinhaltiga partiklar kan ses i den utspädda lösningen.

Administrera infusionslösningen intravenöst under 30 minuter med användning av ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 till 5 µm inbyggt eller monterat filter.

- Administrera inte andra läkemedel samtidigt via samma infusionsaggregat.
- KEYTRUDA är endast för engångsbruk. Kasta allt oanvänt läkemedel som eventuellt blivit kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1024/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 juli 2015

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08/2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.