

1. LEGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 100 mg pembrolizumab.
Hver ml konsentrat inneholder 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt anti-programmert celledød-1 (PD-1) antistoff (IgG4/kappa isotype med en alternerende stabiliserende sekvens i Fc-regionen) som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,2-5,8.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med stadium III-melanom som involverer lymfeknuter, og som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor.

KEYTRUDA i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som ikke har EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

KEYTRUDA i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS, og som tidligere er behandlet med minst ett kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før start av behandling med KEYTRUDA.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Uroteliale karsinomer

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk uroteliale karsinomer hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk uroteliale karsinomer hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «Combined Positive Score» (CPS) ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinomer i hode og hals (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinomer i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinomer i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 % TPS, og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Nyrecellekarsinomer (RCC)

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinomer hos voksne (se pkt. 5.1).

Kolorektal kreft (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.

Øsofageal karsinomer

KEYTRUDA i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinomer i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinomer i gastroøsofageal overgang hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må initieres og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

PD-L1-testing

Dersom det er spesifisert i indikasjonen, skal pasienter som får behandling med KEYTRUDA basert på tumor uttrykt med PD-L1 være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.1, 4.4, 4.8, og 5.1).

MSI-H/dMMR-testing av pasienter med CRC

Ved valg av pasienter med CRC til behandling med KEYTRUDA som monoterapi, anbefales det å teste for MSI-H/dMMR tumorstatus med en validert test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av KEYTRUDA hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Anbefalt dose av KEYTRUDA som monoterapi hos pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med cHL er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Pasientene bør behandles med KEYTRUDA inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Det er observert atypiske responser (f.eks. forbigående vekst av tumor i begynnelsen eller små nye lesjoner innen de første månedene, etterfulgt av at tumor krymper). For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

Ved adjuvant behandling av melanom skal KEYTRUDA gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.

Tilbakeholdelse av doser eller permanent seponering (se også pkt. 4.4)

Dosereduksjon av Keytruda er ikke anbefalt. KEYTRUDA bør tilbakeholdes eller seponeres for håndtering av bivirkninger som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte modifikasjoner av behandling med KEYTRUDA

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
Pneumonitt	Grad 2	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4, eller tilbakevendende grad 2	Seponeres permanent
Kolitt	Grad 2 eller 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent
Nefritt	Grad 2 med kreatinin > 1,5 til ≤ 3 ganger øvre normalverdi (ULN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
Endokrinopatier	Grad 2 binyrebarksvikt og hypofysitt	Tilbakehold behandling inntil kontrollert med hormonsubstitusjon
	Grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt Type 1 diabetes sammen med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller sammen med ketoacidose Hypertyreose grad ≥ 3	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1* Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopatier, som er forbedret til grad 2 eller lavere og kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroid. Ellers må behandlingen seponeres permanent.

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Modifikasjon av behandlingen
	Hypotyreose	Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp
Hepatitt NB: for RCC-pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib med leverenzymøkning, se doseringsanvisning nedenfor tabellen.	Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3 til 5 ganger ULN eller total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 ganger ULN eller total bilirubin > 3 ganger ULN	Seponeres permanent
	I tilfeller med levermetastaser med grad 2-forhøyning av ASAT eller ALAT ved baseline, hepatitt hvor ASAT eller ALAT øker ≥ 50 % og varer ≥ 1 uke.	Seponeres permanent
Hudreaksjoner	Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponeres permanent
Andre immunrelaterte bivirkninger	Basert på alvorlighet og type reaksjon (grad 2 eller 3)	Tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokarditt Grad 3 eller 4 encefalitt Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Seponeres permanent
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponeres permanent
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 3 eller 4	Seponeres permanent

Note: Toksisitetsgraderingen er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versjon 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Dersom behandlingsrelatert toksisitet ikke forbedres til grad 0-1 innen 12 uker etter siste dose av KEYTRUDA, eller dersom kortikosteroid-dosen ikke kan reduseres til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag innen 12 uker, skal KEYTRUDA seponeres permanent.

Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har opplevd immunrelatert myokarditt er ikke kjent.

KEYTRUDA, som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling, skal seponeres permanent ved immunrelaterte bivirkninger av grad 4 eller tilbakevendende grad 3, dersom ikke annet er spesifisert i tabell 1.

Ved hematologisk toksisitet av grad 4 skal KEYTRUDA tilbakeholdes inntil bivirkningene forbedres til grad 0-1. Dette gjelder kun pasienter med cHL.

KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib ved RCC

For RCC-pasienter behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib, se preparatomtalen for aksitinib angående dosering. Ved bruk av aksitinib i kombinasjon med pembrolizumab kan en doseøkning av aksitinib over startdosen på 5 mg vurderes ved intervaller på seks uker eller lengre (se pkt. 5.1).

Leverenzymøkning hos pasienter med RCC behandlet med KEYTRUDA i kombinasjon med aksitinib:

- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 3 ganger ULN, men < 10 ganger ULN uten sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib tilbakeholdes inntil disse bivirkningene forbedres til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Etter bedring kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med det ene legemidlet eller med begge legemidlene sekvensielt. Dersom behandling med aksitinib gjenopptas, bør dosereduksjon i henhold til preparatomtalen for aksitinib vurderes.
- Hvis ALAT eller ASAT ≥ 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med sammenfallende total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både KEYTRUDA og aksitinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

Pasienter behandlet med KEYTRUDA må få et pasientkort og bli informert om risikoen ved bruk av KEYTRUDA (se også pakningsvedlegget).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Data fra pasienter ≥ 65 år er for begrenset til å kunne trekke en konklusjon for cHL-populasjonen (se pkt. 5.1). Data fra pasienter ≥ 75 år med resektert stadium III-melanom og MSI-H eller dMMR CRC behandlet med pembrolizumab monoterapi, pasienter med avansert RCC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, pasienter med metastatisk NSCLC og øsofageal karsinom; behandlet med en kombinasjon med kjemoterapi og pasienter med metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende HNSCC behandlet med pembrolizumab som førstelinjebehandling (med eller uten kjemoterapi), er begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. KEYTRUDA er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av KEYTRUDA hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått, med unntak av hos pediatriske pasienter med cHL. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

KEYTRUDA er til intravenøs bruk. Den må administreres ved infusjon over 30 minutter. KEYTRUDA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Ved bruk i kombinasjon, se preparatomtalen for behandlingen som gis samtidig. Ved administrering av KEYTRUDA som del av en kombinasjon med intravenøs kjemoterapi, bør KEYTRUDA administreres først.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Vurdering av PD-L1-status

Ved vurdering av PD-L1-status av tumor er det viktig at det benyttes en vel-validert og robust metode for å minimere falske negative eller falske positive påvisninger.

Immunrelaterte bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger, inkludert alvorlige og fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med pembrolizumab. De fleste immunrelaterte bivirkningene som forekom under behandling med pembrolizumab var reversible og ble håndtert ved seponering av pembrolizumab, administrering av kortikosteroider og/eller støttende behandling. Det har også forekommet immunrelaterte bivirkninger etter siste dose med pembrolizumab. Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett kroppssystem kan forekomme samtidig.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en adekvat undersøkelse for å bekrefte etiologi eller ekskludere andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes og kortikosteroid initieres. Ved bedring av bivirkning til grad ≤ 1 skal gradvis nedtrapping av kortikosteroid initieres, og foregå over en periode på minst 1 måned. For pasienter hvor immunrelaterte bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 og for enhver immunrelatert bivirkning (toksisitet) av grad 4, foruten endokrinopatiser som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunrelatert pneumonitt

Det er rapportert tilfeller av pneumonitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistanke om pneumonitt skal bekrefte med radiografi og andre årsaker må utelukkes. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 pneumonitt og seponer permanent ved grad 3, grad 4 eller gjentatt grad 2 pneumonitt (se pkt. 4.2).

Immunrelatert kolitt

Det er rapportert tilfeller av kolitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på kolitt, og utelukk andre årsaker. Ved grad ≥ 2 skal kortikosteroider administreres (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping). Tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 eller grad 3 kolitt, og seponer permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 kolitt (se pkt. 4.2). Mulig risiko for gastrointestinal perforasjon må tas i betraktning.

Immunrelatert hepatitt

Det er rapportert tilfeller av hepatitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i leverfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering) og symptomer på hepatitt, og utelukk andre årsaker. Administrer kortikosteroider (startdose 0,5-1 mg/kg/dag (ved grad 2) og 1-2 mg/kg/dag (ved grad ≥ 3), prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping) og tilbakehold eller seponer pembrolizumab basert på alvorlighetsgrad av leverenzymøkning (se pkt. 4.2).

Immunrelatert nefritt

Det er rapportert tilfeller av nefritt hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for forandringer i nyrefunksjonen og utelukk andre årsaker til renal dysfunksjon. Administrer kortikosteroider ved grad ≥ 2 (startdose 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping), og basert på alvorlighetsgrad av kreatininøkning tilbakehold pembrolizumab ved grad 2 og seponer permanent ved grad 3 eller grad 4 nefritt (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte endokrinopatii

Det er observert alvorlige endokrinopatii, inkludert binyrebarksvikt, hypofysitt, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypotyreose og hypertyreose ved behandling med pembrolizumab.

Langtidsbehandling med hormonsubstitusjon kan være nødvendig i tilfeller med immunrelaterte endokrinopatii.

Det er rapportert tilfeller av binyrebarksvikt (primær og sekundær) hos pasienter behandlet med pembrolizumab. Det er også rapportert tilfeller av hypofysitt hos pasienter behandlet med pembrolizumab. (Se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for tegn og symptomer på binyrebarksvikt og hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), og utelukk andre årsaker. Kortikosteroider til behandling av binyrebarksvikt og annen hormonsubstitusjon administreres som klinisk indisert. Ved grad 2 binyrebarksvikt eller hypofysitt, tilbakehold pembrolizumab inntil bivirkningen er kontrollert med hormonsubstitusjon. Pembrolizumab bør tilbakeholdes eller seponeres ved grad 3 eller 4 binyrebarksvikt eller symptomatisk hypofysitt. Etter nedtrapping av kortikosteroid kan det ved behov vurderes å fortsette med pembrolizumab (se pkt. 4.2). Overvåk hypofysefunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Det er rapportert tilfeller av type 1 diabetes mellitus, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene for hyperglykemi og andre tegn og symptomer på diabetes. Administrer insulin ved type 1 diabetes, og tilbakehold pembrolizumab ved type 1 diabetes assosiert med grad ≥ 3 av hyperglykemi eller ketoacidose inntil metabolsk kontroll er oppnådd (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av tyreoidesykdommer, inkludert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt, hos pasienter behandlet med pembrolizumab, og dette kan oppstå når som helst under behandlingen. Hypotyreose er hyppigere rapportert hos pasienter med HNSCC som tidligere har fått strålebehandling. Pasientene må overvåkes for endringer i tyreoidfunksjonen (ved start av behandlingen, periodisk under behandling og som indisert basert på klinisk vurdering), og for kliniske tegn og symptomer på tyreoidesykdommer. Hypotyreose kan behandles med hormonsubstitusjon uten behandlingsstopp og bruk av kortikosteroider. Hypertyreose kan behandles symptomatisk. Tilbakehold pembrolizumab ved grad ≥ 3 inntil bedring til grad ≤ 1 hypertyreose. Overvåk tyreoidfunksjonen og hormonnivåene for å sikre hensiktsmessig hormonsubstitusjon.

Pasienter med grad 3 eller grad 4 endokrinopatii som er forbedret til grad 2 eller lavere og som er kontrollert med hormonsubstitusjon, hvis indisert, kan ved behov fortsette med pembrolizumab etter nedtrapping av kortikosteroider. Hvis dette ikke er tilfelle bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunrelaterte hudbivirkninger

Det er rapportert tilfeller av immunrelaterte alvorlige hudreaksjoner hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Overvåk pasientene ved mistanke om alvorlige hudreaksjoner, og utelukk andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner inntil den forbedres til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroid initieres (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved mistanke om SJS eller TEN skal pembrolizumab tilbakeholdes og pasienten skal henvises til en spesialavdeling for vurdering og

behandling. Dersom SJS eller TEN blir bekreftet, skal pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av pembrolizumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende klinisk signifikante immunrelaterte bivirkninger er i tillegg rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring: uveitt, artritt, myositt, myokarditt, pankreatitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidose, encefalitt, myelitt, vaskulitt, skleroserende kolangitt, gastritt og ikke-infeksiøs cystitt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Basert på alvorlighetsgrad og type bivirkning, skal pembrolizumab tilbakeholdes ved grad 2 eller grad 3 tilfeller og kortikosteroider skal administreres.

Pembrolizumab kan gjenopptas innen 12 uker etter siste dose med KEYTRUDA dersom bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , og dosen med kortikosteroid er redusert til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag.

Pembrolizumab må seponeres permanent for enhver tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 og for enhver immunrelatert bivirkning av grad 4.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myokarditt, encefalitt eller Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Transplantatrelaterte bivirkninger

Transplantatavstøtning av solide organer

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med pembrolizumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med pembrolizumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Komplikasjoner av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Allogen HSCT etter behandling med pembrolizumab

Tilfeller av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD) er observert hos pasienter med cHL som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for pembrolizumab. Inntil ytterligere data er tilgjengelig, bør grundige vurderinger av potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner gjøres i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.8).

Allogen HSCT før behandling med pembrolizumab

Det er rapportert akutt GVHD, inkludert fatal GVHD, etter behandling med pembrolizumab hos pasienter som tidligere har gjennomgått allogen HSCT. Pasienter som opplevde GVHD etter transplantasjonen kan ha en høyere risiko for GVHD etter behandling med pembrolizumab. Vurder nytten av behandling med pembrolizumab og risiko for mulig GVHD hos pasienter med tidligere allogen HSCT.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det er rapportert tilfeller av alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhet og anafylakse, hos pasienter behandlet med pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved grad 3 eller 4 infusjonsreaksjoner skal infusjonen avsluttes og pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2). Pasienter med grad 1 eller 2 infusjonsreaksjoner kan fortsette behandlingen under tett overvåking. Premedisinering med antipyretika og antihistamin bør vurderes.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom. Ved urotelialt karsinom ble det observert flere dødsfall innen 2 måneder med pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Faktorer som ble assosiert med tidlige dødsfall var raskt progredierende sykdom ved tidligere platinabehandling og levermetastaser.

Bruk av pembrolizumab hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og som har tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Karakteristika ved baseline og for prognostisk sykdom hos studiepopulasjonen i KEYNOTE-052 inkluderte et antall pasienter som var egnet til å få en karboplatinbasert kombinasjon der nytten har blitt vurdert i en sammenlignende studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 ble det observert flere dødsfall innen 6 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel ved bruk av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke faktorer forbundet med tidlige dødsfall kunne identifiseres. Leger bør vurdere den forsinkede inntreden av effekt av pembrolizumab før initiering av behandling hos pasienter med urotelialt karsinom som kan behandles med karboplatinbasert kjemoterapi. KEYNOTE-052 inkluderte også pasienter egnet til å få monokjemoterapi der ingen randomiserte data er tilgjengelige. I tillegg er det ingen tilgjengelige data på sikkerhet og effekt hos svakere pasienter (f.eks. ECOG PS 3) som ikke kan behandles med kjemoterapi. I fravær av slike data bør pembrolizumab brukes med forsiktighet hos denne populasjonen, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle.

Bruk av pembrolizumab som førstelinjehandling hos pasienter med NSCLC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.2 og 4.8). En direkte sammenligning av pembrolizumab brukt i kombinasjon med kjemoterapi med pembrolizumab som monoterapi er ikke tilgjengelig.

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos tidligere ubehandlede pasienter med NSCLC med tumor som uttrykker PD-L1.

I KEYNOTE-042 ble det observert flere dødsfall innen 4 måneder fra behandlingsstart etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel ved bruk av pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Effekt- og sikkerhetsdata for pasienter ≥ 75 år er begrenset. For pasienter ≥ 75 år bør pembrolizumab kombinasjonsbehandling brukes med forsiktighet etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjehandling hos pasienter med HNSCC

Frekvensen av bivirkninger for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er generelt observert å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Dette gjenspeiler bidraget fra hver av disse komponentene (se pkt. 4.8).

Leger bør vurdere nytte/risiko-balansen av tilgjengelige behandlingsmuligheter (pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) før initiering av behandling hos pasienter med HNSCC med tumor som uttrykker PD-L1 (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab til adjuvant behandling hos pasienter med melanom

Det ble observert en trend mot økt frekvens av alvorlige og viktige bivirkninger hos pasienter ≥ 75 år. Sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 75 år adjuvant behandlet for melanom er begrenset.

Bruk av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib for førstelinjebehandling av pasienter med RCC

Når pembrolizumab ble gitt sammen med aksitinib, ble det rapportert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 ALAT- og ASAT-økninger hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8).

Leverenzymmer skal monitoreres før initiert og regelmessig gjennom behandlingen. Hyppigere monitorering av leverenzymmer kan vurderes sammenlignet med bruk av legemidlene som monoterapi. Retningslinjene for medisinsk håndtering for begge legemidlene skal følges (se pkt. 4.2 og preparatomtalen til aksitinib).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med MSI-H/dMMR CRC

I KEYNOTE-177 var hazardratio for hendelser tilknyttet totaloverlevelse større for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi de første 4 månedene med behandling, etterfulgt av en langtids overlevelsesfordel for pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Bruk av pembrolizumab som førstelinjebehandling hos pasienter med øsofageal karsinom

Data på effekt og sikkerhet hos pasienter ≥ 75 år er begrenset. For pasienter ≥ 75 år skal pembrolizumab kombinasjonsterapi brukes med forsiktighet etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 5.1).

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: aktive CNS-metastaser, ECOG PS ≥ 2 (unntatt ved urotelialt karsinom og RCC), hiv-infeksjon, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon, aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som krevde systemisk kortikosteroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitet mot andre monoklonale antistoff, pasienter som mottar immunsuppressiv behandling og pasienter som tidligere har hatt alvorlige immunrelaterte bivirkninger med ipilimumab, definert som enhver toksisitet av grad 4 eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) i mer enn 12 uker. Pasienter med aktiv infeksjon ble ekskludert fra kliniske studier. Det ble krevd at disse måtte behandle infeksjonen før de kunne få pembrolizumab. Pasienter som fikk en aktiv infeksjon under behandling med pembrolizumab, fikk passende medisinsk behandling. Pasienter med klinisk signifikante unormaliteter i nyre (kreatinin $> 1,5$ x ULN) eller lever (bilirubin $> 1,5$ x ULN, ALAT, ASAT $> 2,5$ x ULN i fravær av levermetastaser) ved baseline ble ekskludert fra kliniske studier. Det er derfor begrenset informasjon tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Det er begrenset mengde data med hensyn på sikkerhet og effekt av KEYTRUDA hos pasienter med okulært melanom (se pkt. 5.1).

Etter grundig vurdering av mulig økt risiko kan pembrolizumab brukes av disse pasientene sammen med hensiktsmessig medisinsk behandling.

Pasientkort

Alle forskrivere av KEYTRUDA må være kjent med informasjon til helsepersonell og retningslinjer for håndtering. Forskriver må diskutere risikoen ved behandling med KEYTRUDA med pasienten. Pasienten vil få et pasientkort ved hver forskrivning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført med pembrolizumab. Det er ikke forventet metabolske legemiddelinteraksjoner siden pembrolizumab blir fjernet fra sirkulasjonen ved katabolisering.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiver før initiert av behandling med pembrolizumab bør unngås på grunn av deres potensielle interferens med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til pembrolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiver kan imidlertid brukes etter oppstart av behandling med pembrolizumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også brukes som premedisinering, som profylaktisk

antiemetika og/eller for å lindre kjemoterapirelaterte bivirkninger ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med pembrolizumab og i minst 4 måneder etter siste dose med pembrolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av pembrolizumab hos gravide kvinner. Det er ikke utført dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet. I murine drektighetsmodeller er det imidlertid vist at blokkering av PD-L1-signalet forstyrret toleransen til fosteret og førte til økt fosterdød (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen indikerer resultatene en potensiell risiko for å skade fosteret ved administrering av pembrolizumab under graviditet. Dette inkluderer økt forekomst av abort og dødfødsler. Det er kjent at humane immunglobuliner G4 (IgG4) krysser placentabarrieren. Da pembrolizumab er et IgG4 kan det potensielt bli overført fra mor til foster. Pembrolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med pembrolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om pembrolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da det er kjent at antistoffer skilles ut i morsmelk hos mennesker, kan risiko for nyfødte/spedbarn ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pembrolizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data tilgjengelig for mulig effekt av pembrolizumab på fertilitet. Det var ingen merkelig effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1-måneders og 6-måneders toksisitetsstudier med gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pembrolizumab har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert tilfeller av svimmelhet og fatigue hos noen pasienter ved administrering av pembrolizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 6185 pasienter med avansert melanom, resektert stadium III-melanom (adjuvant behandling), NSCLC, cHL, urotelialt karsinom, HNSCC eller CRC over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke). Frekvensene inkludert nedenfor og i tabell 2 er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng. Hos disse pasientene var median observasjonstid 7,6 måneder (varierte fra 1 dag til 47 måneder) og de hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (32 %), kvalme (21 %) og diaré (21 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Sikkerheten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er vurdert i kliniske studier med 1437 pasienter med NSCLC, HNSCC, eller øsofageal karsinom som fikk 200 mg, 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke. Frekvensene inkludert nedenfor og i tabell 2 er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng. Hos

disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene kvalme (55 %), anemi (51 %), fatigue (39 %), forstoppelse (37 %), nedsatt appetitt (34 %), diaré (33 %), nøytropeni (29 %), og oppkast (28 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med NSCLC var 67 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 66 % for kun kjemoterapi, hos pasienter med HNSCC var forekomsten 85 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 84 % for kjemoterapi pluss cetuksimab, og hos pasienter med øsofageal karsinom var 86 % for kombinasjonsterapi med pembrolizumab og 83 % for kun kjemoterapi.

Sikkerheten av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib er vurdert i en klinisk studie med 429 pasienter med avansert RCC som fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke og 5 mg aksitinib to ganger daglig. Hos disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene diaré (54 %), hypertensjon (45 %), fatigue (38 %), hypotyreose (35 %), nedsatt appetitt (30 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (28 %), kvalme (28 %), økt ALAT (27 %), økt ASAT (26 %), dysfoni (25 %), hoste (21 %) og forstoppelse (21 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 76 % for pembrolizumab kombinasjonsbehandling og 71 % for kun sunitinib.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger observert i kliniske studier med pembrolizumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi eller andre kreftlegemidler, eller rapportert ved bruk av pembrolizumab etter markedsføring er oppgitt i tabell 2. Bivirkninger som er kjent for å forekomme med pembrolizumab eller kjemoterapi gitt alene kan forekomme under kombinasjonsbehandling med disse legemidlene, selv om disse bivirkningene ikke ble rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling. Bivirkningene er presentert i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Rekkefølgen av bivirkningene innen hver frekvensgruppe er presentert etter avtagende alvorlighet.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med pembrolizumab*

	Monoterapi	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med aksitinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige		pneumoni	
Vanlige	pneumoni		pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi	anemi, nøytropeni, trombocytopeni	
Vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, lymfopeni	febril nøytropeni, leukopeni, lymfopeni	anemi, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni
Mindre vanlige	leukopeni, eosinofili	eosinofili	lymfopeni, eosinofili
Sjeldne	immun trombocytopeni, hemolytisk anemi, erytroblastopeni («pure red cell aplasia»), hemofagocytisk lymfocytose		
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon ^a	infusjonsrelatert reaksjon ^a	infusjonsrelatert reaksjon ^a
Mindre vanlige	sarkoidose		
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer		

Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose ^b	hypotyreose	hypertyreose, hypotyreose ^b
Vanlige	hypertyreose, tyreoiditt ^c	hypertyreose ^d	hypofysitt ^f , tyreoiditt ^c , binyrebarksvikt ^e
Mindre vanlige	binyrebarksvikt ^e , hypofysitt ^f	hypofysitt ^f , binyrebarksvikt ^e , tyreoiditt ^c	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	nedsatt appetitt	hyponatremi, hypokalemi, nedsatt appetitt	nedsatt appetitt
Vanlige	hyponatremi, hypokalemi, hypokalsemi	hypokalsemi	hypokalemi, hyponatremi, hypokalsemi
Mindre vanlige	type 1 diabetes mellitus ^g	type 1 diabetes mellitus	type 1 diabetes mellitus ^g
Psykiatriske lidelser			
Svært vanlige		insomni	
Vanlige	insomni		insomni
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine	svimmelhet, perifer nevropati, hodepine	hodepine, dysgeusi
Vanlige	svimmelhet, perifer nevropati, letargi, dysgeusi	dysgeusi, letargi	svimmelhet, letargi, perifer nevropati
Mindre vanlige	epilepsi	encefalitt, epilepsi	myastenisk syndrom ^k
Sjeldne	encefalitt ^h , Guillain-Barrés syndrom ^l , myelitt ^j , myastenisk syndrom ^k , meningitt (aseptisk) ^l	Guillain-Barré syndrom	
Øyesykdommer			
Vanlige	tørre øyne	tørre øyne	tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt ^m		uveitt ^m
Sjeldne	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom		
Hjertesykdommer			
Vanlige	hjerterytmie [†] (inkludert atrieflimmer)	hjerterytmie [†] (inkludert atrieflimmer)	hjerterytmie [†] (inkludert atrieflimmer)
Mindre vanlige	myokarditt, perikardeffusjon, perikarditt	myokarditt ⁿ , perikardeffusjon	myokarditt
Sjeldne		perikarditt	
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	vaskulitt ^o , hypertensjon	
Sjeldne	vaskulitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	dyspné, hoste	dyspné, hoste	dyspné, hoste, dysfoni
Vanlige	pneumonitt ^p	pneumonitt ^p	pneumonitt ^p

Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, abdominalsmerter ^q , kvalme, oppkast, forstoppelse	kvalme, diaré, oppkast, abdominalsmerter ^q , forstoppelse,	diaré, abdominalsmerter ^q , kvalme, oppkast, forstoppelse
Vanlige	kolitt ^r , munntørhet	kolitt ^r , munntørhet, gastritt	kolitt ^r , munntørhet, gastritt
Mindre vanlige	pankreatitt ^s , gastritt, gastrointestinal ulcerasjon ^t	pankreatitt ^s , gastrointestinal ulcerasjon ^t	pankreatitt ^s , gastrointestinal ulcerasjon ^t
Sjeldne	tyntarmsperforasjon		
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige		hepatitt ^u	hepatitt ^u
Mindre vanlige	hepatitt ^u		
Sjeldne	skleroserende kolangitt	skleroserende kolangitt	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	utslett ^v , kløe ^w	utslett ^v , alopeci, kløe ^w	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett ^v , kløe ^w
Vanlige	alvorlige hudreaksjoner ^x , erytem, dermatitt, tørr hud, vitiligo ^y , eksem, alopeci, akneiform dermatitt	alvorlige hudreaksjoner ^x , tørr hud, erytem, dermatitt	alvorlige hudreaksjoner ^x , akneiform dermatitt, dermatitt, tørr hud, alopeci, eksem, erytem
Mindre vanlige	psoriasis, lichenoid keratose ^z , papel, endret hårfarge	psoriasis, vitiligo ^y , eksem, akneiform dermatitt, papel, lichenoid keratose	endret hårfarge, lichenoid keratose, papel, psoriasis, vitiligo ^y
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum	endret hårfarge	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^{aa} , artralgi	muskel- og skjelettsmerter ^{aa} , artralgi	muskel- og skjelettsmerter ^{aa} , artralgi, smerter i ekstremitetene
Vanlige	smerter i ekstremitetene, myositt ^{bb} , artritt ^{cc}	myositt ^{bb} , smerter i ekstremitetene, artritt ^{cc}	myositt ^{bb} , artritt ^{cc} , seneskjedefbetennelse ^{dd}
Mindre vanlige	seneskjedefbetennelse ^{dd}	seneskjedefbetennelse ^{dd}	Sjøgrens syndrom
Sjeldne	Sjøgrens syndrom	Sjøgrens syndrom	
Sykdommer i nyre og urinveier			
Vanlige		akutt nyreskade	akutt nyreskade, nefritt ^{ee}
Mindre vanlige	nefritt ^{ee}	nefritt ^{ee}	
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, asteni, ødem ^{ff} , pyreksi	fatigue, asteni, pyreksi, ødem ^{ff}	fatigue, asteni, pyreksi
Vanlige	influenzalignende sykdom, frysninger	influenzalignende sykdom, frysninger	ødem ^{ff} , influenzalignende sykdom, frysninger

Undersøkelser			
Svært vanlige		økt kreatinin i blod	økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt kreatinin i blod
Vanlige	økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase, hyperkalsemi, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt kreatinin i blod	økt aspartataminotransferase, hyperkalsemi, økt alaninaminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	økt alkalisk fosfatase i blod, hyperkalsemi, økt bilirubin i blod
Mindre vanlige	økt amylase	økt amylase	økt amylase

* Frekvensen av bivirkningene gitt i tabell 2 kan muligens ikke tilskrives pembrolizumab alene, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra andre legemidler brukt i kombinasjon.

[†]Basert på en standard undersøkelse inkludert bradyarytmier og takyarytmier.

Følgende termer representerer en gruppe av relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand fremfor en enkelthendelse:

- a. infusjonsrelatert reaksjon (legemiddelhypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, hypersensitivitet og cytokinfrigjøringsyndrom)
- b. hypotyreose (myksødem)
- c. tyreoiditt (autoimmun tyreoiditt og tyreoidesykdom)
- d. hypertyreose (Basedows sykdom)
- e. binyrebarksvikt (Addisons sykdom, akutt binyrebarksvikt, sekundær binyrebarksvikt)
- f. hypofysitt (hypopituitarisme)
- g. type 1 diabetes mellitus (diabetisk ketoacidose)
- h. encefalitt (autoimmun encefalitt)
- i. Guillain-Barrés syndrom (aksonal nevropati og demyeliniserende polynevropati)
- j. myelitt (inkludert transvers myelitt)
- k. myastenisk syndrom (myasthenia gravis, inkludert forverring)
- l. aseptisk meningitt (meningitt, ikke-infeksiøs meningitt)
- m. uveitt (chorioretinit, iritt og iridosyklitt)
- n. myokarditt (autoimmun myokarditt)
- o. vaskulitt (vaskulitt i sentralnervesystemet)
- p. pneumonitt (interstitiell lungesykdom og organiserende pneumoni)
- q. abdominalsmerter (abdominalubehag, smerter i øvre abdomen og smerter i nedre abdomen)
- r. kolitt (mikroskopisk kolitt, enterokolitt, hemoragisk enterokolitt, autoimmun kolitt og immunmediert enterokolitt)
- s. pankreatitt (autoimmun pankreatitt og akutt pankreatitt)
- t. gastrointestinal ulcerasjon (magesår og sår på tolvfingertarmen)
- u. hepatitt (autoimmun hepatitt, immunmediert hepatitt, legemiddelindusert leverskade og akutt hepatitt)
- v. utslett (erytematøst utslett, follikulært utslett, flekkvist utslett, makulo-papuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikulært utslett og genitalt utslett)
- w. kløe (urtikaria, papuløs urtikaria og genital kløe)
- x. alvorlige hudreaksjoner (bulløs dermatitt, generalisert eksfoliativ dermatitt, eksfoliativt utslett, pemfigus, og grad ≥ 3 av følgende: akutt febril nøytrofil dermatose, kontusjon, dekvitalsår, eksfoliativ dermatitt, psoriasiform dermatitt, legemiddelutslett, erythema multiforme, gulsott, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, kløe, genital kløe, utslett, erytematøst utslett, makulo-papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, hudlesjon, hudnekrose og toksisk huderupsjon)
- y. vitiligo (depigmentering av hud, hypopigmentering av hud og hypopigmentering av øyelokket)
- z. lichenoid keratose (lichen planus og lichen sclerosus)
- aa. muskel- og skjelettsmerter (muskel- og skjelettubehag, ryggmerter, muskel- og skjelettstivhet, muskel- og skjelettrelaterte brystmerter og torticollis)
- bb. myositt (myalgi, myopati, nekrotiserende myositt, revmatisk polymyalgi og rbdomyolyse)
- cc. artritt (hevelser i ledd, polyartritt og bloduttredelse i ledd)
- dd. seneskjebetennelse (senebetennelse, synovitt og smerter i sene)
- ee. nefritt (autoimmun nefritt, tubulointerstitiell nefritt og nyresvikt, akutt nyresvikt eller akutt nyreskade med tegn på nefritt, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt og membranøs glomerulonefritt)
- ff. ødem (perifer ødem, generelt ødem, væskeansamling, væskeretensjon, øyelokksødem og leppeødem, ansiktsødem, lokalt ødem og periorbitalt ødem)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data fra følgende immunrelaterte bivirkninger er basert på kliniske studier med pasienter som fikk pembrolizumab over fire doser (2 mg/kg hver 3. uke, 10 mg/kg hver 2. eller 3. uke eller 200 mg hver 3. uke) (se pkt. 5.1). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunrelatert pneumonitt

Tilfeller av pneumonitt forekom hos 286 (4,6 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 128 (2,1 %), 73 (1,2 %), 17 (0,3 %) og 9 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for pneumonitt var 3,5 måneder (varierte fra 2 dager til 26,7 måneder). Median varighet var 2,0 måneder (varierte fra 1 dag til 33,0+ måneder). Pneumonitt forekom hyppigere hos pasienter som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (8,2 %) enn hos pasienter som ikke tidligere hadde fått thorax røntgenstråling (4,2 %). Pneumonitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 117 (1,9 %) pasienter. Pneumonitt reverserte hos 166 pasienter, 4 med sekvele.

Hos pasienter med NSCLC forekom pneumonitt hos 160 (5,7 %), inkludert tilfeller av grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 62 (2,2 %), 47 (1,7 %), 14 (0,5 %) og 10 (0,4 %). Hos pasienter med NSCLC som tidligere hadde fått thorax røntgenstråling, forekom pneumonitt hos 8,9 %. Hos pasienter med cHL varierte forekomsten av pneumonitt (alle grader) fra 5,2 % til 10,8 % for cHL-pasientene inkludert i hhv. KEYNOTE-087 (n=210) og KEYNOTE-204 (n=148).

Immunrelatert kolitt

Tilfeller av kolitt forekom hos 121 (2,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 35 (0,6 %), 67 (1,1 %) og 5 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for kolitt var 4,7 måneder (varierte fra 7 dager til 24,3 måneder). Median varighet var 1,0 måneder (varierte fra 1 dag til 12,4 måneder). Kolitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 34 (0,5 %) pasienter. Kolitt reverserte hos 99 pasienter, 2 med sekvele. Hos pasienter med CRC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=153), var forekomsten av kolitt 6,5 % (alle grader) med 2,0 % av grad 3 og 1,3 % av grad 4.

Immunrelatert hepatitt

Tilfeller av hepatitt forekom hos 61 (1,0 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 8 (0,1 %), 41 (0,7 %) og 8 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hepatitt var 3,8 måneder (varierte fra 8 dager til 26,3 måneder). Median varighet var 1,1 måneder (varierte fra 1 dag til 20,9+ måneder). Hepatitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 24 (0,4 %) pasienter. Hepatitt reverserte hos 46 pasienter.

Immunrelatert nefritt

Tilfeller av nefritt forekom hos 25 (0,4 %) pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 5 (0,1 %), 15 (0,2 %) og 2 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for nefritt var 5,1 måneder (varierte fra 12 dager til 21,4 måneder). Median varighet var 3,3 måneder (varierte fra 6 dager til 19,6 måneder). Nefritt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 10 (0,2 %) pasienter. Nefritt reverserte hos 15 pasienter, 4 med sekvele. Hos pasienter med ikke-plateepitel NSCLC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi (n=488), var forekomsten av nefritt 1,4 % (alle grader), med 0,8 % av grad 3 og 0,4 % av grad 4.

Immunrelaterte endokrinopati

Tilfeller av binyrebarksvikt forekom hos 52 (0,8 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 23 (0,4 %), 21 (0,3 %) og 4 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for binyrebarksvikt var 5,5 måneder (varierte fra 1 dag til 23,7 måneder). Median varighet ble ikke nådd (varierte fra 3 dager til 32,4+ måneder). Binyrebarksvikt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 5 (0,1 %) pasienter. Binyrebarksvikt reverserte hos 18 pasienter, 5 med sekvele.

Tilfeller av hypofysitt forekom hos 38 (0,6 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 15 (0,2 %), 19 (0,3 %) og 1 (< 0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypofysitt var 5,9 måneder (varierte fra 1 dag til 17,7 måneder). Median varighet var 3,6 måneder (varierte fra 3 dager til 30,4+ måneder). Hypofysitt medførte permanent seponering av pembrolizumab for 9 (0,1 %) pasienter. Hypofysitt reverserte hos 17 pasienter, 8 med sekvele.

Tilfeller av hypertyreose forekom hos 261 (4,2 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 64 (1,0 %) og 7 (0,1 %) av pasientene. Median latenstid for hypertyreose var 1,4 måneder (varierte fra 1 dag til 23,2 måneder). Median varighet var 1,8 måneder (varierte fra 4 dager til 27,6+ måneder). Hypertyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 3 (< 0,1 %) pasienter. Hypertyreose reverserte hos 207 (79,3 %) pasienter, 5 med sekvele.

Tilfeller av hypotyreose forekom hos 699 (11,3 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2 eller 3 hos henholdsvis 510 (8,2 %) og 7 (0,1 %) pasienter. Median latenstid for hypotyreose var 3,4 måneder (varierte fra 1 dag til 25,9 måneder). Median varighet ble ikke oppnådd (varierte fra 2 dager til 53,9+ måneder). Hypotyreose medførte permanent seponering av pembrolizumab for 2 pasienter (< 0,1 %). Hypotyreose reverserte hos 171 (24,5 %) pasienter, 14 med sekvele. Hos pasienter med cHL (n=389) var forekomsten av hypotyreose 17 %, hvorav alle var grad 1 eller 2. Hos pasienter med HNSCC behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=909) var forekomsten av hypotyreose 16,1 % (alle grader), med 0,3 % av grad 3. Hos pasienter med HNSCC behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert og 5-FU kjemoterapi (n=276) var forekomsten av hypotyreose 15,2 %, alle tilfeller av grad 1 eller 2.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Immunrelaterte alvorlige hudreaksjoner forekom hos 102 (1,6 %) pasienter behandlet med pembrolizumab, inkludert tilfeller av grad 2, 3 eller 5 hos henholdsvis 11 (0,2 %), 77 (1,2 %) og 1 (< 0,1 %) pasienter. Median latenstid for alvorlige hudreaksjoner var 3,5 måneder (varierte fra 3 dager til 25,5 måneder). Median varighet var 1,9 måneder (varierte fra 1 dag til 33,0+ måneder). Alvorlige hudreaksjoner medførte permanent seponering av pembrolizumab for 13 (0,2 %) pasienter. Alvorlige hudreaksjoner reverserte hos 71 pasienter, 1 med sekvele.

Det er observert sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.2 og 4.4).

Komplikasjoner etter allogene HSCT ved cHL

Av 14 pasienter i KEYNOTE-013 som begynte på allogene HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 6 pasienter utviklet akutt GVHD og at 1 pasient utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. To pasienter utviklet hepatisk VOD, hvorav 1 var fatal. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 32 pasienter i KEYNOTE-087 som begynte på allogene HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 16 pasienter utviklet akutt GVHD og at 7 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav to var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. Ingen pasienter utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Av 14 pasienter i KEYNOTE-204 som begynte på allogene HSCT etter behandling med pembrolizumab, ble det rapportert at 8 pasienter utviklet akutt GVHD og at 3 pasienter utviklet kronisk GVHD, hvorav ingen var fatale. Ingen pasienter utviklet hepatisk VOD. En pasient utviklet engraftment syndrom etter transplantasjonen.

Økte leverenzymmer når pembrolizumab kombineres med aksitinib ved RCC

I en klinisk studie med tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, ble det observert en høyere frekvens enn forventet av grad 3 og 4 økt ALAT (20 %) og økt ASAT (13 %). Median latenstid for økt ALAT var 2,3 måneder (varierte fra 7 dager til 19,8 måneder). Hos pasienter med ALAT \geq 3 ganger ULN (grad 2-4, n=116), reverserte ALAT til grad 0-1 hos 94 %. Totalt 59 % av pasientene med økt ALAT fikk systemiske

kortikosteroider. Av de pasientene som ble bedre, gjenopptok 92 (84 %) behandling med enten pembrolizumab (3 %) eller aksitinib (31 %) som monoterapi, eller med begge (50 %). Av disse pasientene hadde 55 % ingen tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN, og alle pasientene med tilbakefall av ALAT > 3 ganger ULN ble bedre. Det var ingen hepatiske tilfeller av grad 5.

Unormale laboratorieverdier

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab som monoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 10,8 % for redusert antall lymfocytter, 8,3 % for redusert natrium, 6,4 % for redusert hemoglobin, 5,4 % for redusert fosfat, 5,0 % for økt glukose, 3,1 % for økt ASAT, 3,0 % for økt ALAT, 2,7 % for økt alkalisk fosfatase, 2,4 % for redusert kalium, 2,1 % for redusert antall nøytrofiler, 2,0 % for redusert antall blodplater, 1,9 % for økt kalsium, 1,9 % for økt kalium, 1,9 % for økt bilirubin, 1,6 % for redusert albumin, 1,5 % for redusert kalsium, 1,5 % for økt kreatinin, 0,9 % for redusert antall leukocytter, 0,7 % for økt magnesium, 0,6 % for redusert glukose, 0,2 % for redusert magnesium og 0,2 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 33,0 % for redusert antall nøytrofiler, 25,5 % for redusert antall lymfocytter, 20,3 % for redusert hemoglobin, 19,3 % for redusert antall leukocytter, 13,9 % for redusert natrium, 10,8 % for redusert antall blodplater, 9,7 % for redusert fosfat, 8,4 % for redusert kalium, 7,6 % for økt glukose, 3,9 % for økt ASAT, 3,8 % for økt kalium, 3,7 % for redusert kalsium, 3,6 % for økt ALAT, 3,1 % for økt kreatinin, 3,0 % for redusert albumin, 2,2 % for økt kalsium, 1,6 % for økt alkalisk fosfatase, 1,2 % for økt bilirubin, 0,8 % for redusert glukose, og 0,4 % for økt natrium.

Hos pasienter behandlet med pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib, var andelen pasienter som erfarte en endring fra baseline til unormale laboratorieverdier av grad 3 eller 4 som følger: 20,1 % for økt ALAT, 13,2 % for økt ASAT, 10,8 % for redusert antall lymfocytter, 8,9 % for økt glukose, 7,8 % for redusert natrium, 6,4 % for redusert fosfat, 6,2 % for økt kalium, 4,3 % for økt kreatinin, 3,6 % for redusert kalium, 2,1 % for økt bilirubin, 2,1 % for redusert hemoglobin, 1,7 % for økt alkalisk fosfatase, 1,5 % for økt protrombin-INR, 1,4 % for redusert antall leukocytter, 1,4 % for redusert antall blodplater, 1,2 % for forlenget aktivert partiell tromboplastintid, 1,2 % for redusert antall nøytrofiler, 1,2 % for økt natrium, 0,7 % for redusert kalsium, 0,7 % for økt kalsium, 0,5 % for redusert albumin og 0,2 % for redusert glukose.

Immunogenitet

I kliniske studier med pasienter behandlet med pembrolizumab, ved dosene 2 mg/kg hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg hver 2. eller 3. uke som monoterapi, testet 36 (1,8 %) av 2034 evaluerbare pasienter positivt på behandlingsrelaterte antistoffer mot pembrolizumab, hvorav 9 (0,4 %) pasienter hadde nøytraliserende antistoffer mot pembrolizumab. Det ble ikke påvist endringer i farmakokinetikken eller sikkerhetsprofilen ved utvikling av bindingshemmende eller nøytraliserende antistoffer mot pembrolizumab.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert hos 161 pediatriske pasienter i alderen 9 måneder til 17 år med avansert melanom, lymfom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære solide tumorer ved 2 mg/kg hver 3. uke i fase 1/2-studien KEYNOTE-051.

cHL-populasjonen (n=22) inkluderte pasienter i alderen 11 til 17 år. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var generelt tilsvarende det som er sett hos voksne behandlet med pembrolizumab. De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av de pediatriske pasientene) var pyreksi (33 %), oppkast (30 %), hodepine (26 %), abdominalsmerter (22 %), anemi (21 %), hoste (21 %) og forstoppelse (20 %). De fleste bivirkningene rapportert for monoterapi, var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. 76 (47,2 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger av grad 3-5, hvorav 5 (3,1 %) pasienter hadde 1 eller flere bivirkninger som resulterte i død. Frekvensene er basert på alle rapporterte bivirkninger, uavhengig av utprøvers vurdering av årsakssammenheng.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering med pembrolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger, og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C18

Virkningsmekanisme

KEYTRUDA er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. KEYTRUDA forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pembrolizumab ved dosene 2 mg/kg hver 3. uke, 10 mg/kg hver 3. uke og 10 mg/kg hver 2. uke ble vurdert i kliniske studier med melanom eller NSCLC som tidligere var behandlet. Basert på modellering og simulering av dose/eksponerings-forholdet for effekt og sikkerhet av pembrolizumab, er det ingen klinisk signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet blant dosene 200 mg hver 3. uke, 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 400 mg hver 6. uke (se pkt. 4.2).

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrollert studie med melanompasienter behandlingsnaive til ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-006, en åpen, kontrollert multisenterstudie (fase 3) med pasienter naive til ipilimumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. (n=279) eller 3. uke (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=278). Det var ikke et krav at pasienter med BRAF V600E-mutert melanom tidligere var behandlet med en BRAF-hemmer.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Av 834 pasienter var 60 % menn, 44 % ≥ 65 år (median alder var 62 år [varierte fra 18-89]) og 98 % var hvite. Sekstifem prosent (65 %) av pasientene hadde grad M1c, 9 % hadde tidligere hatt hjernemetastaser, 66 % hadde ingen tidligere behandling og 34 % hadde én tidligere behandling. Trettien prosent (31 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 69 % hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 32 % hadde forhøyet LDH. BRAF-mutasjoner var rapportert hos 302 (36 %) pasienter. Blant pasientene med BRAF-mutert tumor var 139 (46 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

De primære effektmålene var progresjonsfri overlevelse (PFS; vurdert ved gjennomgang av Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], versjon 1.1) og total overlevelse (OS). De sekundære effektmålene var objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet. Tabell 3 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen utført etter minimum 21 måneder med oppfølging hos pasienter behandlingsnaive til ipilimumab. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS, basert på den avsluttende analysen, er vist i figur 1 og 2.

Tabell 3: Effektrresultater i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 2. uke n=279	Ipilimumab 3 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=278
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-verdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (24; NA)	Ikke nådd (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-verdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Komplett respons %	13 %	12 %	5 %
Delvis respons %	23 %	25 %	8 %
Responsvarighet[‡]			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,0; 22,8+)	Ikke nådd (1,8; 22,8+)	Ikke nådd (1,1+; 23,8+)
% pågående ved 18 måneder	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

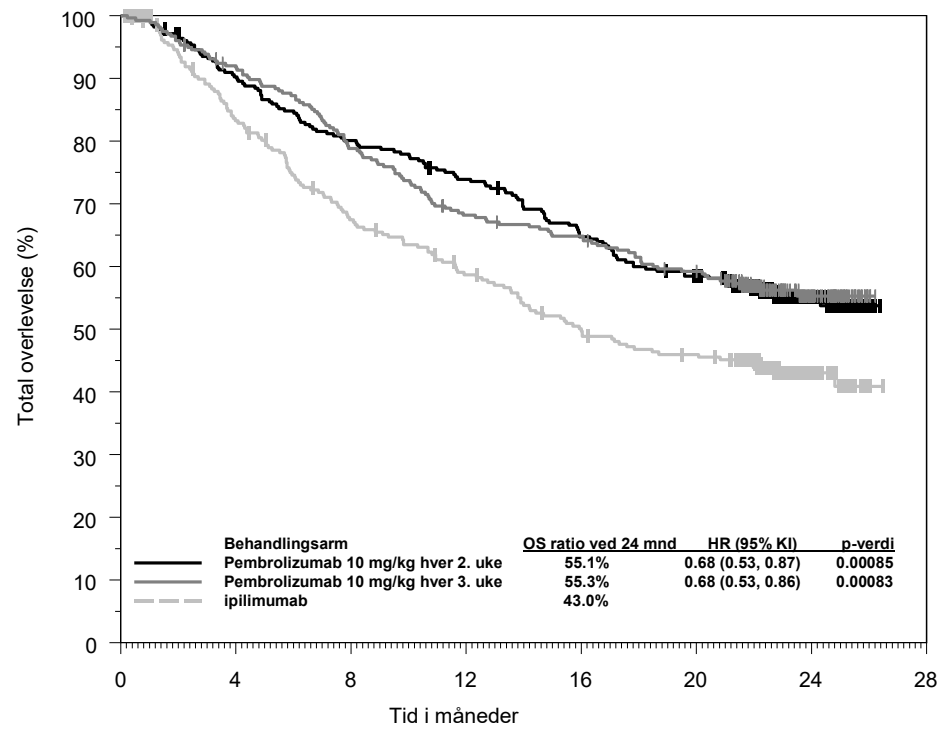
[†] Basert på stratifisert log-rank test

[‡] Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons.

[§] Basert på Kaplan-Meier-estimering

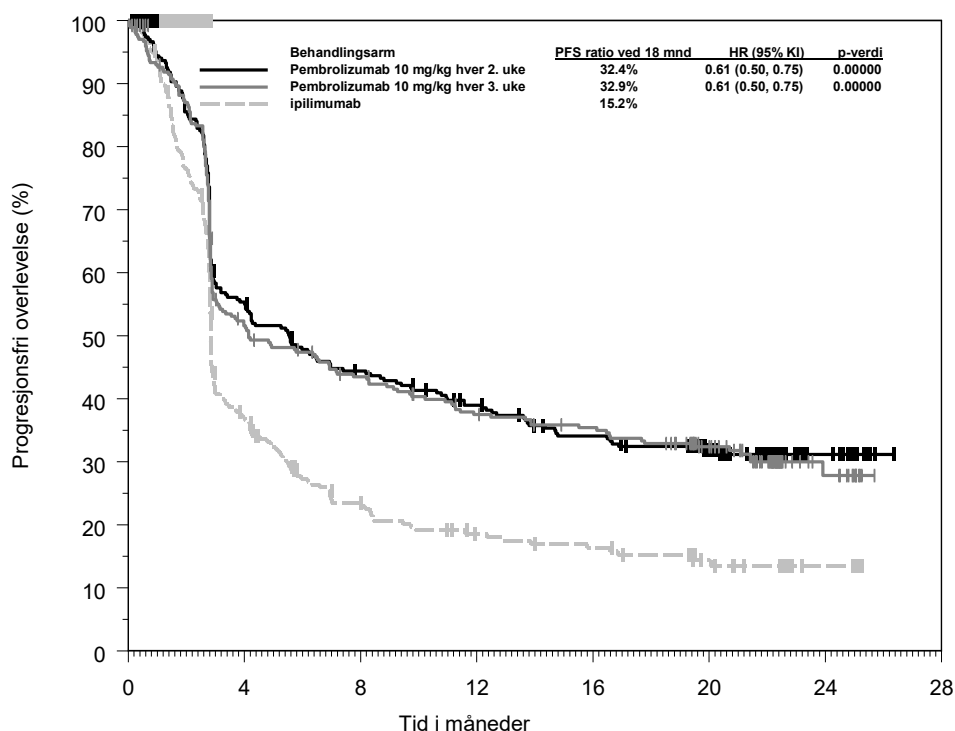
NA = ikke tilgjengelig

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppen	Tid i måneder							
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figur 2: Kaplan-Meier-urve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-006 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppen								
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uke:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrollert studie med melanompasienter tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert melanom ble undersøkt i KEYNOTE-002, en kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie, hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=180) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=181) hver 3. uke, eller kjemoterapi (n=179 inkludert dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel eller karboplatin+paklitaksel). Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller de som ble behandlet med immunsuppressiva. Ytterligere eksklusjonskriterier var tidligere alvorlige eller livstruende immunrelaterte bivirkninger etter behandling med ipilimumab (definert som toksisitet av grad 4, eller grad 3 som krever behandling med kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende dose) i mer enn 12 uker), pågående bivirkninger \geq grad 2 fra tidligere behandling med ipilimumab, tidligere alvorlig hypersensitivitet for andre monoklonale antistoffer, tidligere pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon og ECOG PS (funksjonstilstand) \geq 2.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon ble bekreftet. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 12 uker, deretter hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke. Pasienter som fikk kjemoterapi og som opplevde en uavhengig verifisert sykdomsprogresjon etter første planlagte sykdomsvurdering, fikk mulighet til å bytte behandling («cross-over») og motta 2 mg/kg kroppsvekt eller 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke i en dobbeltblindet utførelse.

Av 540 pasienter var 61 % menn, 43 % \geq 65 år (median alder var 62 år [varierte fra 15-89]) og 98 % var hvite. Åttito prosent hadde grad M1c, 73 % hadde minst to og 32 % pasienter hadde hatt tre eller

flere tidligere systemiske behandlinger for avansert melanom. Førtifem prosent (45 %) hadde ECOG PS (funksjonstilstand) 1, 40 % hadde forhøyet LDH og 23 % hadde BRAF-mutert tumor.

Det primære effektmålet var PFS vurdert ved gjennomgang av IRO ved bruk av RECIST versjon 1.1 og OS. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 4 oppsummerer de viktigste effektmålene ved den avsluttende analysen hos pasienter tidligere behandlet med ipilimumab, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 3. Begge pembrolizumab-armene var bedre enn kjemoterapi ved PFS, og det var ingen forskjell mellom pembrolizumabdosene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og kjemoterapi i den avsluttende OS-analysen hvor det ikke ble justert for den potensielt kompliserende effekten av «cross-over». Av de randomiserte pasientene i kjemoterapi-armen, var det 55 % som byttet behandling («cross-over») og deretter mottok behandling med pembrolizumab.

Tabell 4: Effektnesultater i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvikt hver 3. uke n=181	Kjemoterapi n=179
PFS			
Antall (%) pasienter med hendelser	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-verdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-verdi†	0,1173	0,0106‡	---
Median i måneder (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Beste objektive respons			
ORR % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Komplett respons %	3 %	7 %	0 %
Delvis respons %	19 %	20 %	5 %
Responsvarighet§			
Median i måneder (variasjon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ikke nådd (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% pågående ved 12 måneder	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

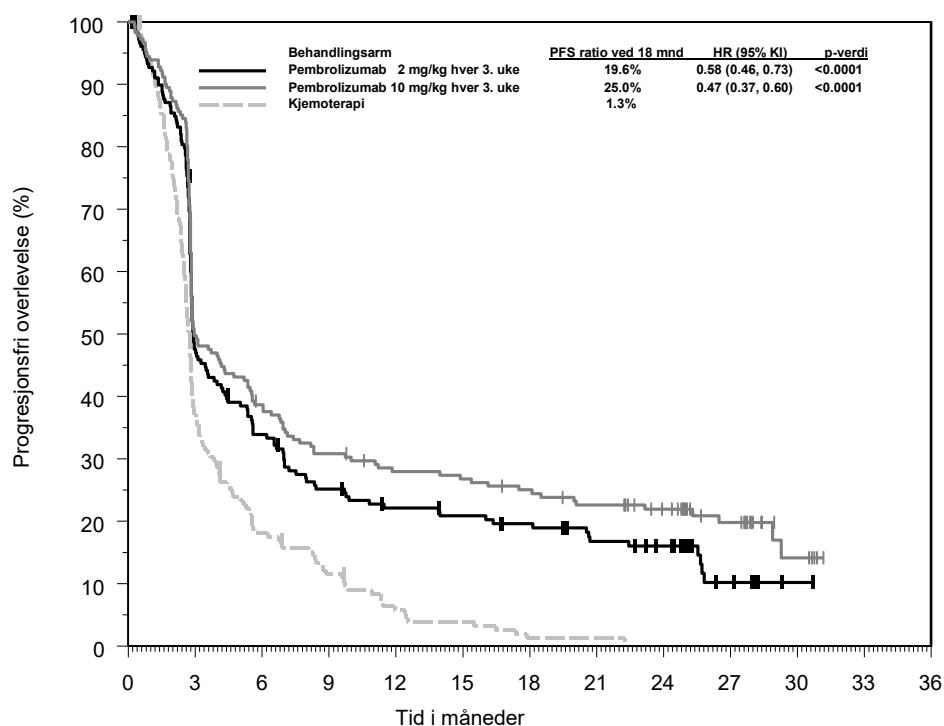
† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Ikke statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

§ Basert på pasienter med beste objektive respons som bekreftet komplett eller delvis respons fra den avsluttende analysen

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-002 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppen

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke:	181	69	48	42	30	5	0						
Kjemoterapi:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Åpen studie med melanompasienter, naive til og tidligere behandlet med ipilimumab

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i en åpen, ukontrollert studie hos pasienter med avansert melanom, KEYNOTE-001. Fra to definerte kohorter, én som inkluderte pasienter tidligere behandlet med ipilimumab (og med BRAF- eller MEK-hemmer hvis BRAF V600-mutasjonspositiv), og én som inkluderte pasienter behandlingsnaive til ipilimumab, ble effekt vurdert for 276 pasienter. Pasientene ble randomisert til å få pembrolizumab ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, som var klinisk stabile, fikk fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjonen ble bekreftet. Eksklusjonskriteriene var tilsvarende som for KEYNOTE-002.

Av de 89 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som tidligere var behandlet med ipilimumab, var 53 % menn, 33 % var ≥ 65 år og median alder var 59 år (varierte fra 18-88). Alle pasientene, med unntak av to, var hvite. Åttifire prosent (84 %) hadde grad M1c og 8 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Sytti prosent (70 %) hadde minst to og 35 % av pasientene hadde tidligere fått tre eller flere systemiske behandlinger for avansert melanom. Det var 13 % med BRAF-mutasjon i studiepopulasjonen. Alle pasienter med BRAF-muterte tumorer hadde tidligere blitt behandlet med en BRAF-hemmer.

Av de 51 pasientene som fikk 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab og som var behandlingsnaive til ipilimumab, var 63 % menn, 35 % var ≥ 65 år og median alder var 60 år (varierte fra 35-80). Alle pasientene, med unntak av én, var hvite. Sekstire prosent (63 %) hadde grad M1c og 2 % av pasientene hadde hatt hjernemetastaser. Førtifem prosent hadde ikke tidligere blitt behandlet for avansert melanom. Det var 20 (39 %) pasienter med BRAF-mutasjon. Blant pasientene med BRAF-muterte tumorer var 10 (50 %) tidligere behandlet med en BRAF-hemmer.

Det primære effektmålet var ORR vurdert ved en uavhengig gjennomgang ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var sykdomskontrollrate (DCR (disease control rate); inkludert komplett respons, delvis respons og stabil sykdom), responsvarighet, PFS og OS. Tumorrespons ble vurdert i 12 ukers intervaller. Tabell 5 oppsummerer de viktigste effektmålene hos pasienter tidligere behandlet med, eller behandlingsnaive til ipilimumab ved dosen 2 mg/kg kroppsvekt av pembrolizumab, basert på minst 30 måneders oppfølgingstid for alle pasienter.

Tabell 5: Effektrresultater i KEYNOTE-001

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter tidligere behandlet med ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke til pasienter naive til behandling med ipilimumab n=51
Beste objektive respons* ved IRO†		
ORR %, (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Komplett respons	7 %	12 %
Delvis respons	19 %	24 %
Sykdomskontrollrate (DCR) %‡	48 %	49 %
Responsvarighet§		
Median i måneder (variasjon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% pågående ved 24 måneder¶	75 %	71 %
PFS		
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS verdi ved 12 måneder	34 %	38 %
OS		
Median i måneder (95 % KI)	18,9 (11; ikke tilgjengelig)	28,0 (14; ikke tilgjengelig)
OS verdi ved 24 måneder	44 %	56 %

* Inkluderer pasienter uten målbar sykdom med uavhengig radiologi ved baseline

† IRO = Integrated radiology and oncology assessment ved bruk av RECIST 1.1

‡ Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

§ Basert på pasienter med bekreftet respons ved uavhengig gjennomgang, med start fra dagen responsen ble notert første gang; n=23 for pasienter tidligere behandlet med ipilimumab; n=18 for pasienter behandlingsnaive til ipilimumab

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Resultatene for pasienter som ble behandlet med 10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke, tidligere behandlet med ipilimumab (n=84) og behandlingsnaive til ipilimumab (n=52), var tilsvarende det som ble sett for pasienter som ble behandlet med 2 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke.

Analyse av subpopulasjoner

BRAF-mutasjonsstatus ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som hadde BRAF villtype (n=414, 77 %) eller BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=126, 23 %), se oppsummering i tabell 6.

Tabell 6: Effektresultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-002

Endepunkt	BRAF villtype		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=136)	Kjemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (n=44)	Kjemoterapi (n=42)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som hadde BRAF villtype (n=525, 63 %), BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling (n=163, 20 %) og BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling (n=139, 17 %), se oppsummering i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultater etter BRAF-mutasjonsstatus i KEYNOTE-006

Endepunkt	BRAF villtype		BRAF mutert uten tidligere BRAF-behandling		BRAF mutert med tidligere BRAF-behandling	
	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

PD-L1-status ved melanom

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-002 som var PD-L1-positive (PD-L1-uttrykk ≥ 1 % av tumor og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller – MEL-skår) vs. PD-L1-negative. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved immunhistokjemisk analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff. Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (79 %), var 69 % (n=294) PD-L1-positive og 31 % (n=134) var PD-L1-negative. Tabell 8 oppsummerer effektresultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 8: Effektresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Kjemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Kjemoterapi
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

En subgruppeanalyse ble utført som del av den avsluttende analysen av pasienter i KEYNOTE-006 som var PD-L1-positive (n=671, 80 %) vs. PD-L1-negative (n=150, 18 %). Blant pasientene som kunne vurderes for PD-L1-uttrykk (98 %), var 82 % PD-L1-positive og 18 % var PD-L1-negative pasienter. Tabell 9 oppsummerer effektresultatene etter PD-L1-uttrykk.

Tabell 9: Effektresultater etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke (samlet)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
PFS Hazardratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Okulært melanom

Av 20 tilfeller med okulært melanom inkludert i KEYNOTE-001 ble det ikke rapportert objektive responser. Stabil sykdom ble rapportert hos 6 pasienter.

KEYNOTE-054: Placebokontrollert studie for adjuvant behandling av pasienter med fullstendig reseksjon av melanom

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-054, en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie hos pasienter med fullstendig resektert stadium IIIA (> 1 mm lymfeknutemetastase), IIIB eller IIIC melanom. Totalt 1019 voksne pasienter ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=514) eller placebo (n=505), i opptil 1 år inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter stadium (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive lymfeknuter vs. IIIC ≥ 4 positive lymfeknuter) i henhold til 7. utgave av American Joint Committee on Cancer (AJCC) og geografisk region (Nord-Amerika, europeiske land, Australia og andre spesifiserte land). Pasientene måtte ha utført lymfeknutedisseksjon, og hvis indisert, strålebehandling innen 13 uker før behandlingsstart. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller mukosalt eller okulært melanom ble ekskludert. Pasienter som tidligere hadde fått annen behandling for melanom enn kirurgi eller interferon for tykke primærmelanomer uten påvist lymfeknuteinvolvering ble ekskludert. De 2 første årene fikk pasientene bildediagnostikk hver 12. uke etter første dose med pembrolizumab, deretter hver 6. måned fra år 3 til 5, og deretter årlig.

Blant de 1019 pasientene var baselinekarakteristikkene: median alder 54 år (25 % var 65 år eller eldre), 62 % menn og ECOG PS 0 (94 %) og 1 (6 %). Seksten prosent (16 %) hadde stadium IIIA, 46 % stadium IIIB, 18 % stadium IIIC (1-3 positive lymfeknuter) og 20 % stadium IIIC (≥ 4 positive

lymfeknuter), 50 % var BRAF V600-mutasjonspositive og 44 % var BRAF villtype. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt ved IHC-analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistoff og 84 % av pasientene hadde PD-L1-positivt melanom (PD-L1-uttrykk i ≥ 1 % av tumor- og tumorassosierte immunceller relativt til alle levende tumorceller). Samme skåringsystem ble brukt for metastatisk melanom (MEL-skår).

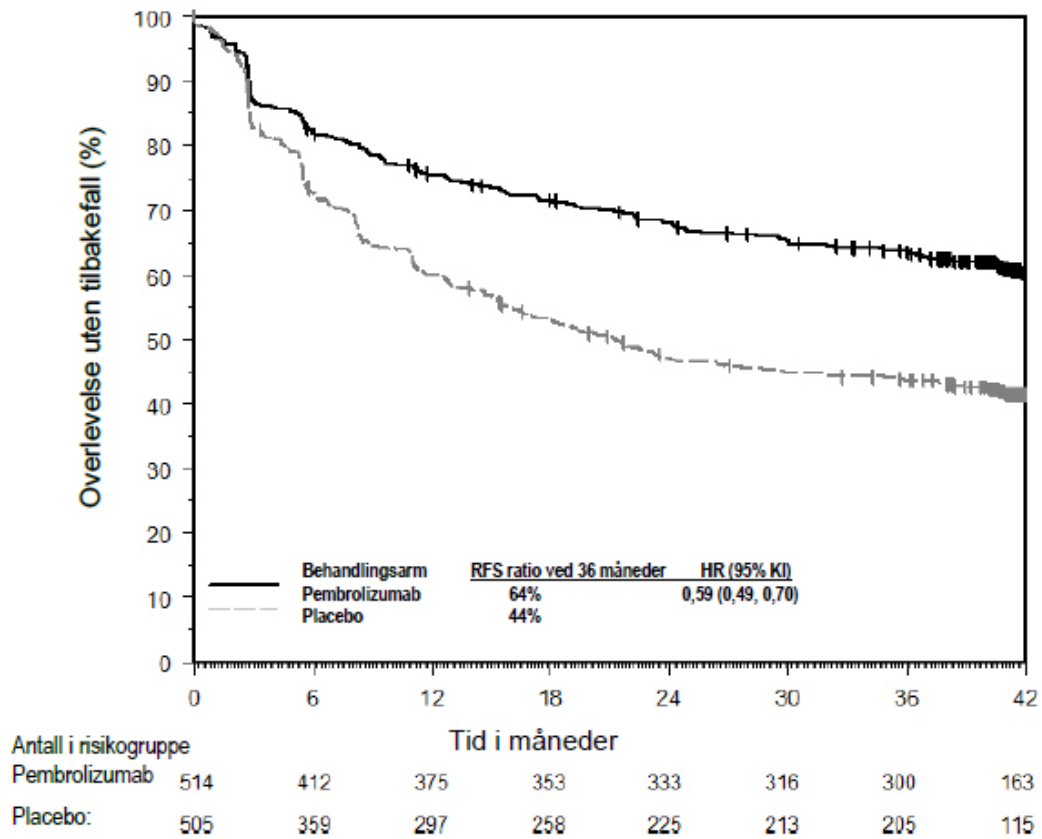
De primære effektmålene var overlevelse uten tilbakefall (RFS) vurdert av utprøver i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. RFS var definert som det som kom først av tiden mellom dato for randomisering og dato for første tilbakefall (lokalt, regionalt eller fjermetastase) eller død. De sekundære effektmålene var overlevelse uten fjermetastase (DMFS) og OS i hele populasjonen og i populasjonen med PD-L1-positive tumorer. OS ble formelt ikke vurdert på tidspunktet for analysene. Ved den pre-spesifiserte interimanalysen viste studien initielt en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,57; 98,4% KI 0,43, 0,74; p-verdi $< 0,0001$) for pasienter randomisert til pembrolizumab-armen sammenlignet med placebo. Oppdaterte effektmål med en median oppfølgingstid på 45,5 måneder er oppsummert i tabell 10 og i figurene 4 og 5.

Tabell 10: Effektrésultatér i KEYNOTE-054

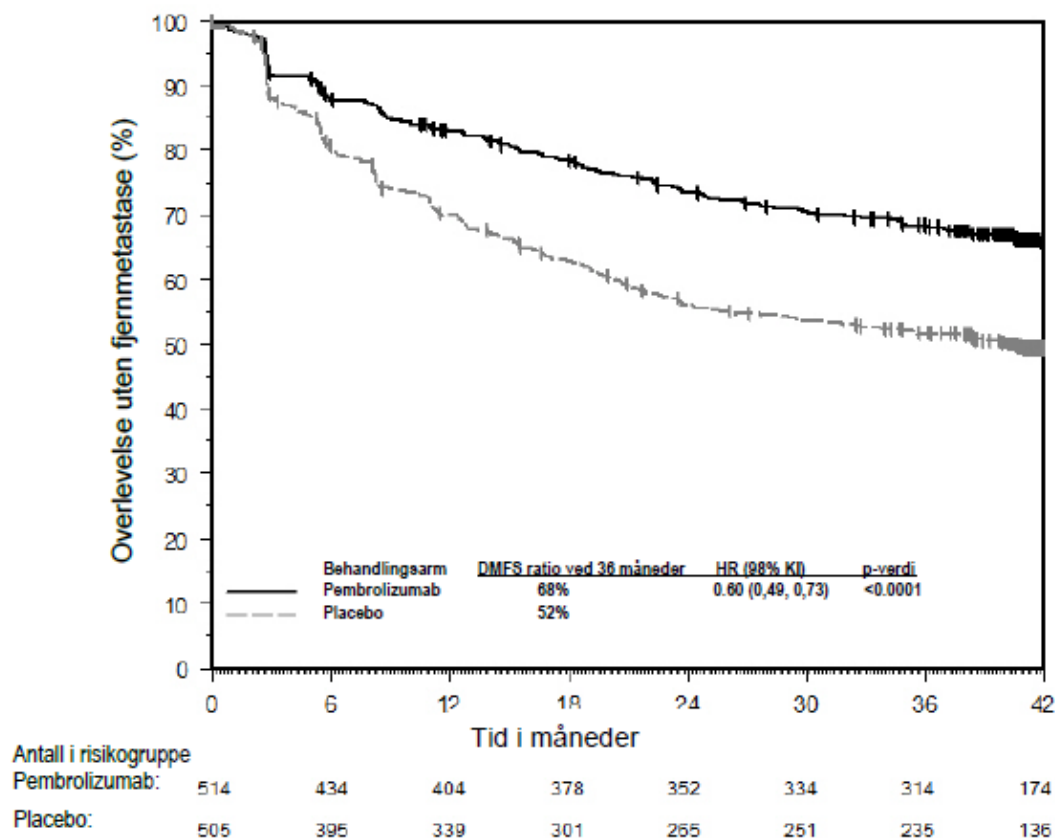
Endepunkt	KEYTRUDA 200 mg hver 3. uke n=514	Placebo n=505
RFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	203 (40 %)	288 (57 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	21,4 (16,3; 27,0)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	173 (34%)	245 (49%)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd	40,0 (27,7, Ikke nådd)
Hazardratio* (95 % KI)	0,60 (0,49, 0,73)	
p-verdi (stratifisert log-rank)	$< 0,0001$	

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten tilbakefall pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for overlevelse uten fjernmetastase pr. behandlingsarm i KEYNOTE-054 («intent to treat»-populasjon)



Fordelene med RFS og DMFS ble vist konsekvent på tvers av subgruppene, inkludert tumor PD-L1-uttrykk, BRAF-mutasjonsstatus og sykdomsstadium (ved bruk av AJCC 7. utgave). Disse resultatene var konsistente ved reklassifisering i en post-hoc analyse i henhold til gjeldende AJCC 8. utgave og stadiumsystem.

NSCLC

KEYNOTE-024: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-024, en åpen, kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk med $\geq 50\%$ TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=154) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=151, inkludert pemetreksed + karboplatin, pemetreksed + cisplatin, gemcitabin + cisplatin, gemcitabin + karboplatin eller paklitaxel + karboplatin. Pasienter med ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette utover sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og utprøver anså at pasienten fortsatt hadde klinisk effekt. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik, autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller pasienter som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter på kjemoterapi med uavhengig verifisert sykdomsprogresjon fikk muligheten til å bytte behandling («cross-over») og motta behandling med pembrolizumab.

Blant de 305 pasientene i KEYNOTE-024 var baselinekarakteristikkene: median alder 65 år (54 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 82 % hvite, 15 % asiatiske, og henholdsvis 35 % og 65 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (18 %) og ikke-plateepitel (82 %), M1 (99 %) og hjernemetastaser (9 %).

Det primære effektmålet var PFS, vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var OS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Tabell 11 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele «intent to treat» (ITT)-populasjonen. PFS- og ORR-resultatene er rapportert fra en interim-analyse med en median oppfølgingstid på 11 måneder. OS-resultatene er rapportert fra den avsluttende analysen med en median oppfølgingstid på 25 måneder.

Tabell 11: Effekresultater i KEYNOTE-024

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=154	Kjemoterapi n=151
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-verdi†	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-verdi†	0,002	
Median i måneder (95 % KI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Komplett respons %	4 %	1 %
Delvis respons %	41 %	27 %
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med varighet ≥ 6 måneder	88 %§	59 %¶

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

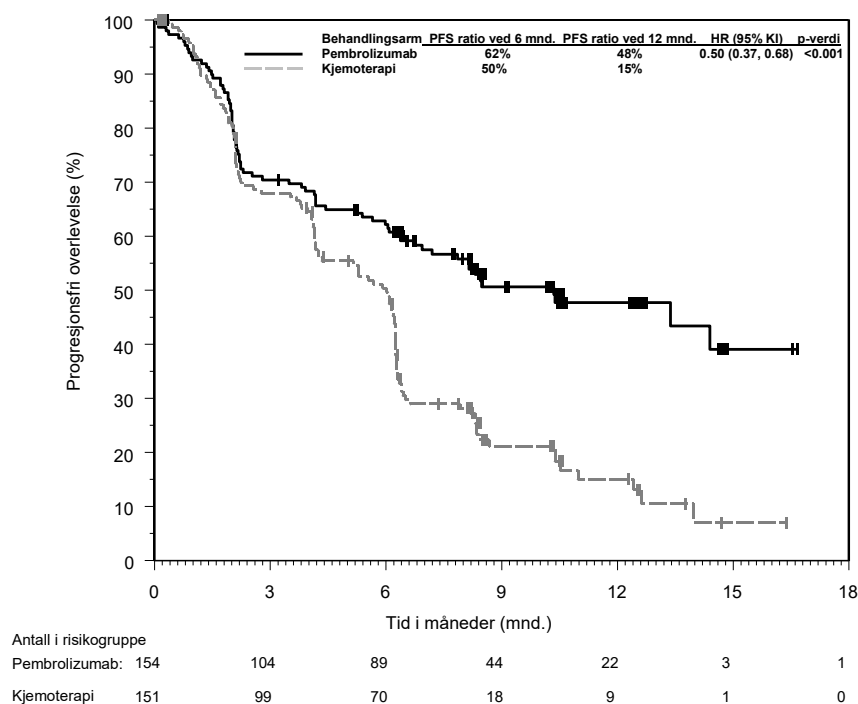
‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett- eller delvis respons

§ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 43 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

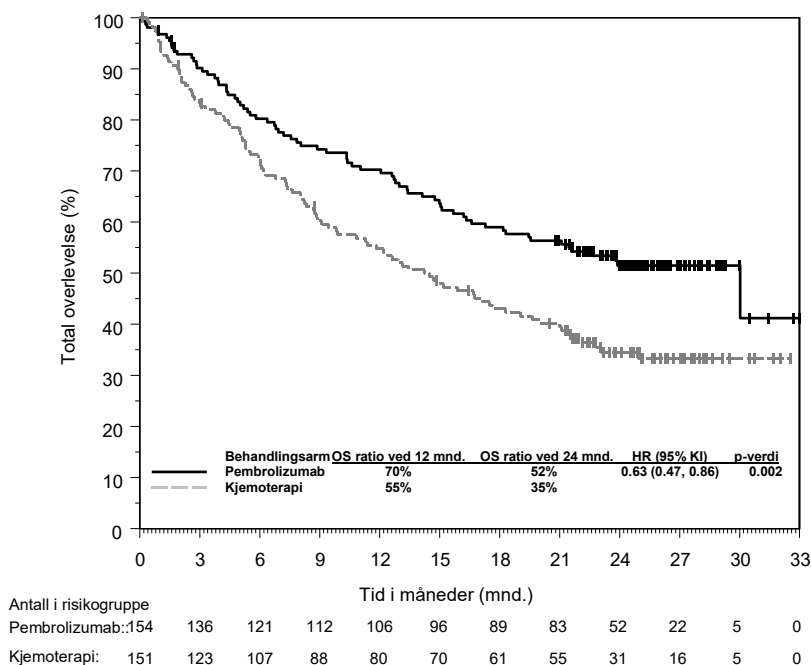
¶ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 16 pasienter med responser på 6 måneder eller lengre

NA = ikke tilgjengelig

Figur 6: Kaplan-Meier-urve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



Figur 7: Kaplan-Meier-urve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-024 («intent to treat»-populasjon)



I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi for et lite antall pasienter som aldri har røkt, men på grunn av så få pasienter kan det ikke trekkes en endelig konklusjon ut ifra disse dataene.

KEYNOTE-042: Kontrollert studie med behandlingsnaive NSCLC-pasienter

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble også undersøkt i KEYNOTE-042, en kontrollert multisenterstudie med behandling av tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Studieoppsettet tilsvarte det for KEYNOTE-024, med unntak av at pasientene hadde PD-L1-uttrykk med ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få pembrolizumab ved dosen 200 mg hver 3. uke (n=637) eller utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi (n=637, inkludert pemetreksed + karboplatin eller paklitaksel + karboplatin. Pasienter med ikke-plateepitel NSCLC kunne få pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.). Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke de første 45 ukene, og deretter hver 12. uke.

Blant de 1274 pasientene i KEYNOTE-042 hadde 599 (47 %) tumorer med PD-L1-uttrykk med ≥ 50 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 599 pasientene omfattet: median alder 63 år (45 % var 65 år eller eldre), 69 % menn, 63 % hvite, 32 % asiatiske, 17 % spanske eller latinske, og henholdsvis 31 % og 69 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristikkene var plateepitel (37 %) og ikke-plateepitel (63 %), stadium IIIA (0,8 %), stadium IIIB (9 %), stadium IV (90 %) og behandlede hjernemetastaser (6 %).

Det primære effektmålet var OS. De sekundære effektmålene var PFS og ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk $\text{TPS} \geq 1$ % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi (HR 0,82; 95 % KI 0,71; 0,93 ved siste analyse) og hos pasienter med tumor med PD-L1-uttrykk $\text{TPS} \geq 50$ % når pasientene var randomisert til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kjemoterapi. Tabell 12 oppsummerer effektmålene for populasjonen med $\text{TPS} \geq 50$ % ved siste analyse, gjennomført ved median oppfølging på 15,4 måneder. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med $\text{TPS} \geq 50$ % basert på siste analyse er vist i figur 8.

Tabell 12: Effektergebnater (PD-L1 TPS ≥ 50 %) i KEYNOTE-042

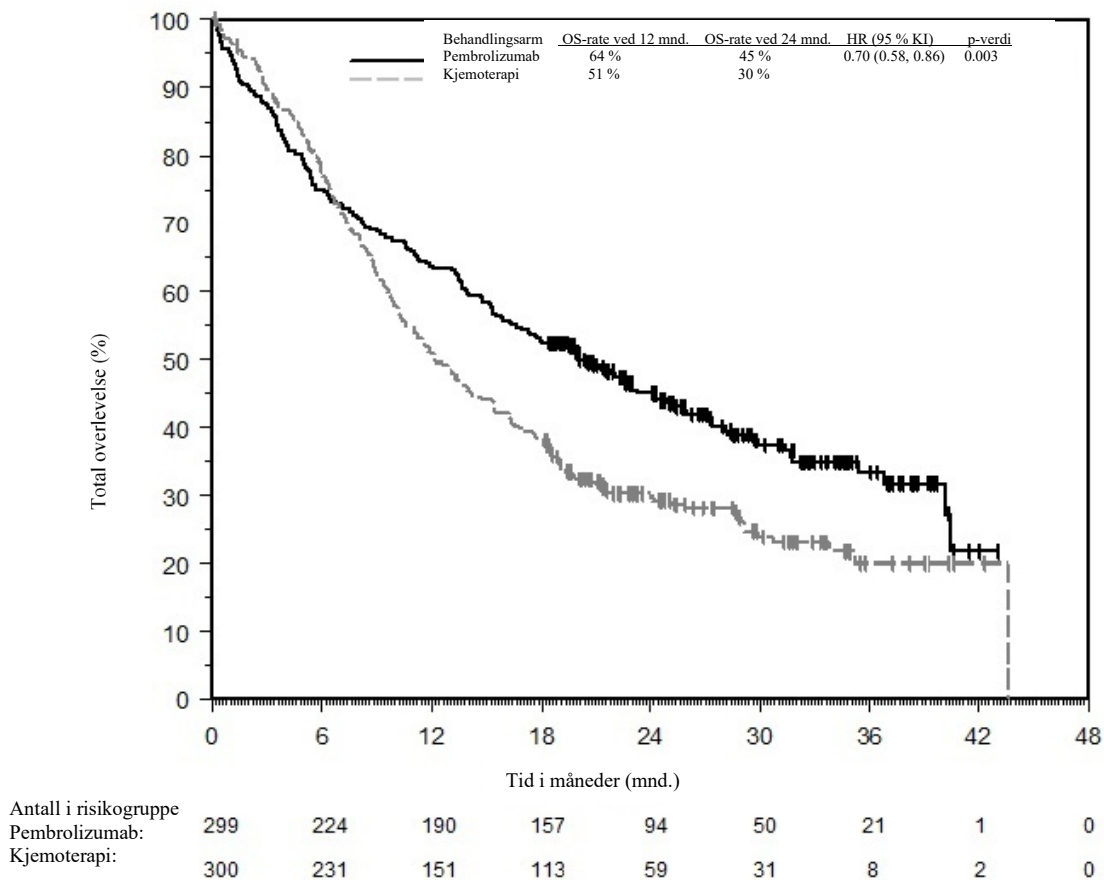
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=299	Kjemoterapi n=300
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-verdi†	0,0003	
Median i måneder (95 % KI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i måneder (95 % KI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Komplett respons %	1 %	0,3 %
Delvis respons %	38%	32%
Responsvarighet‡		
Median i måneder (variasjon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med varighet ≥ 18 måneder	57 %	34 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-042 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS \geq 50%, «intent to treat»-populasjon)



Resultatene fra en post-hoc eksplorativ subgruppeanalyse indikerte en trend i retning redusert overlevesfordel av pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Dette gjaldt både i løpet av de 4 første månedene og gjennom hele behandlingstiden hos pasienter som aldri har røkt. Som følge av den eksplorative tilnærmingen i denne subgruppeanalysen, kan man imidlertid ikke trekke noen definitive konklusjoner.

KEYNOTE-189: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive ikke-plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi ble undersøkt i KEYNOTE-189, en randomisert, aktivt kontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie. Hovedinklusionskriterier var metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk NSCLC og ingen EGFR- eller ALK-genomiske tumoravvik. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få ett av følgende regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=410)
- Placebo med pemetreksed 500 mg/m² og utprøvers valg av cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av placebo og pemetreksed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n=206)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon ved BICR eller utover seponering av

pemetreksed, dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering. For pasienter som fullførte 24 måneders behandling eller som hadde komplett respons, kunne behandling med pembrolizumab gjenopptas ved sykdomsprogresjon og administreres i opptil ytterligere 1 år. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 6 og uke 12, og deretter hver 9. uke. Pasienter som fikk placebo pluss kjemoterapi, som opplevde uavhengig bekreftet sykdomsprogresjon, ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi.

Blant de 616 pasientene i KEYNOTE-189 var baselinekarakteristikkene: median alder 64 år (49 % 65 år eller eldre), 59 % menn, 94 % hvite og 3 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 56 % med ECOG funksjonstilstand på 0 eller 1, 31 % PD-L1-negative (TPS < 1 %) og 18 % med behandlede eller ubehandlede hjernemetastaser ved baseline.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 13 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 9 og 10 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 18,8 måneder.

Tabell 13: Effektrésultater i KEYNOTE-189

Endepunkt	Pembrolizumab + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=410	Placebo + pemetreksed + platinabasert kjemoterapi n=206
OS*		
Antall (%) pasienter med hendelser	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-verdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95 % KI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Komplett respons %	1,2 %	0,5 %
Delvis respons %	47 %	19 %
p-verdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med varighet ≥ 12 måneder [#]	53 %	27 %

* Totalt 113 pasienter (57 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen krysset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

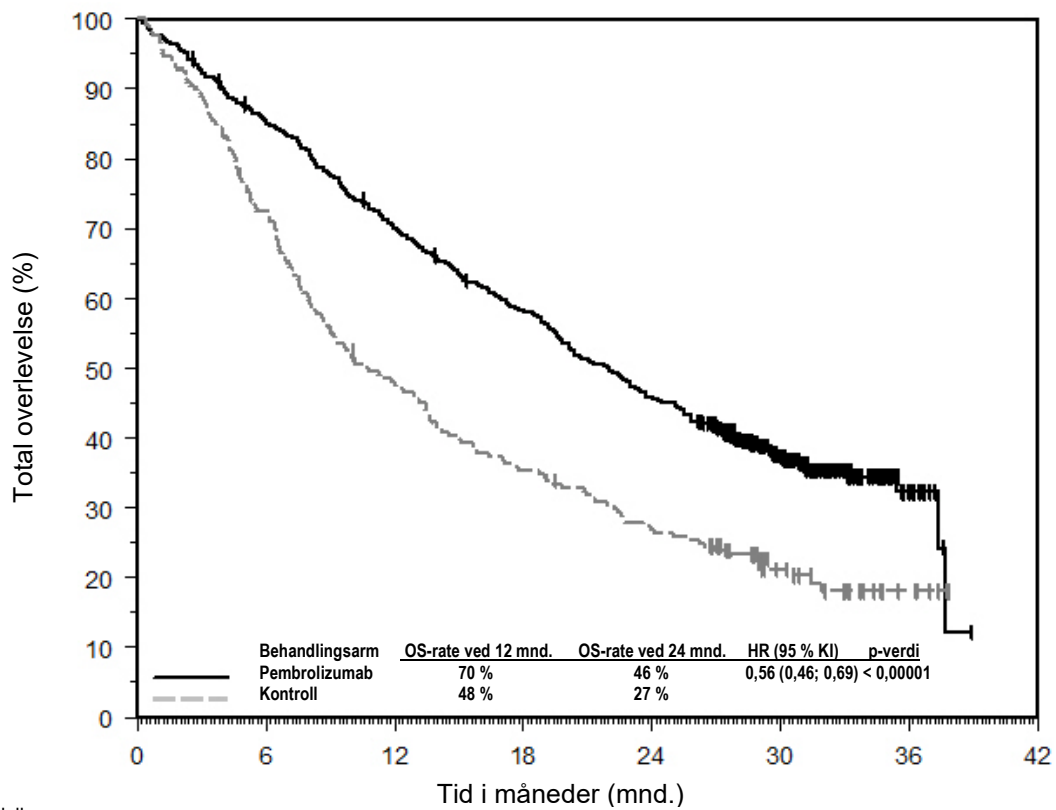
[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter PD-L1-status, platinabasert kjemoterapi og røykestatus

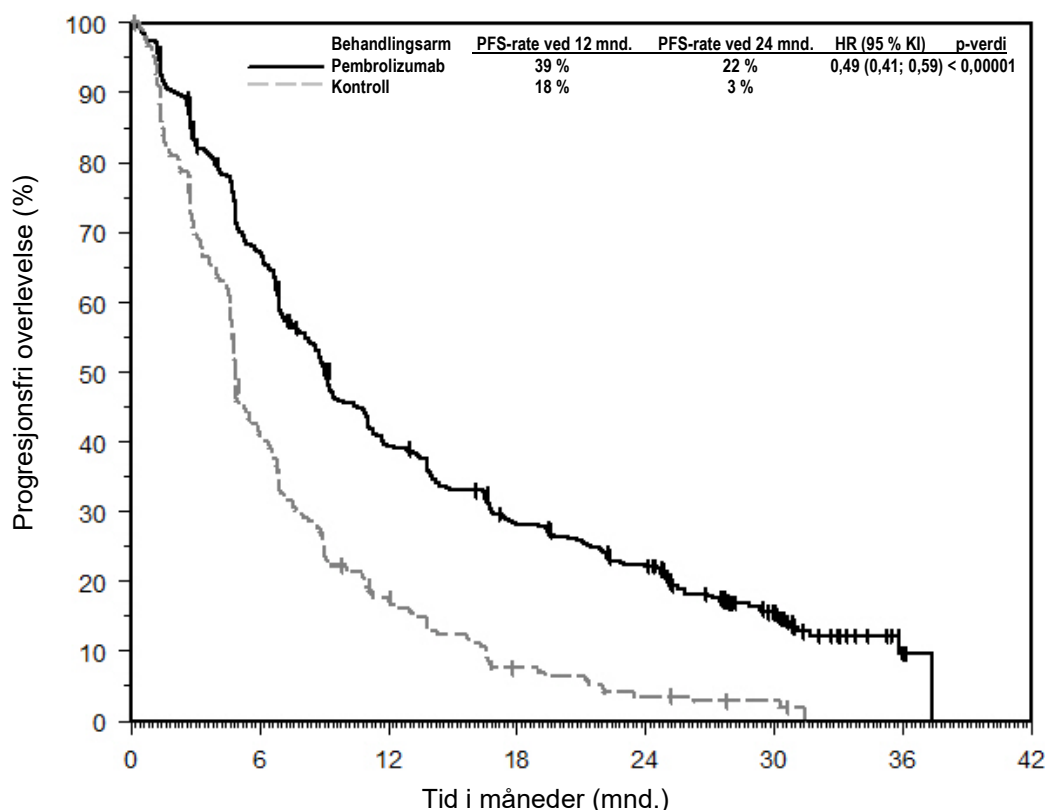
[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontroll:	206	149	98	72	55	25	5	0

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-189 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-189 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab kombinasjon: n=127 (31 %) vs. kjemoterapi: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab kombinasjon: n=128 (31 %) vs. kjemoterapi: n=58 (28 %)] eller ≥ 50 % [pembrolizumab kombinasjon: n=132 (32 %) vs. kjemoterapi: n=70 (34 %)] (se tabell 14).

Tabell 14: Effekteresultater etter PD-L1-ekspressjon i KEYNOTE-189*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjons-behandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 til 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Basert på endelig analyse

[†] Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 57 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-189-studien (35 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 22 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=1,54 [95 % KI 0,76; 3,14] for OS og HR=1,12 [95 % KI 0,56; 2,22] for PFS for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-407: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive plateepitel NSCLC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel ble undersøkt i KEYNOTE-407, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Hovedinklusionskriteriene var metastatisk plateepitel NSCLC, uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor, og ingen tidligere systemisk behandling mot metastatisk sykdom. Pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene kunne ikke inkluderes. Randomisering ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS < 1 % [negative] vs. TPS ≥ 1 %), utprøvers valg av paklitaxel eller nab-paklitaxel, og geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer via intravenøs infusjon:

- Pembrolizumab 200 mg og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, og paklitaxel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke. Pembrolizumab ble administrert før kjemoterapi på dag 1.
- Placebo og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser og paklitaxel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, etterfulgt av placebo 200 mg hver 3. uke.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon som bestemt av BICR, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og fikk klinisk nytte etter utprøvers vurdering.

Pasienter i placebo-armen ble tilbudt pembrolizumab som monoterapi ved sykdomsprogresjon.

Vurdering av tumorstatus ble utført hver 6. uke ut uke 18, og hver 9. uke ut uke 45 og deretter hver 12. uke.

Totalt 559 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 65 år (variasjon: 29 til 88), 55 % 65 år eller eldre, 81 % menn, 77 % hvite, ECOG funksjonstilstand på 0 (29 %) og 1 (71 %) og 8 % med behandlede hjernemetastaser ved baseline. Trettifem prosent (35 %) hadde tumor med PD-L1-uttrykk TPS < 1 % [negative], 19 % var øst-asiatiske og 60 % fikk paklitaxel.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Tabell 15 oppsummerer de viktigste effektmålene og figur 11 og 12 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på den endelige analysen med en median oppfølgingstid på 14,3 måneder.

Tabell 15: Effektresultater i KEYNOTE-407

Endepunkt	Pembrolizumab karboplatin paklitaksel/nab- palitaksel n=278	Placebo karboplatin paklitaksel/nab- paklitaksel n=281
OS*		
Antall hendelser (%)	168 (60 %)	197 (70 %)
Median i måneder (95 % KI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-verdi [‡]	0,0006	
PFS		
Antall hendelser (%)	217 (78 %)	252 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-verdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR % (95 % KI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Komplett respons %	2,2 %	3,2 %
Delvis respons %	60 %	35 %
p-verdi [§]	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median varighet av respons i måneder (variasjon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med varighet ≥ 12 måneder [¶]	38 %	25 %

* Totalt 138 pasienter (51 %) som seponerte studiebehandlingen i placebo- pluss kjemoterapi-armen krysset over til å få pembrolizumab som monoterapi eller fikk en sjekkpunkthemmer som påfølgende behandling

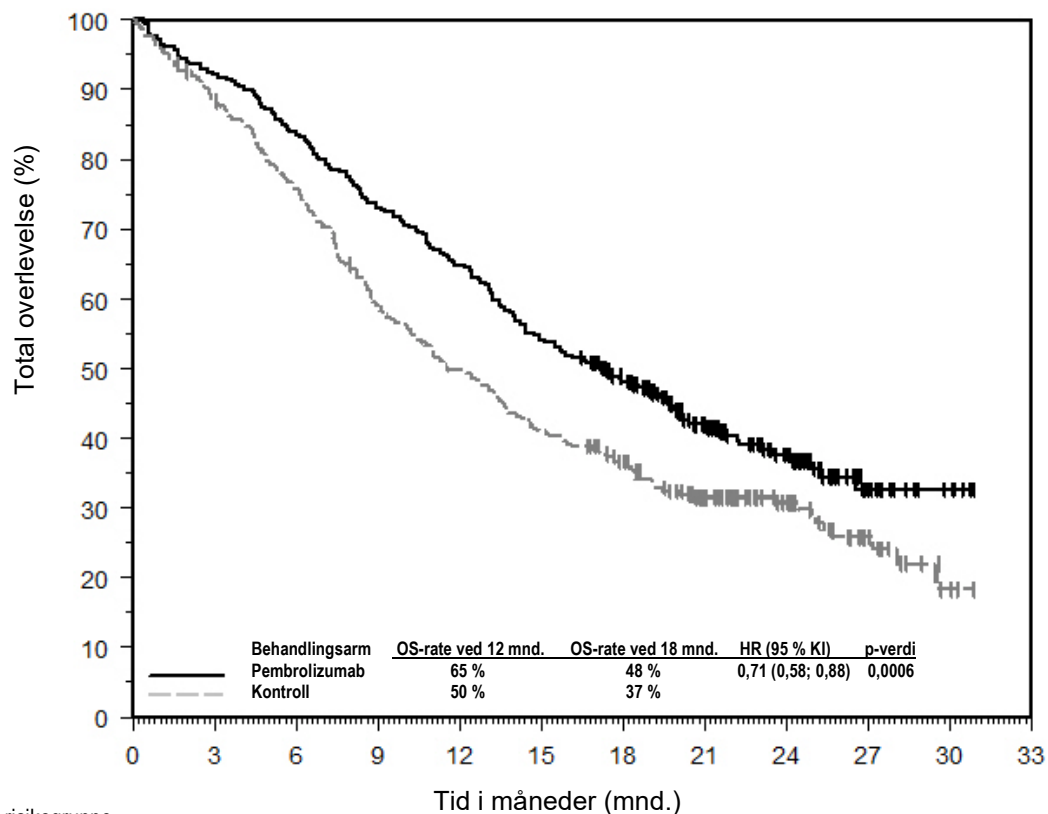
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Basert på Miettinen og Nurminens metode

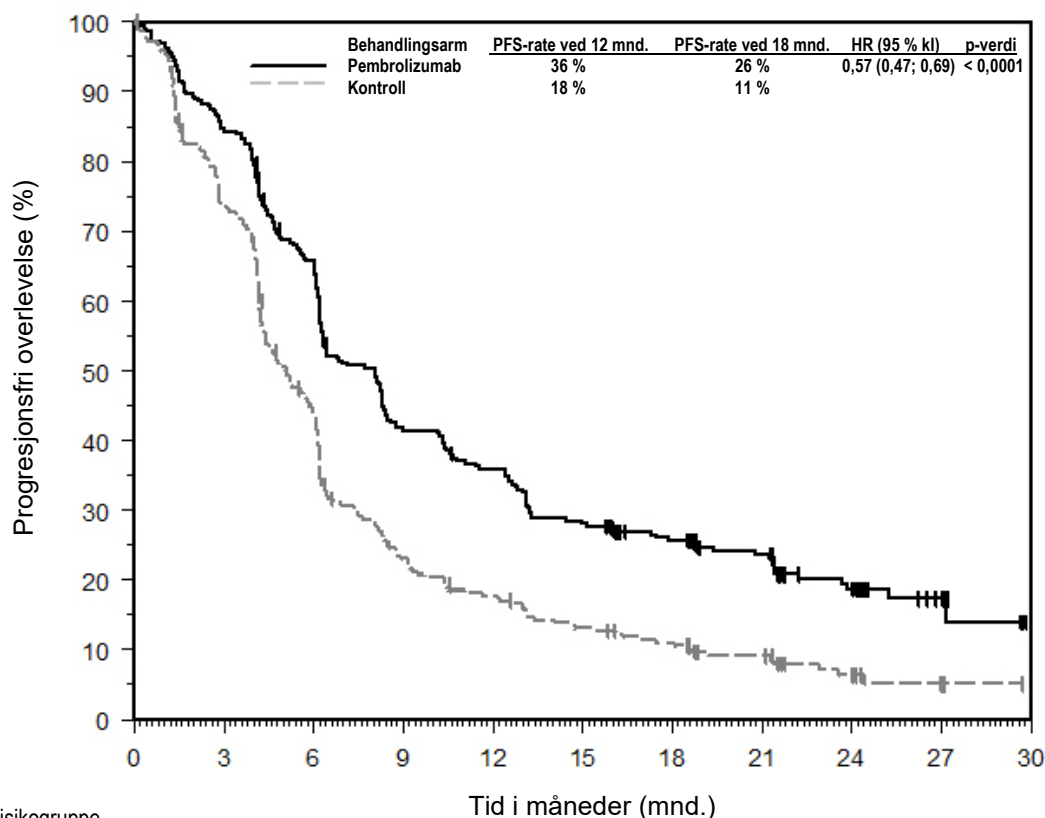
[¶] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe	Tid i måneder (mnd.)											
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i KEYNOTE-407



Antall i risikogruppe	Tid i måneder (mnd.)										
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Det ble utført en analyse i KEYNOTE-407 av pasienter som hadde PD-L1 TPS < 1 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=95 (34 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=99 (35 %)], TPS 1 % til 49 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=103 (37 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=104 (37 %)] eller TPS ≥ 50 % [armen pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=73 (26 %) vs. armen placebo pluss kjemoterapi: n=73 (26 %)] (se tabell 16).

Tabell 16: Effekteresultater etter PD-L1-ekspressjon i KEYNOTE-407*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinasjonsbehandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjonsbehandling	Kjemoterapi	Pembrolizumab kombinasjonsbehandling	Kjemoterapi
	TPS < 1 %		TPS 1 to 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard-ratio [†] (95 % KI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Basert på endelig analyse

[†] Hazardratio (pembrolizumab kombinasjonsbehandling sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Ved endelig analyse var totalt 65 NSCLC-pasienter i alderen ≥ 75 år inkludert i KEYNOTE-407-studien (34 i gruppen med pembrolizumab kombinasjon og 31 i kontrollgruppen). Det ble rapportert en HR=0,81 [95 % KI 0,43; 1,55] for OS, en HR=0,61 [95 % KI 0,34; 1,09] for PFS og en ORR på 62 % og 45 % for pembrolizumab som kombinasjon sammenlignet med kjemoterapi i denne studieundergruppen. Data vedrørende effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er begrenset i denne pasientpopulasjonen.

KEYNOTE-010: Kontrollert studie med NSCLC-pasienter tidligere behandlet med kjemoterapi

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab ved behandling av avansert NSCLC ble undersøkt i KEYNOTE-010, en åpen, kontrollert multisenterstudie hos pasienter tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi. Pasientene hadde PD-L1-uttrykk på ≥ 1 % TPS basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pasienter med EGFR-aktivert mutasjon eller ALK-translokasjon hadde også sykdomsprogresjon ved godkjent behandling for disse mutasjonene før de ble behandlet med pembrolizumab. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få pembrolizumab ved dosene 2 (n=344) eller 10 mg/kg kroppsvekt (n=346) hver 3. uke eller docetaxel ved dosen 75 mg/m² hver 3. uke (n=343) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som hadde fått thorax røntgenstråling på mer enn 30 Gy i løpet av de siste 26 ukene. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Baselinekarakteristikken for denne populasjonen inkluderte: median alder 63 år (42 % var 65 år eller eldre), 61 % menn, 72 % hvite, 21 % asiatiske, og henholdsvis 34 % og 66 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Sykdomskarakteristika var plateepitel (21 %) og ikke-plateepitel (70 %), stadium IIIA (2 %), stadium IIIB (7 %), stadium IV (91 %), stabile hjernemetastaser (15 %) og tilfeller av mutasjon var EGFR (8 %) eller ALK (1 %). Tidligere behandling inkluderte platinabasert dublett kjemoterapiregime (100 %), der pasienter fikk en (69 %), eller to eller flere (29 %) tidligere behandlinger.

De primære effektmålene var OS og PFS, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. De sekundære effektmålene var ORR og responsvarighet. Tabell 17 oppsummerer de viktigste effektmålene for hele populasjonen (TPS ≥ 1 %) og for pasientene med TPS ≥ 50 %, og figur 13 viser Kaplan-Meier-kurven for OS (TPS ≥ 1 %), basert på en avsluttende analyse med median oppfølgingstid på 42,6 måneder.

Tabell 17: Respons på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke hos tidligere behandlede pasienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke
TPS ≥ 1 %			
Antall pasienter	344	346	343
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-verdi [†]	0,00128	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Antall (%) pasienter med hendelser	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-verdi [†]	0,065	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95 % KI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Komplett respons %	2 %	3 %	0 %
Delvis respons %	18 %	18 %	9 %
Responsvarighet^{‡,§}			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% pågående [¶]	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Antall pasienter	139	151	152
OS			
Antall (%) pasienter med hendelser	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-verdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Antall (%) pasienter med hendelser	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-verdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95 % KI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95 % KI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Komplett respons %	4 %	4 %	0 %
Delvis respons %	27 %	28 %	9 %
Responsvarighet^{‡,§}			
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% pågående [¶]	55 %	47 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med docetaxel) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

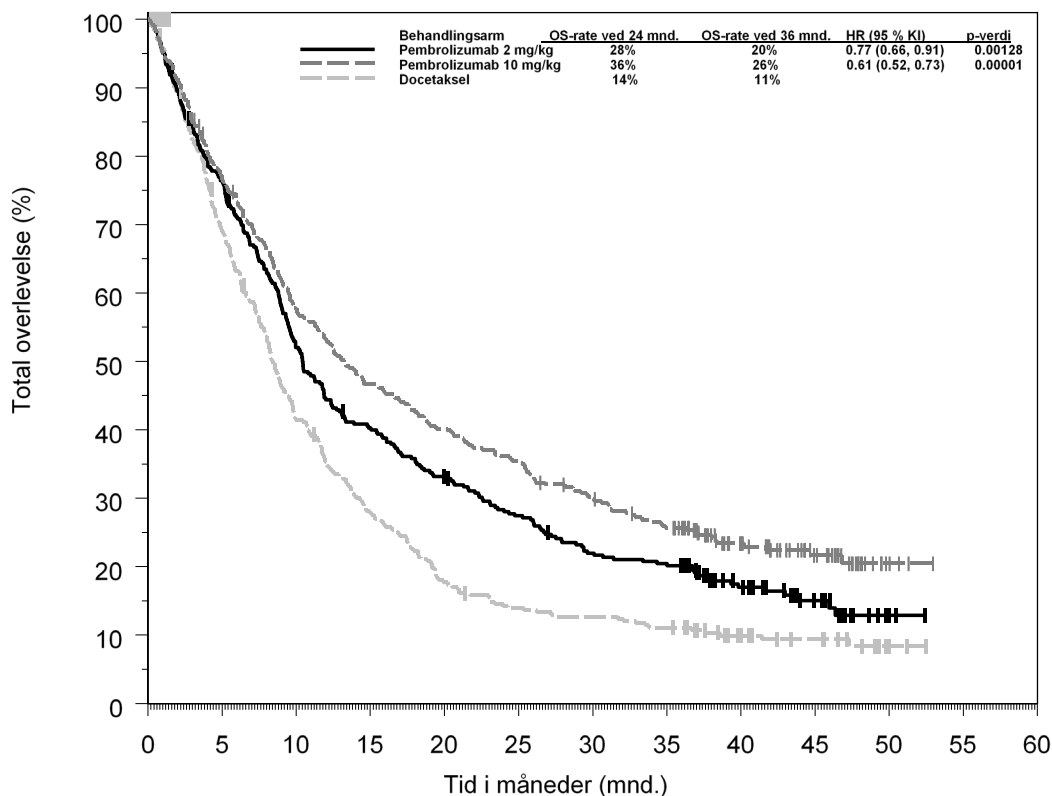
[†] Basert på stratifisert log-rank test

[‡] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[§] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[¶] Pågående respons inkluderer alle respondere som ved analysetidspunktet var i live, progresjonsfrie, ikke initiert behandling med nye kreftlegemidler og ikke blitt definert som utilgjengelige for oppfølging.

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-010 (pasienter med PD-L1-uttrykk TPS \geq 1 %, «intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe

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

Effektresultatene var tilsvarende for behandlingsarmene pembrolizumab 2 mg/kg kroppsvekt og 10 mg/kg kroppsvekt. Effektresultatene for OS var konsistente uavhengig av alder på tumorprøven (ny vs. arkivert) basert på sammenligning mellom gruppene.

I en subgruppeanalyse ble det observert en redusert overlevelsesfordel av pembrolizumab sammenlignet med docetaxel for pasienter som aldri har røkt eller pasienter med tumor med EGFR-aktiverte mutasjoner som har fått minst en platinabasert kjemoterapi og en tyrosinkinasehemmer. På grunn av det lave antall pasienter kan det imidlertid ikke trekkes en definitiv konklusjon fra disse dataene.

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab hos pasienter med tumorer som ikke uttrykker PD-L1 har ikke blitt fastslått.

Klassisk Hodgkins lymfom

KEYNOTE-204: Kontrollert studie hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-204, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie utført hos 304 pasienter med residiverende eller refraktær cHL. Pasienter med aktiv, ikke-infeksiøs pneumonitt, en allogene HSCT innenfor de siste 5 år (eller > 5 år, men med symptomer på GVHD), aktiv autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller en aktiv infeksjon som krevde systemisk behandling, var ikke aktuelle for studien. Randomisering ble stratifisert ut ifra tidligere ASCT (ja vs. nei.) og sykdomsstatus etter førstelinjebehandling (primær refraktær vs. residiverende mindre enn 12 måneder etter fullført behandling vs. residiverende

12 måneder eller mer etter fullført behandling). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke
- Brentuksimabvedotin (BV) 1,8 mg/kg kroppsvikt intravenøst hver 3. uke.

Pasientene fikk pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Begrensede data er for tiden tilgjengelig på responsvarighet etter seponering av pembrolizumab ved syklus 35. Respons ble vurdert hver 12. uke med første planlagte vurdering etter baseline ved uke 12.

Blant de 304 pasientene i KEYNOTE-204, er det en undergruppe bestående av 112 pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert og en undergruppe med 137 pasienter som mislyktes med 2 eller flere tidligere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT på tidspunktet for inkludering. Baselinekarakteristikkene for disse 249 pasientene var: median alder 34 år (11 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 80 % hvite, 7 % asiatiske og henholdsvis 58 % og 41 % med EOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Omtrent 30 % var refraktære til førstelinjekjemoterapi og ~45 % hadde tidligere mottatt ASCT. Nodulær sklerose var den mest representerte histologiske cHL-undergruppen (~81 %) og «bulky disease», B-symptomer og benmargsinvolvering ble uttrykt hos henholdsvis ca. 21 %, 28 % og 4 % av pasientene.

Det primære effektmålet var PFS og det sekundære effektmålet var ORR. Begge ble vurdert ved BICR i henhold til 2007 reviderte International Working Group (IWG)-kriterier. Det andre primære effektmålet, OS, ble ikke formelt vurdert på tidspunktet for analysen. Median oppfølgingstid for 151 pasienter behandlet med pembrolizumab var 24,9 måneder (varierte fra 1,8 til 42,0 måneder) i ITT-populasjonen. Den initiale analysen resulterte i en HR for PFS på 0,65 (95 % KI: 0,48; 0,88) med en ensidig p-verdi på 0,0027. ORR var 66 % for pembrolizumab sammenlignet med 54 % for standardbehandling med en p-verdi på 0,0225. Tabell 18 oppsummerer effektresultatene i undergruppen. Effektresultatene i denne undergruppen var konsistent med ITT-populasjonen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for denne undergruppen er vist i figur 14.

Tabell 18: Effektresultater hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før de ble inkludert eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204

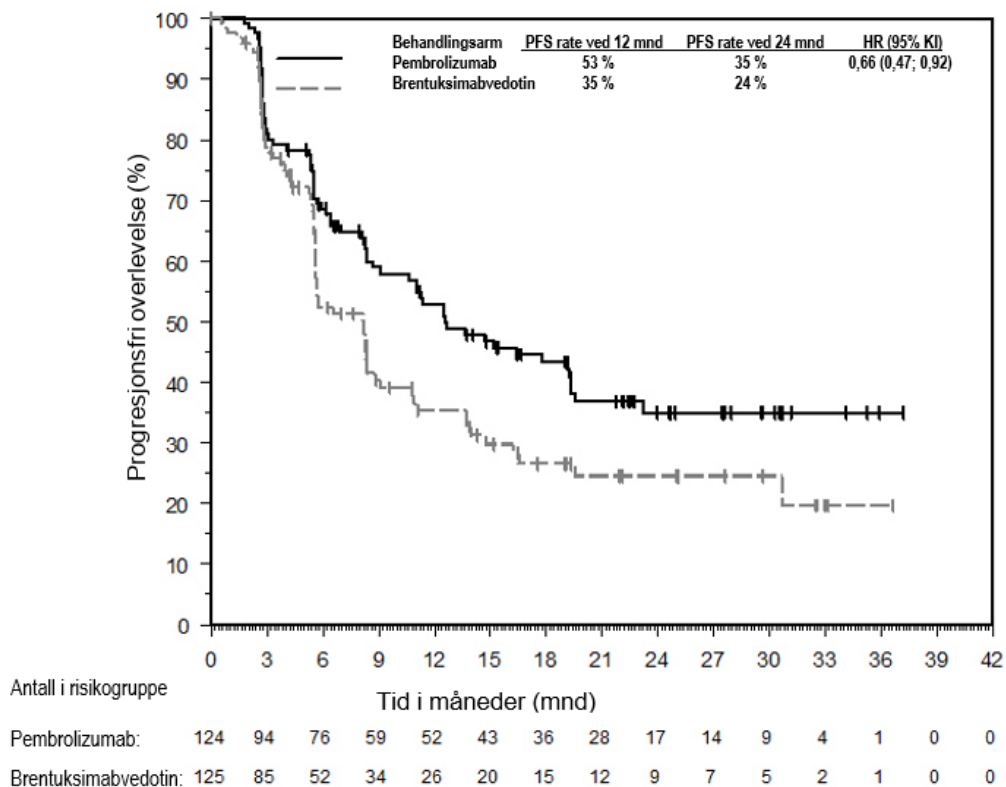
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=124	Brentuksimab- vedotin 1,8 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke n=125
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR [‡] % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett respons	27 %	22 %
Delvis respons	39 %	33 %
Stabil sykdom	12 %	23 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

‡ Basert på pasienter med best totalrespons som enten komplett eller delvis respons

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm hos cHL-pasienter som mislyktes med en transplantasjon før inkludering eller som mislyktes med 2 eller flere behandlinger og som ikke var aktuelle for ASCT i KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Åpne studier med pasienter med residiverende eller refraktært cHL

Effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, to åpne multisenterstudier med behandling av 241 pasienter med cHL. Disse studiene inkluderte pasienter som opplevde behandlingssvikt med ASCT og BV, ikke var aktuelle for ASCT fordi de ikke oppnådde komplett eller delvis remisjon med lindrende kjemoterapi og fikk behandlingssvikt med BV, eller fikk behandlingssvikt med ASCT og mottok ikke BV. Fem studiedeltagere var ikke aktuelle for ASCT på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt med lindrende kjemoterapi. Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk. Pasienter med aktiv ikke-infeksiøs pneumonitt, allogen transplantasjon i løpet av de siste 5 årene (eller > 5 år, men med GVHD), aktiv autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, var ikke aktuelle for noen av studiene. Pasientene fikk 200 mg pembrolizumab hver 3. uke (n=210, KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke (n=31, KEYNOTE-013) inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon.

Blant pasientene i KEYNOTE-087 var baselinekarakteristikkene: median alder 35 år (9 % var 65 år eller eldre), 54 % menn, 88 % hvite, og henholdsvis 49 % og 51 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 4 (varierte fra 1 til 12). 81 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 34 % som var refraktære til førstelinjebehandling. 61 % av pasientene hadde fått ASCT, 38 % var ikke aktuelle for transplantasjon, 17 % hadde ikke brukt brentuksimab vedotin tidligere og 37 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 81 % nodulær sklerose, 11 % blandet cellularitet, 4 % lymfocytt-rik og 2 % lymfocytt-fattig.

Blant pasientene i KEYNOTE-013 var baselinekarakteristikkene: median alder 32 år (7 % var 65 år eller eldre), 58 % menn, 94 % hvite, og henholdsvis 45 % og 55 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1. Median antall tidligere behandlingslinjer gitt for behandling av cHL var 5 (varierte fra 2 til 15). 84 % var refraktære til minst en tidligere behandling, inkludert 35 % som var refraktære til

førstelinjebehandling. 74 % av pasientene hadde fått ASCT, 26 % var ikke aktuelle for transplantasjon og 45 % av pasientene hadde fått strålingsterapi. Sykdomsundergrupper var 97 % nodulær sklerose og 3 % blandet cellularitet.

De primære effektmålene (ORR og CRR) ble vurdert ved BICR ved bruk av IWG 2007-kriteriene. De sekundære effektmålene var responsvarighet, PFS og OS. Vurdering av respons i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013 ble utført henholdsvis hver 12. og 8. uke, med første planlagte post-baselinevurdering ved uke 12. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 19.

Tabell 19: Effekteresultater i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke n=31
Objektiv responsrate^c		
ORR % (95 % KI)	71 % (64,3; 77,0)	58 % (39,1; 75,5)
Komplett remisjon	28 %	19 %
Delvis remisjon	43 %	39 %
Responsvarighet^c		
Median i måneder (variasjon)	16,6 (0,0+; 39,1+) ^d	Ikke nådd (0,0+; 45,6+) ^e
% med varighet ≥ 6 måneder	74 % ^f	80 % ^g
% med varighet ≥ 12 måneder	59 % ^h	70 % ⁱ
Tid til respons		
Median i måneder (variasjon)	2,8 (2,1; 16,5) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Antall (%) pasienter med hendelser	133 (63 %)	19 (61 %)
Median i måneder (95 % KI)	13,6 (11,1; 16,7)	11,4 (4,9; 27,8)
9-måneders PFS-ratio	61 %	---
12-måneders PFS-ratio	52 %	48 %
24-måneders PFS-ratio	32 %	30 %
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	33 (16 %)	6 (19 %)
12-måneders OS-ratio	96 %	87 %
24-måneders OS-ratio	91 %	87 %
36-måneders OS-ratio	86 %	81 %

^a Median oppfølgingstid på 39,5 måneder

^b Median oppfølgingstid på 52,8 måneder

^c Vurdert ved bruk av BICR av IWG 2007-kriteriene ved PET CT-skan

^d Basert på pasienter (n=149) med respons ved uavhengig vurdering

^e Basert på pasienter (n=18) med respons ved uavhengig vurdering

^f Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 84 pasienter med respons på 6 måneder eller lengre

^g Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 9 pasienter med respons på 6 måneder eller lengre

^h Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 60 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

ⁱ Basert på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 7 pasienter med respons på 12 måneder eller lengre

Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter

Totalt ble 46 pasienter med cHL ≥ 65 år behandlet med pembrolizumab i studiene KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Data fra disse pasientene er for begrenset til å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende sikkerhet og effekt for denne populasjonen.

Urotelialt karsinom

KEYNOTE-045: Kontrollert studie hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-045, en åpen, randomisert (1:1), kontrollert multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos

pasienter med progredierende sykdom under eller etter platinabasert kjemoterapi. Pasienter måtte ha fått platinabasert regime i første linje mot lokalavansert/metastatisk sykdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling, med tilbakefall/progresjon ≤ 12 måneder etter fullført behandling. Pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=270) eller utprøvers valg av en av følgende kjemoterapiregimer gitt intravenøst hver 3. uke (n=272): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), docetaksel 75 mg/m² (n=84) eller vinflunin 320 mg/m² (n=87). Pasienter ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom, en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon, og pasienter med flere enn 2 tidligere behandlinger med systemisk kjemoterapi mot metastatisk urotelialt karsinom. Pasienter med ECOG PS (funksjonstilstand) 2 måtte ha en hemoglobinverdi ≥ 10 g/dl, kunne ikke ha levermetastaser og måtte ha fått den siste dosen av siste forutgående kjemoterapiregime ≥ 3 måneder før inkludering. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant de 542 randomiserte pasientene i KEYNOTE-045 var: median alder 66 år (variasjon: 26 til 88), 58 % 65 år eller eldre, 74 % menn, 72 % hvite og 23 % asiatiske, 56 % ECOG PS 1 og 1 % ECOG PS 2, 96 % M1-sykdom og 4 % M0-sykdom. Åttisyv prosent (87 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 34 % med levermetastaser. Åttiseks prosent (86 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 14 % hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene. Femten prosent (15 %) av pasientene hadde sykdomsprogresjon etter tidligere platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Tjueen prosent (21 %) hadde fått 2 tidligere systemiske regimer mot metastaser. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene var tidligere behandlet med cisplatin, 23 % med karboplatin og 1 % var behandlet med andre platinabaserte regimer.

De primære effektmålene var OS og PFS, som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var ORR (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1) og varighet av respons. Tabell 20 oppsummerer hovedeffektmålene for ITT-populasjonen ved den avsluttende analysen. Kaplan-Meier-kurven for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figur 15. Studien viste statistisk signifikante forbedringer i OS og ORR hos pasienter randomisert til pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom pembrolizumab og kjemoterapi med hensyn til PFS.

Tabell 20: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med kjemoterapi i KEYNOTE-045

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=270	Kjemoterapi n=272
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-verdi [†]	< 0,001	
Median i måneder (95 % KI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antall (%) pasienter med hendelser	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-verdi [†]	0,313	
Median i måneder (95 % KI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiv responsrate[‡]		
ORR % (95 % KI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-verdi [§]	< 0,001	
Komplett respons	9 %	3 %
Delvis respons	12 %	8 %
Stabil sykdom	17 %	34 %
Responsvarighet^{‡,¶}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antall (% [#]) pasienter med varighet \geq 6 måneder	46 (84 %)	8 (47 %)
Antall (% [#]) pasienter med varighet \geq 12 måneder	35 (68 %)	5 (35 %)

* Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[†] Basert på stratifisert log-ranktest

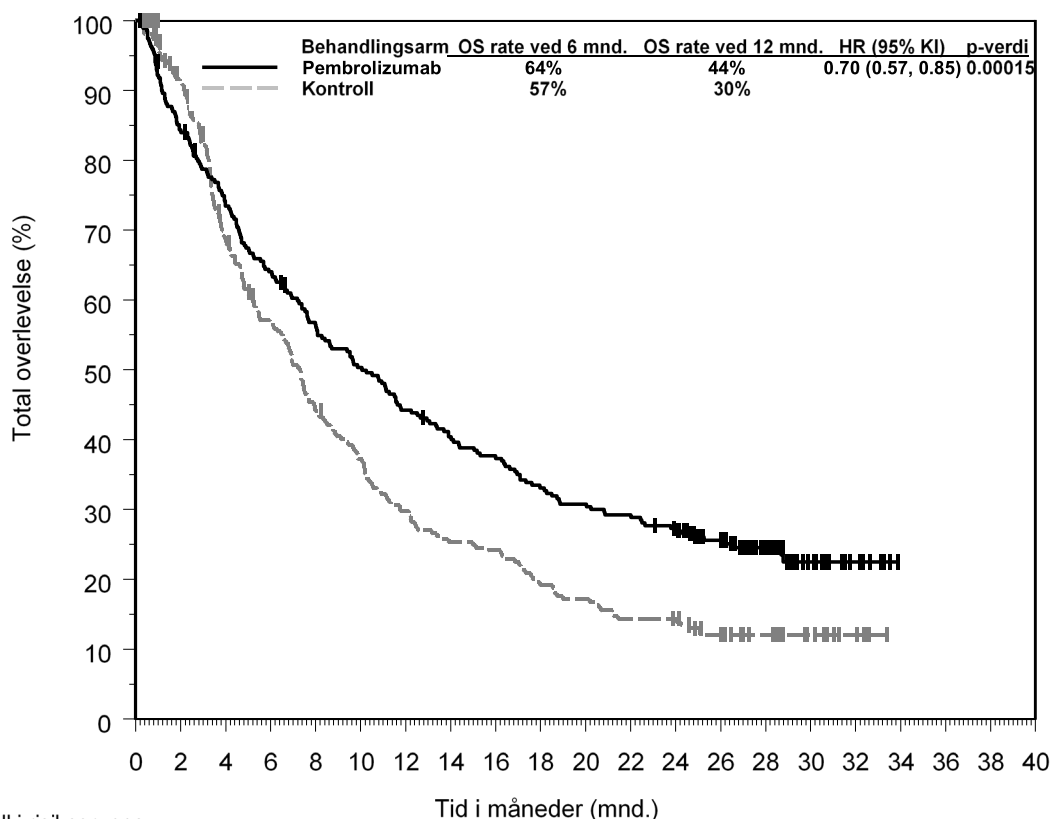
[‡] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[§] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[¶] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[#] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-045 («intent-to-treat»-populasjon)



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

En analyse ble utført i KEYNOTE-045 hos pasienter som hadde PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. kjemoterapi: n=176 (65 %)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. kjemoterapi: n=90 (33 %)] i både pembrolizumab- og kjemoterapibehandlingsarmene (se tabell 21).

Tabell 21: OS ved PD-L1-uttrykk

PD-L1-uttrykk	Pembrolizumab	Kjemoterapi	Hazardratio [†] (95 % KI)
	OS ved PD-L1-uttrykk		
	Antall (%) pasienter med hendelser *		
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Basert på avsluttende analyse

† Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

Pasientrapporterte utfall (PROs) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30. En forlenget tid til forverring i EORTC QLQ-C30 global helse-status/livskvalitet ble observert hos pasienter behandlet med pembrolizumab sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi (HR 0,70; 95 % KI 0,55-0,90). Over 15 uker med oppfølging hadde pasienter behandlet med pembrolizumab stabil global helse-status/livskvalitet, mens de som ble behandlet med utprøvers valg av kjemoterapi hadde en nedgang i global helse-status/livskvalitet. Disse resultatene bør tolkes i lys av det åpne studiedesignet og derfor tas med forbehold.

KEYNOTE-052: Åpen studie hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi

Sikkerheten og effekten til pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-052, en åpen multisenterstudie for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke kunne få cisplatinbasert kjemoterapi. Pasienter fikk pembrolizumab ved en dose på 200 mg hver 3. uke inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Pasienter uten sykdomsprogresjon kunne bli behandlet i opptil 24 måneder. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon. Vurdering av tumorstatus ble foretatt 9 uker etter den første dosen, deretter hver 6. uke gjennom det første året, deretter hver 12. uke.

Karakteristika ved baseline blant 370 pasienter med urotelialt karsinom som ikke kunne behandles med cisplatinbasert kjemoterapi var: median alder 74 år (82 % 65 år eller eldre), 77 % menn, 89 % hvite og 7 % asiatiske. Åttiåtte prosent (88 %) hadde M1-sykdom og 12 % hadde M0-sykdom. Åttifem prosent (85 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 21 % med levermetastaser. Årsaker til ikke å kunne inkluderes til behandling med cisplatin inkluderte: kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (50 %), ECOG PS (funksjonstilstand) 2 (32 %), ECOG PS 2 og kreatininclearance ved baseline på < 60 ml/min (9 %) og andre (hjertesvikt klasse III, perifer nevropati grad 2 eller høyere og nedsatt hørsel grad 2 eller høyere, 9 %). Nitti prosent (90 %) av pasientene var behandlingsnaive, og 10 % hadde tidligere fått adjuvant eller neoadjuvant platinabasert kjemoterapi. Åttien prosent (81 %) hadde en primær tumor i nedre del av urinveiene og 19 % av pasientene hadde en primær tumor i øvre del av urinveiene.

Det primære effektmålet var ORR som ble vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v. 1.1. Sekundære effektmål var responsvarighet, PFS og OS. Tabell 22 oppsummerer hovedeffektmålene for studiepopulasjonen ved den avsluttende analysen, basert på median oppfølging av alle pasienter i 11,4 måneder (variasjon 0,1; 41,2 måneder).

Tabell 22: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos pasienter med urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi i KEYNOTE-052

Endepunkt	n=370
Objektiv responsrate*	
ORR % (95 % KI)	29 % (24; 34)
Sykdomskontrollrate (DCR) [†]	47 %
Komplett respons	9 %
Delvis respons	20 %
Stabil sykdom	18 %
Responsvarighet	
Median i måneder (variasjon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med varighet ≥ 6 måneder	81 % [‡]
Tid til respons	
Median i måneder (variasjon)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i måneder (95 % KI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 måneders PFS-rate	33 %
12 måneders PFS-rate	22 %
OS*	
Median i måneder (95 % KI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 måneders OS-rate	67 %
12 måneders OS-rate	47 %

* Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

† Basert på beste respons av stabil sykdom eller bedre

‡ Basert på Kaplan-Meier-estimer, inkluderer 84 pasienter med respons på 6 måneder eller mer

En analyse ble utført i KEYNOTE-052 hos pasienter som hadde tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS < 10 (n=251, 68 %) eller ≥ 10 (n=110, 30 %) basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (se tabell 23).

Tabell 23: ORR og OS ved PD-L1-uttrykk

Endepunkt	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Objektiv responsrate*		
ORR %, (95 % KI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Median i måneder (95 % KI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 måneders OS-rate	41 %	61 %

* BICR ved bruk av RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er en åpen, randomisert, kontrollert klinisk fase 3-studie med pembrolizumab gitt sammen med- eller uten platinabasert kombinert kjemoterapi (f.eks. enten cisplatin eller karboplatin med gemcitabin) vs. kjemoterapi som førstelinjehandling hos pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Resultater fra KEYNOTE-361 for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi viste ingen statistisk signifikant forbedring i PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 % KI: 0,65, 0,93; p=0,0033), og OS (HR 0,86; 95 % KI: 0,72, 1,02; p=0,0407) vs. kjemoterapi gitt alene. Per predefinert hierarkisk testrekkefølge kunne ingen formelle tester av statistisk signifikans for pembrolizumab versus kjemoterapi utføres. De viktigste effektresultatene ved monoterapi av pembrolizumab hos pasienter hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av

kjemoterapi fremfor cisplatin, samsvarte med KEYNOTE-052-resultatene. Effekteresultatene hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 10 var like som for den totale populasjonen hvor karboplatin ble valgt som kjemoterapi. Se tabell 24 og figur 16 og 17.

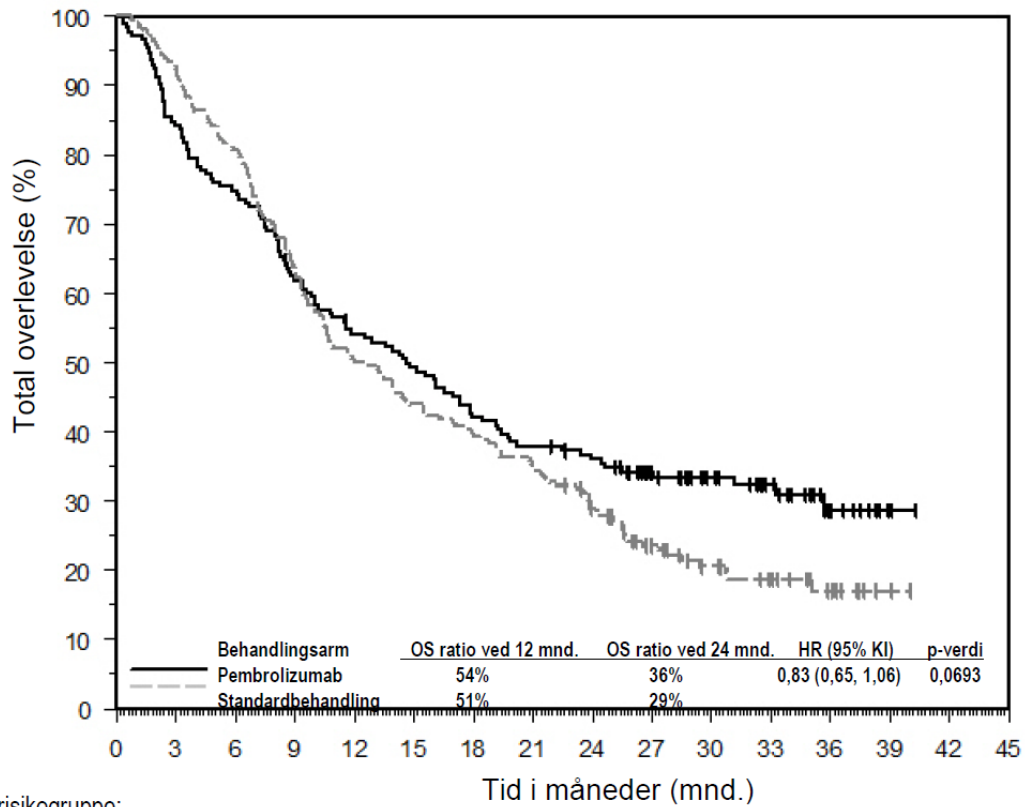
Tabell 24: Respons av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke eller kjemoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom hvor utprøver valgte karboplatin som et bedre valg av kjemoterapi fremfor cisplatin i KEYNOTE-361

Endepunkt	Pembrolizumab n=170	Kjemoterapi n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kjemoterapi CPS ≥ 10 n=89
Objektiv responsrate*				
ORR %, (95 % KI)	28 % (21,1, 35,0)	42 % (34,8, 49,1)	30 % (20,3, 40,7)	46 % (35,4, 57,0)
Komplett respons	10 %	11 %	12 %	18 %
Delvis respons	18 %	31 %	18 %	28 %
Responsvarighet*				
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (3,2+, 36,1+)	6,3 (1,8+, 33,8+)	Ikke nådd (4,2, 36,1+)	8,3 (2,1+, 33,8+)
% med variasjon ≥ 12 måneder [†]	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2, 5,5)	6,7 (6,2, 8,1)	3,9 (2,2, 6,8)	7,9 (6,1, 9,3)
12 måneders PFS- rate	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Median i måneder (95 % KI)	14,6 (10,2, 17,9)	12,3 (10,0, 15,5)	15,6 (8,6, 19,7)	13,5 (9,5, 21,0)
12 måneders OS-rate	54 %	51 %	57 %	54 %

* Vurdert av BICR ved bruk av RECIST 1.1

[†] Basert på Kaplan-Meier-estimer

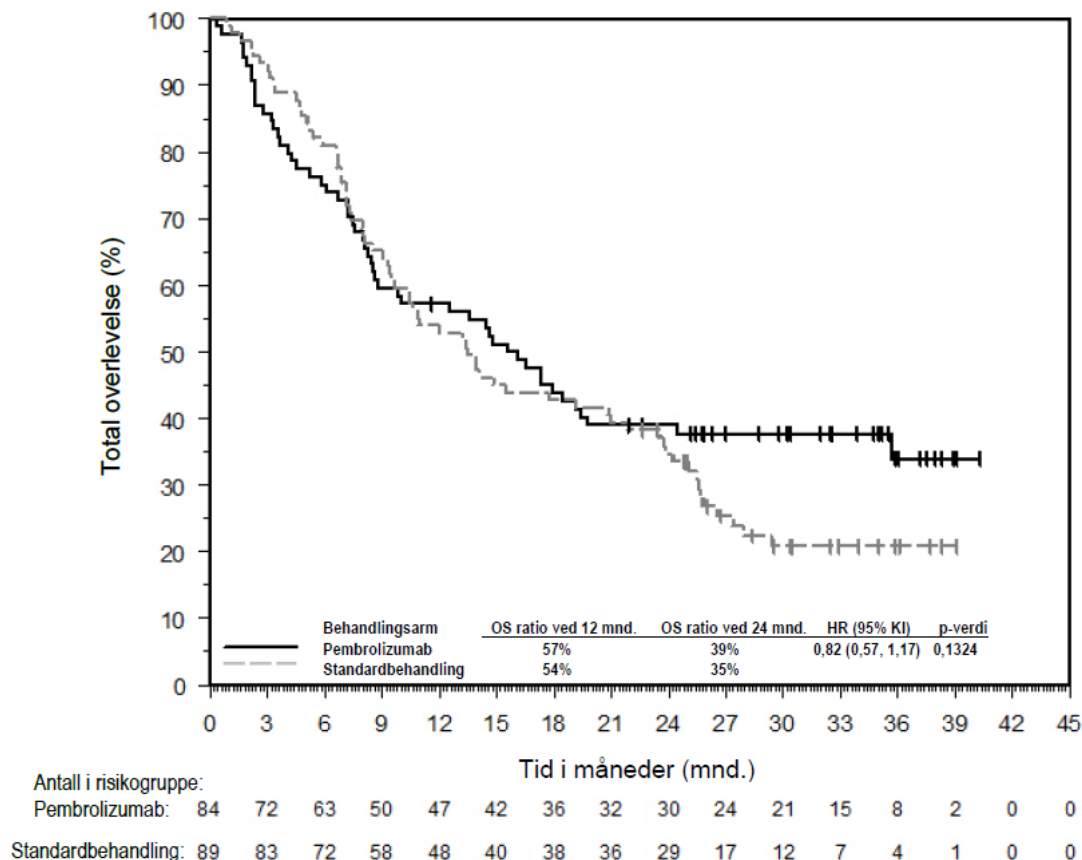
Figur 16: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 («intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Antall i risikogruppe:

Pembrolizumab:	170	143	127	104	90	82	70	63	58	45	34	24	11	2	0	0
Standardbehandling:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-361 (pasienter med PD-L1-uttrykk CPS ≥ 10 «intent to treat»-populasjon, valg av karboplatin)



Plateepitelkarsinom i hode og hals

KEYNOTE-048: Kontrollert studie med monoterapi og kombinasjonsterapi hos behandlingsnaive pasienter med tilbakevendende eller metastatisk HNSCC

Effekten av pembrolizumab ble vurdert i KEYNOTE-048, en åpen randomisert, aktivt-kontrollert multisenterstudie hos pasienter med histologisk bekreftet metastatisk eller tilbakevendende HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet. Pasientene hadde ikke tidligere fått systemisk behandling for tilbakevendende eller metastatisk sykdom og de ble vurdert å ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom med behov for systemisk behandling innen 2-år med behandling eller en medisinsk tilstand med behov for immunsuppresjon kunne ikke inkluderes i studien. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-uttrykk i tumor (TPS ≥ 50 % eller < 50 %), HPV-status (positiv eller negativ) og ECOG PS (0 vs. 1). Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av følgende behandlingsarmer:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke
- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)
- En bolusdose med cetuksimab 400 mg/m² og deretter 250 mg/m² en gang i uken, karboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uke eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uke og 5-FU 1000 mg/ m²/døgn i 4 påfølgende dager hver 3. uke (maksimum 6 sykluser med platina og 5-FU)

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST 1.1-definert sykdomsprogresjon bestemt av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder. Administrering av pembrolizumab var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert

av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved uke 9 og deretter hver 6. uke det første året, etterfulgt av hver 9. uke inntil måned 24.

Blant de 882 pasientene i KEYNOTE-048, hadde 754 (85 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 basert på PD-L1 IHC 22CR pharmDx™ Kit. Karakteristikkene til disse 754 pasientene ved baseline var: median alder 61 år (variasjon: 20 til 94), 36 % 65 år eller eldre, 82 % menn, 74 % hvite og 19 % asiatiske, 61 % med ECOG funksjonstilstand på 1 og 77 % tidligere/nåværende røykere. Sykdomskarakteristikk var: 21 % HPV-positive og 95 % hadde stadium IV-sykdom (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % og stadium IVc 69 %),

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS hos alle pasientene randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med standardbehandling (HR 0,72; 95 % KI 0,60-0,87), og hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 CPS ≥ 1 randomisert til pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med standardbehandling. Tabell 25 og 26 oppsummerer hovedeffektresultatene for pembrolizumab hos pasienter med tumor som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-048 ved den avsluttende analysen basert på en median oppfølging i 13 måneder for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og ved en median oppfølging i 11,5 måneder for pembrolizumab monoterapi. Kaplan-Meier-kurvene for OS basert på den avsluttende analysen er vist i figurene 18 og 19.

Tabell 25: Effekresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	177 (73 %)	213 (91 %)
Median i måneder (95 % KI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-verdi [‡]	0,00002	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	212 (88 %)	221 (94 %)
Median i måneder (95 % KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-verdi [‡]	0,03697	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Komplett respons	7 %	3 %
Delvis respons	30 %	33 %
p-verdi [¶]	0,4586	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med varighet ≥ 6 måneder	54 %	34 %

* Cetuximab, platina og 5-FU

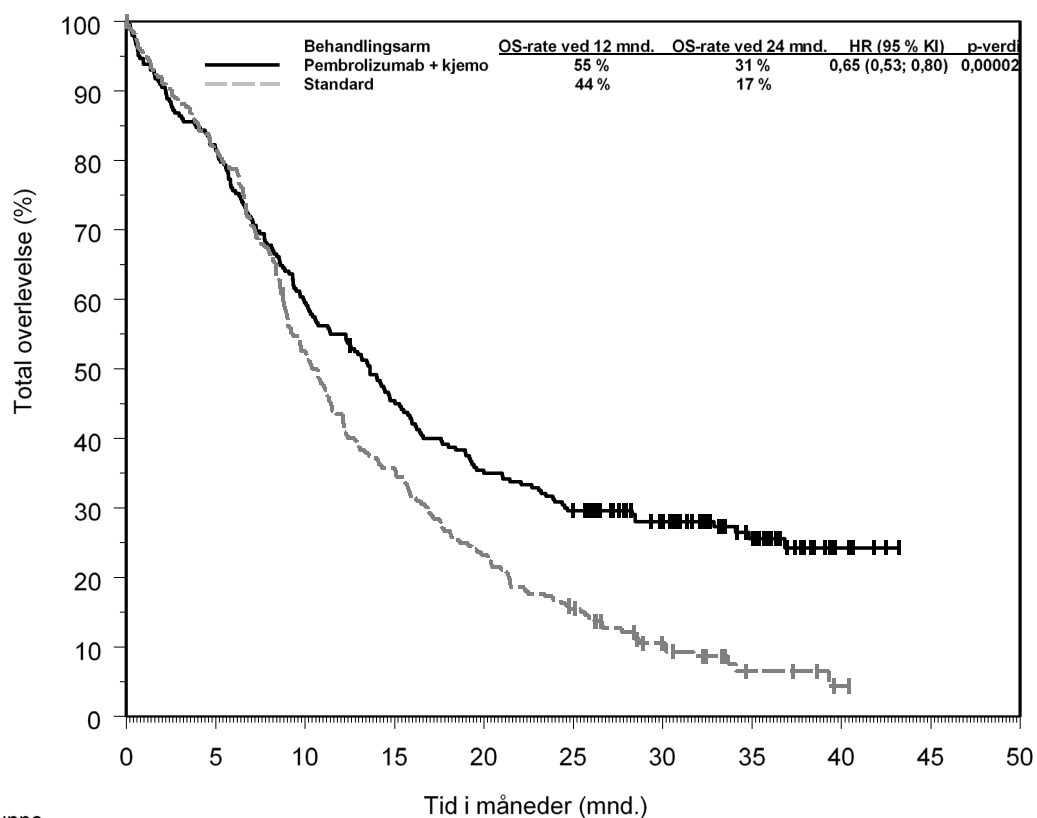
† Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

‡ Basert på stratifisert log-rank test

§ Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

¶ Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS \geq 1)



Antall i risikogruppe	Tid i måneder (mnd.)										
Pembrolizumab + kjemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabell 26: Effektresultater for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS \geq 1)

Endepunkt	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
OS		
Antall (%) pasienter med hendelse	197 (77 %)	229 (90 %)
Median i måneder (95 % KI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-verdi [‡]	0,00133	
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelse	228 (89 %)	237 (93 %)
Median i måneder (95 % KI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-verdi [‡]	0,89580	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95 % KI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Komplett respons	5 %	3 %
Delvis respons	14 %	32 %
p-verdi [¶]	10000	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med varighet \geq 6 måneder	81 %	36 %

* Cetuksimab, platina og 5-FU

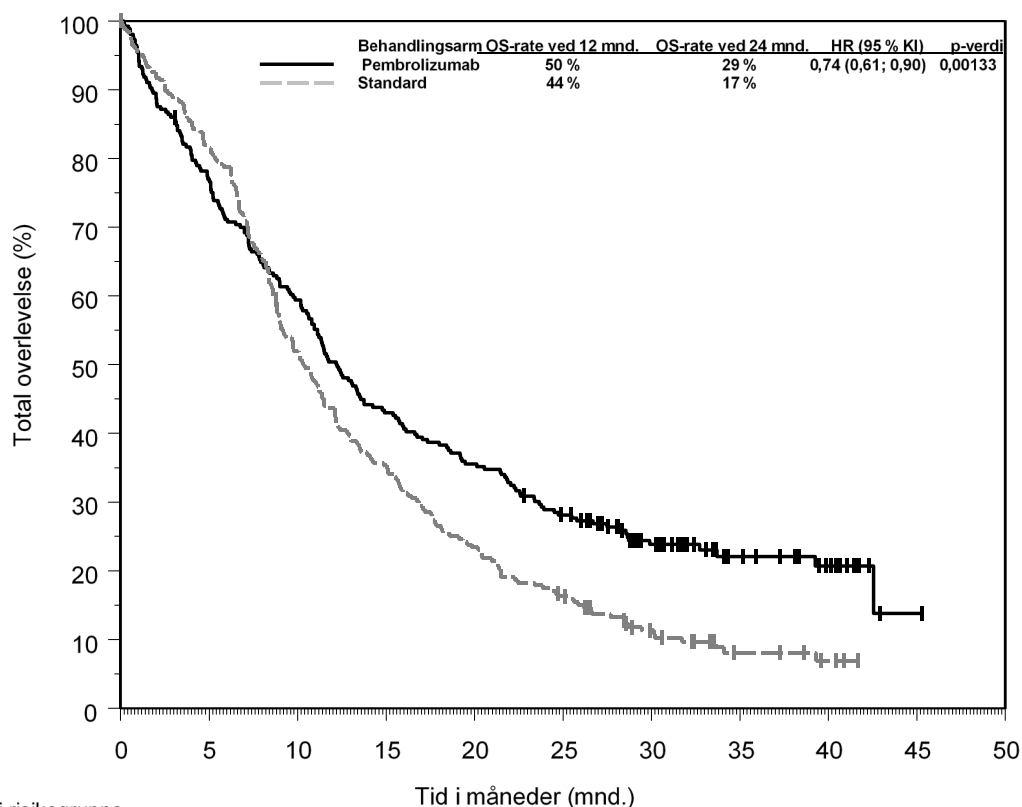
[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

[¶] Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert etter ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positiv vs. negativ) og PD-L1-status (sterk positiv vs. ikke-sterk positiv)

Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-uttrykk (CPS ≥ 1)



Antall i risikogruppe	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	0
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	0

En analyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=126 (49 %) vs. standardbehandling: n=110 (43 %) og pembrolizumab monoterapi: n=133 (52 %) vs. standardbehandling: n=122 (48 %)] (se tabell 27).

Tabell 27: Effekteresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
OS				
Antall (%) pasienter med hendelse	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Median i måneder (95 % KI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-verdi [‡]	0,00044		0,00010	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelse	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
Median i måneder (95 % KI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-verdi [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektiv responsrate				
ORR [§] % (95 % KI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsvarighet				
Antall respondere	54	42	31	44
Median i måneder (variasjon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Basert på stratifisert log-rank test

[§] Respons: Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons

En undersøkende subgruppeanalyse ble utført i KEYNOTE-048 hos pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab pluss kjemoterapi: n=116 (45 %) vs. standardbehandling: n=125 (49 %) og pembrolizumab monoterapi: n=124 (48 %) vs. standardbehandling: n=133 (52 %)] (se tabell 28).

Tabell 28: Effektsresultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi og pembrolizumab som monoterapi etter PD-L1-uttrykk i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinabasert kjemoterapi + 5-FU n=116	Standard- behandling* n=125	Pembrolizumab monoterapi n=124	Standard- behandling* n=133
OS				
Antall (%) pasienter med hendelse	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Median i måneder (95 % KI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-rate ved 6 måneder (95 % KI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS-rate ved 24 måneder (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Antall (%) pasienter med hendelse	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Median i måneder (95 % KI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-rate ved 6-måneder (95 % KI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS-rate ved 24 måneder (95 % KI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektiv responsrate				
ORR [‡] % (95 % KI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsvarighet				
Antall respondere	34	42	18	45
Median i måneder (variasjon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platina og 5-FU

[†] Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

KEYNOTE-040: Kontrollert studie hos pasienter med HNSCC tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi

Sikkerhet og effekt av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-040, en åpen, randomisert, kontrollert multisenterstudie for behandling av histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk HNSCC i munnhulen, svelget eller strupehodet hos pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi gitt for tilbakevendende eller metastatisk HNSCC; eller etter platinabasert kjemoterapi gitt som del av induksjons-, samtidig- eller adjuvant behandling, og som ikke kunne kureres med lokalbehandling. Pasienter ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk (TPS \geq 50 %), HPV-status og ECOG funksjonstilstand, og deretter randomisert (1:1) til å få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (n=247) eller én av tre standardbehandlinger (n=248): metotreksat 40 mg/m² én gang i uken (n=64), docetaxel 75 mg/m² én gang hver 3. uke (n=99) eller cetuksimab 400 mg/m² bolusdose og deretter 250 mg/m² én gang i uken (n=71). Behandlingen kunne fortsette etter progresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å ha klinisk nytte. Studien ekskluderte pasienter med nasofaryngealt karsinom, aktiv autoimmun sykdom som krevde systemisk terapi innen 2 år med behandling, en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon eller som tidligere var behandlet med 3 eller flere systemiske regimer mot tilbakevendende og/eller metastatisk HNSCC. Vurdering av tumorstatus ble utført etter 9 uker, deretter hver 6. uke til uke 52, etterfulgt av hver 9. uke til måned 24.

Blant de 495 pasientene i KEYNOTE-040 hadde 129 (26 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en TPS \geq 50 % basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Karakteristikk ved baseline for disse 129 pasientene inkluderte: median alder 62 år (40 % 65 år eller eldre), 81 % menn, 78 % hvite, 11 % asiatiske og 2 % svarte, 23 % og 77 % med ECOG funksjonstilstand på henholdsvis 0 eller 1, og 19 % med HPV-positive tumorer. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene hadde M1-sykdom og de fleste hadde sykdom i stadium IV (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % og stadium IVc 44 %). Seksten prosent (16 %) hadde sykdomsprogresjon etter platinabasert neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi, og 84 % hadde fått 1-2 tidligere systemiske regimer mot metastatisk sykdom.

Det primære effektmålet var OS i ITT-populasjonen. Den innledende analysen ga en HR for OS på 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01), med en ensidig p-verdi på 0,0316. Median OS var 8,4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med 7,1 måneder for standardbehandling. Tabell 29 oppsummerer hovedeffektmålene for populasjonen med TPS \geq 50 %. Kaplan-Meier-kurven for OS for populasjonen med TPS \geq 50 % er vist i figur 20.

Tabell 29: Effekt av pembrolizumab 200 mg hver 3. uke hos HNSCC-pasienter med TPS \geq 50 % som tidligere var behandlet med platinabasert kjemoterapi i KEYNOTE-040

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antall (%) pasienter med hendelser	41 (64)	56 (86)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-verdi [‡]	0,001	
Median i måneder (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antall (%) pasienter med hendelser	52 (81)	58 (89)
Hazardratio [†] (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-verdi [‡]	0,003	
Median i måneder (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Rate (%) ved 6 måneder (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiv responsrate[§]		
ORR % (95 % KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-verdi [¶]	0,0009	
Komplett respons	5 %	2 %
Delvis respons	22 %	8 %
Stabil sykdom	23 %	23 %
Responsvarighet^{§,#}		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antall (% [▷]) pasienter med varighet \geq 6 måneder	9 (66)	2 (50)

* Metotreksat, docetaxsel eller cetuximab

[†] Hazardratio (pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling) basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

[‡] Ensidig p-verdi basert på log-ranktest

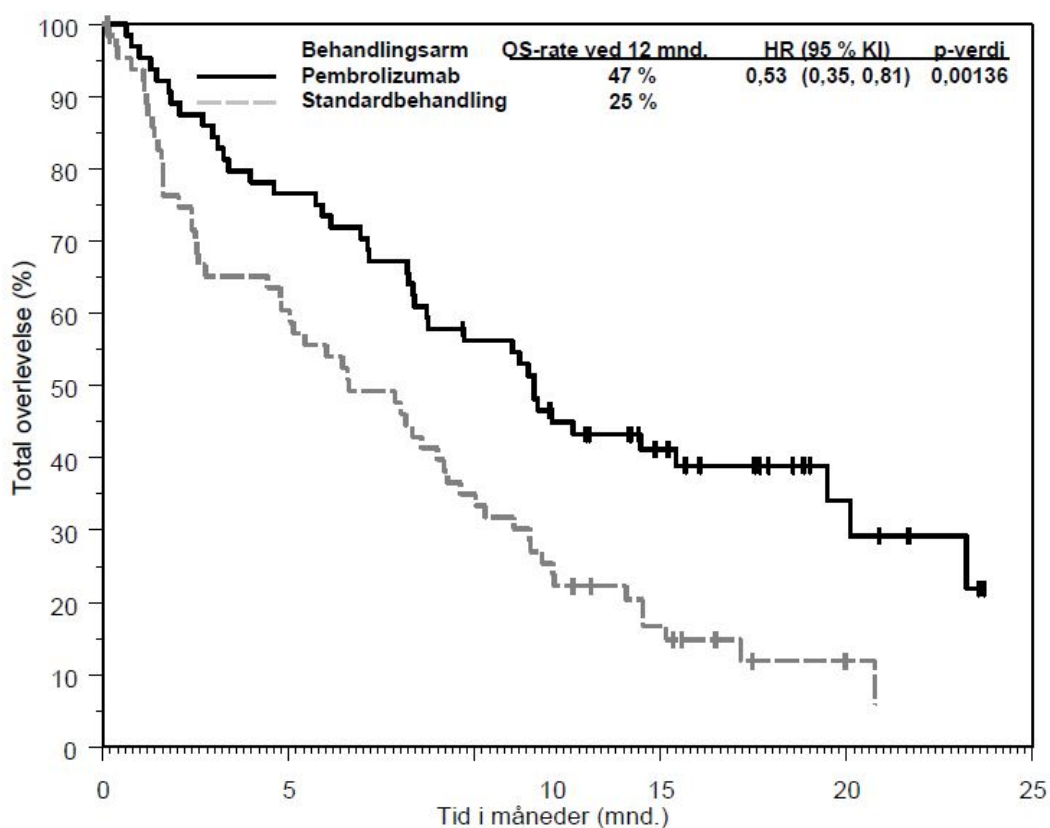
[§] Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

[¶] Basert på metode av Miettinen og Nurminen

[#] Basert på pasienter med beste objektive respons med bekreftet komplett eller delvis respons

[▷] Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm hos KEYNOTE-040-pasienter med PD-L1-uttrykk (TPS \geq 50 %)



Antall i risikogruppe						
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardbehandling:	65	38	22	9	2	0

Nyrecellekarsinom

KEYNOTE-426: Kontrollert studie med kombinasjonsbehandling hos behandlingsnaive

RCC-pasienter

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib ble undersøkt i KEYNOTE-426, en åpen, randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie. Studien ble utført hos pasienter med avansert klarcellet RCC uavhengig av status av PD-L1-uttrykk i tumor og International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risikogruppering. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter risikogruppering (god vs. intermediær vs. dårlig) og geografisk region (Nord-Amerika vs. Vest-Europa vs. «resten av verden»). Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig. Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg to ganger daglig ved 2 etterfølgende behandlingssykluser (dvs. 6 uker) uten behandlingsrelaterte bivirkninger > grad 2 for aksitinib og med blodtrykk godt kontrollert til \leq 150/90 mm Hg, ble tillatt doseøkning av aksitinib til 7 mg to ganger daglig. Doseøkning av aksitinib til 10 mg to ganger daglig ble tillatt ved bruk av de samme kriteriene. Aksitinib kunne tilbakeholdes eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og videre til 2 mg to ganger daglig for håndtering av toksisitet.
- sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

Behandling med pembrolizumab og aksitinib fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som verifisert ved BICR eller bekreftet av utprøver, uakseptabel toksisitet eller i maksimum 24 måneder for pembrolizumab. Administrering av pembrolizumab og aksitinib var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og ble vurdert av utprøver til å oppnå klinisk nytte. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, etter randomisering ved

uke 12, deretter hver 6. uke inntil uke 54, og deretter hver 12. uke. Kjemiske og hematologiske laboratorietester ble utført ved hver syklus.

Totalt 861 pasienter ble randomisert. Karakteristikkene til studiepopulasjonen var: median alder 62 år (variasjon: 26 til 90), 38 % 65 år eller eldre, 73 % menn, 79 % hvite og 16 % asiatiske, 80 % hadde Karnofsky funksjonsstatus (KPS) 90-100 og 20 % hadde KPS 70-80, pasientfordeling etter IMDC risikogruppering var 31 % god, 56 % intermediær og 13 % dårlig.

De primære effektmålene var OS og PFS (vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet, vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1. Median oppfølgingstid var 12,8 måneder (variasjon: 0,1 til 21,5 måneder). Tabell 30 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte interimanalysen. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS basert på ytterligere 4 måneders oppfølging er vist i figur 21 og 22.

Tabell 30: Effekresultater i KEYNOTE-426

Endepunkt	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antall hendelser (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Median i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (NA; NA)	Ikke nådd (NA; NA)
Hazardratio* (95 % KI)	0,53 (0,38; 0,74)	
p-verdi†	0,00005	
PFS‡		
Antall hendelser (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Median i måneder (95 % KI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Hazardratio* (95 % KI)	0,69 (0,56; 0,84)	
p-verdi†	0,00012	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95 % KI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Komplett respons	6 %	2 %
Delvis respons	53 %	34 %
p-verdi¶	< 0,0001	
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	Ikke nådd (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Antall (%#) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	161 (88 %)	84 (81 %)
Antall (%#) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	58 (71 %)	26 (62 %)

* Basert på den stratifiserte Cox proporsjonal hazard-modellen

† Basert på stratifisert log-rank test

‡ Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1

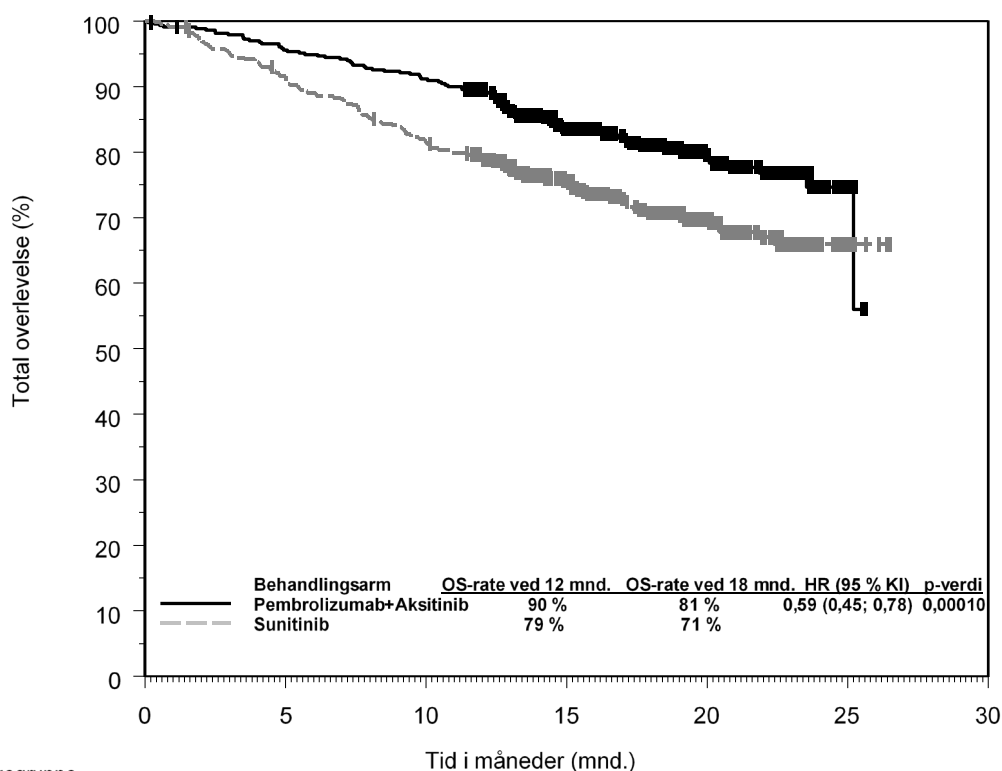
§ Basert på pasienter med beste objektive respons bekreftet som komplett eller delvis respons

¶ Basert på Miettinen og Nurminens metode stratifisert ved IMDC risikogruppering og geografisk region

Basert på Kaplan-Meier-estimat

NA = ikke tilgjengelig

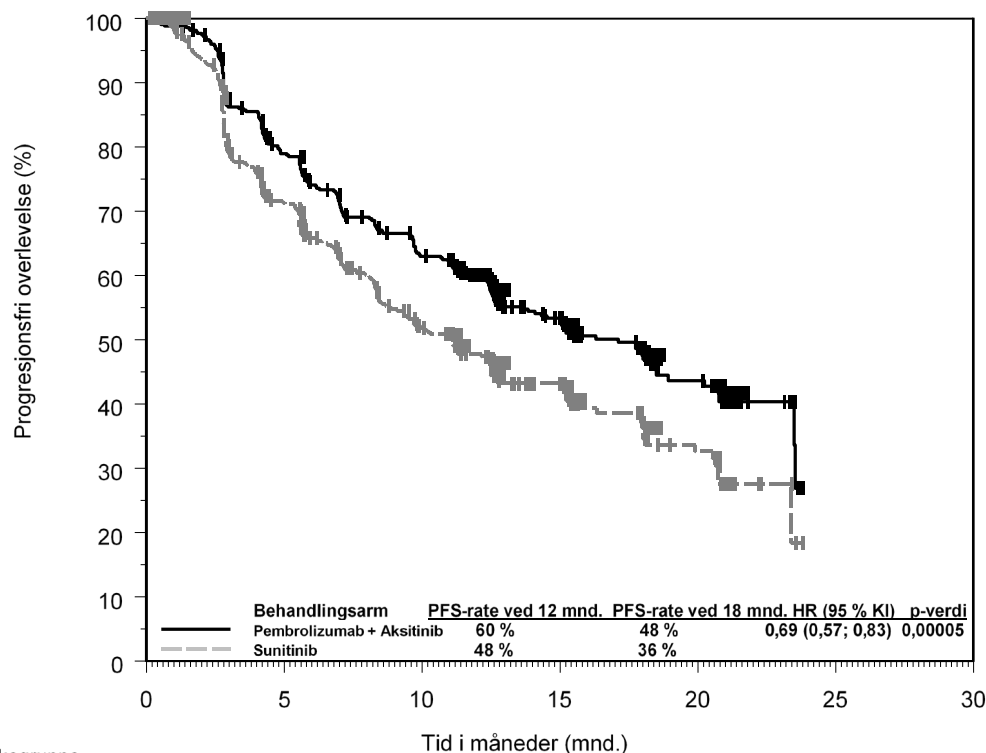
Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)*



Antall i risikogruppe	Tid i måneder (mnd.)						
Pembrolizumab+Aksitinib	432	411	392	275	133	9	0
Sunitinib:	429	389	346	230	111	6	0

*p-verdi er nominell. Se tabell 30 for p-verdi for inferensiell test av OS basert på den pre-spesifiserte interimanalysen hvor statistisk signifikans er nådd.

Figur 22: Kaplan-Meier-krive for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-426 («intent to treat»-populasjon)*



Antall i risikogruppe

	Tid i måneder (mnd.)	0	5	10	15	20	25	30
Pembrolizumab+Aksitinib:432		324	247	145	51	0	0	0
Sunitinib:		429	277	175	90	32	0	0

*p-verdi er nominell. Se tabell 30 for p-verdi for inferensiell test av PFS basert på den pre-spesifiserte interimanalysen hvor statistisk signifikans er nådd.

I KEYNOTE-426 ble det utført subgruppeanalyser basert på status ved inkludering for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=243 (56 %) vs. sunitinib: n=254 (59 %)], CPS < 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=167 (39 %) vs. sunitinib: n=158 (37 %)] og hos pasienter i IMDC risikogruppe med god prognose [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=138 (32 %) vs. sunitinib: n=131 (31 %)], intermediær [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=238 (55 %) vs. sunitinib: n=246 (57 %)] og dårlig prognose [pembrolizumab/aksitinib kombinasjon: n=56 (13 %) vs. sunitinib: n=52 (12 %)]. OS- og PFS-fordeler ble observert uavhengig av nivå av PD-L1-uttrykk.

KEYNOTE-426-studien hadde ikke statistisk styrke til å evaluere effekten for individuelle subgrupper. Tabell 31 oppsummerer effektresultatene etter IMDC risikogruppering fra den pre-spesifiserte interimanalysen.

Tabell 31: Effektresultater i KEYNOTE-426 etter IMDC risikogruppering

Endepunkt	Pembrolizumab + aksitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + aksitinib vs. sunitinib
OS	12-måneders OS-rate, % (95 % KI)		OS HR (95 % KI)
God	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermediær	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Dårlig	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
PFS	Median (95 % KI), måneder		PFS HR (95 % KI)

God	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermediær	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Dårlig	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
Bekreftet ORR	% (95 % KI)		ORR-forskjell, % (95 % KI)
God	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermediær	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Dårlig	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = ikke tilgjengelig

En oppdatert OS-analyse ble utført når pasientene hadde en median oppfølgingstid på 16,6 måneder (variasjon: 0,1 til 26,3 måneder). Ved dette analysetidspunktet var hazardratio for totalpopulasjonen (95 % KI) 0,59 (0,45; 0,78) med 84/432 (19,4 %) hendelser i kombinasjonsarmen og 122/429 (28,4 %) hendelser i sunitinib-armen. 12-måneders OS-rate var 89,5 % (95 % KI 86,2; 92,1) for pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib og 78,8 % (95 % KI 74,7; 82,4) for sunitinib. 18-måneders OS-rate var 81,0 % (95 % KI 76,7; 84,6) for pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib og 70,7 % (95 % KI 65,8; 75,1) for sunitinib. For IMDC risikogrupperingene var OS hazardratio for risikogruppen god 0,94 (95 % KI 0,43; 2,07), OS hazardratio for risikogruppen intermediær var 0,52 (95 % KI 0,36; 0,75) og OS hazardratio for risikogruppen dårlig var 0,50 (95 % KI 0,29; 0,87).

Kolorektal kreft

KEYNOTE-177: Kontrollert studie hos behandlingsnaive CRC-pasienter med MSI-H eller dMMR i metastatisk setting

Effekten av pembrolizumab ble undersøkt i KEYNOTE-177, en randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie som inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk MSI-H eller -dMMR CRC. MSI eller MMR tumorstatus ble vurdert lokalt ved hjelp av henholdsvis PCR (polymerase chain reaction) eller IHC. Pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppressiv behandling kunne ikke inkluderes.

Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3.uke eller utprøvers valg blant følgende kjemoterapiregimer gitt intravenøst hver 2.uke:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin og FU) eller mFOLFOX6 i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuksimab: Oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2400 mg/m² over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuksimab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin og FU) eller FOLFIRI i kombinasjon med enten bevacizumab eller cetuksimab: Irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² (eller levoleukovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, deretter FU 2400 mg/m² over en periode på 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 eller cetuksimab 400 mg/m² på første infusjon, deretter 250 mg/m² ukentlig.

Behandling med pembrolizumab fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bekreftet av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Pasienter behandlet med pembrolizumab uten sykdomsprogresjon kunne behandles i opptil 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. Pasienter randomisert til kjemoterapi ble tilbudt pembrolizumab ved tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Totalt 307 pasienter ble inkludert og randomisert til pembrolizumab (n=153) eller kjemoterapi (n=154). Baselinekarakteristikkene for disse pasientene var: median alder 63 år (variasjon: 24 til 93), 47 % 65 år eller eldre, 50 % menn, 75 % hvite og 16 % asiatiske, 52 % og 48 % hadde en ECOG prestasjonsstatus på henholdsvis 0 eller 1. Mutasjonsstatus: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. For 143 pasienter behandlet med kjemoterapi fikk 56 % mFOLFOX6 med eller uten bevacizumab eller cetuksimab og 44 % fikk FOLFIRI med eller uten bevacizumab eller cetuksimab.

De primære effektmålene var PFS vurdert ved BICR ved bruk av RECIST v1.1 og OS. Sekundære effektmål var ORR og responsvarighet. Tabell 32 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den endelige PFS-analysen samt den midlertidige OS-analysen med en median oppfølgingstid på 27,6 måneder (variasjon: 0,2 til 48,3 måneder). Kaplan-Meier-kurvene for PFS og OS er vist i figur 23 og 24.

Tabell 32: Effektrresultater i KEYNOTE-177

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=153	Kjemoterapi n=154
PFS		
Antall pasienter med hendelse (%)	82 (54 %)	113 (73 %)
Median i måneder (95 % KI)	16,5 (5,4; 32,4)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazardratio* (95 % KI)	0,60 (0,45, 0,80)	
p-verdi†	0,0002	
OS		
Antall pasienter med hendelse (%)	56 (37 %)	69 (45 %)
Median i måneder (95 % KI)	NR (NR, NR)	34,8 (26,3; NR)
Hazardratio* (95 % KI)	0,77 (0,54, 1,09)	
Objektiv responsrate		
ORR (95 % KI)	44 % (35,8; 52,0)	33 % (25,8; 41,1)
Komplett responsrate	11 %	4 %
Delvis responsrate	33 %	29 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	NR (2,3+; 41,4+)	10,6 (2,8; 37,5+)
% av pasienter med varighet ≥ 12 måneder	85 %	44 %

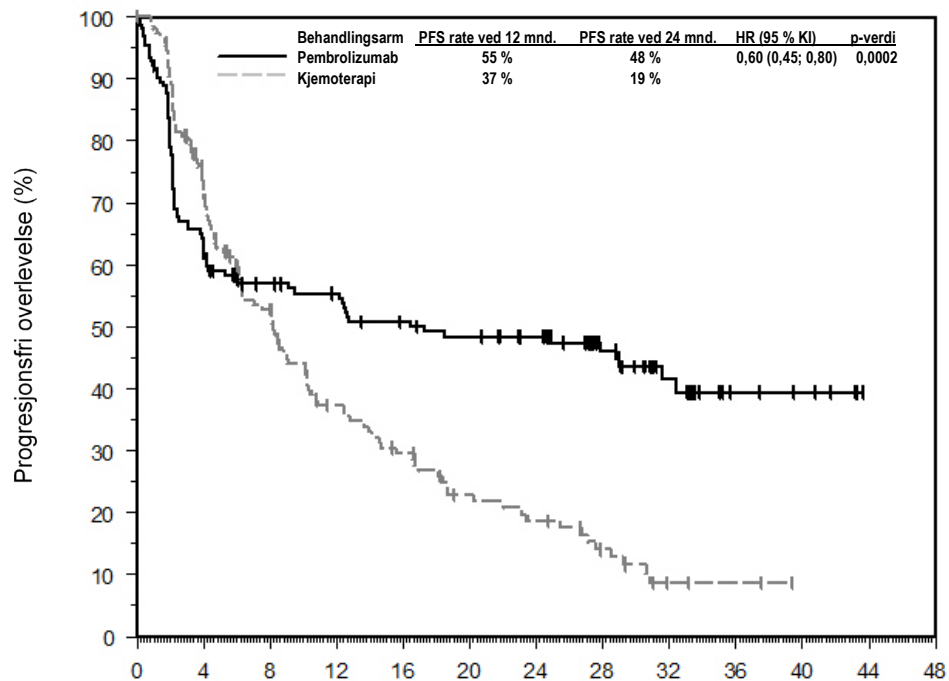
* Basert på Cox regresjonsmodellen

† Basert på log-rank test sammenlignet med et signifikansnivå på 0,0117

‡ Basert på Kaplan-Meier-estimat

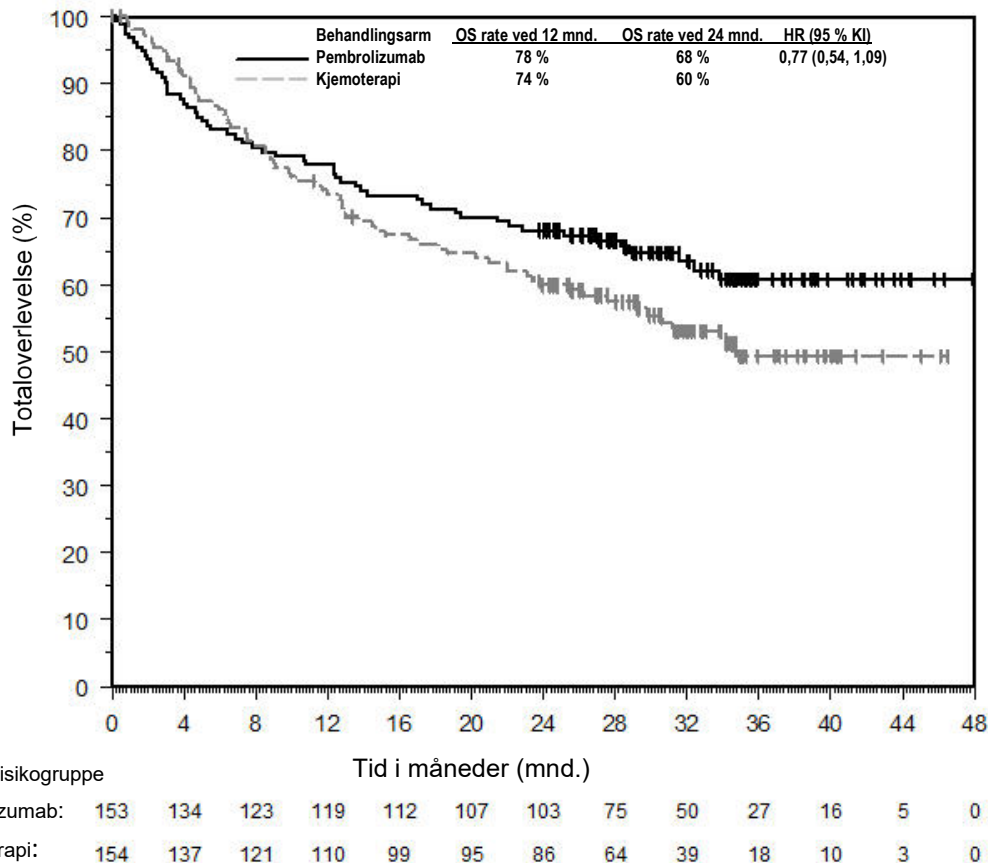
NR = ikke nådd

Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



Antall i risikogruppe	Tid i måneder (mnd.)												
Pembrolizumab:	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Kjemoterapi:	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Figur 24: Kaplan-Meier-urve for totaloverlevelse pr. behandlingsarm i KEYNOTE-177 («intent to treat»-populasjon)



Øsofageal karsinom

KEYNOTE-590: Kontrollert studie med kombinasjonsterapi hos behandlingsnaive pasienter med øsofageal karsinom

Effekten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi var undersøkt i KEYNOTE-590, en multisenter, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie hos pasienter med lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang (Siewert type I). Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, en medisinsk tilstand som krever immunsuppresjon eller kjent HER-2 positiv adenokarsinom i gastroøsofageal overgang er ikke kvalifisert for studien. Randomiseringen var delt i tumor histologi (plateepitelkarsinom vs. adenokarsinom), geografisk område (Asia vs. ikke-Asia), og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1).

Pasienter var randomisert (1:1) til en av de følgende behandlingsarmene:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.
- Placebo på dag 1 av hver 3-ukers syklus i kombinasjon med cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1 av hver 3-ukers syklus opp til 6 sykluser og 5-FU 800 mg/m² i.v. per dag fra dag 1 til dag 5 av hver 3-ukers syklus, eller per lokale standard for 5-FU administrering.

Behandling med pembrolizumab eller kjemoterapi fortsatte inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller til maksimalt 24 måneder. Pasienter randomisert til pembrolizumab fikk fortsette etter den første RECIST v1.1-definerte sykdomsprogresjonen, hvis klinisk stabil, inntil første radiografiske bevis på sykdomsprogresjon var bekreftet minst 4 uker senere med gjentatt bildebehandling. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke.

Blant de 749 pasientene i KEYNOTE-590, hadde 383 (51 %) tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS \geq 10 basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Baselinekarakteristikkene til disse 383

pasientene omfattet: median alder 63 år (variasjon: 28 til 89), 41 % alder 65 eller eldre; 82 % menn, 34 % hvite, og 56 % asiatiske, og henholdsvis 43 % og 57 % hadde en ECOG PS (funksjonstilstand) på 0 og 1. Nittitre prosent hadde M1 sykdom. Syttifem prosent hadde en tumor histologi med plateepitelkarsinom, og 25 % hadde adenokarsinom.

De primære effektmålene var OS og PFS som var vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1 i plateepitel histologi, CPS \geq 10, og hos alle pasienter. Studien viste statistisk signifikant forbedring i OS og PFS for alle pre-spesifiserte studiepopulasjoner. Hos alle pasienter randomisert til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med kjemoterapi OS HR var 0,73 (95 % KI 0,62-0,86) og PFS HR var 0,65 (95% KI 0,55-0,76). De sekundære effektmålene var ORR og DoR, i henhold til RECIST 1.1 som vurdert av utprøver. Tabell 33 oppsummerer de viktigste effektmålene fra den pre-spesifiserte analysen av pasienter med tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS \geq 10 i KEYNOTE-590 utført ved en median oppfølgingstid på 13,5 måneder (variasjon: 0,5 til 32,7 måneder). Kaplan-Meier kurven for OS og PFS er vist i figurene 25 og 26.

Tabell 33: Effektrésultater for pembrolizumab pluss kjemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1 uttrykk (CPS \geq 10)

Endepunkt	pembrolizumab cisplatin kjemoterapi 5-FU n=186	Standard behandling* n=197
OS		
Antall (%) av pasienter med hendelse	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Median i måneder [†] (95% KI)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Hazard ratio [‡] (95% KI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Antall (%) pasienter med hendelse	140 (75,3)	174 (88,3)
Median in måneder [†] (95% KI)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Hazard ratio [‡] (95% KI)	0,51 (0,41, 0,65)	
p-verdi [§]	< 0,0001	
Objektiv responsrate[¶]		
Objektiv responsrate [§] (95% KI)	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Komplett respons	5,9%	2,5%
Delvis respons	45,2%	24,4%
p-verdi [#]	< 0,0001	
Responsvarighet^{¶, p}		
Median i måneder (variasjon)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% med varighet \geq 6 måneder [†]	80,2%	47,7%
% med varighet \geq 12 måneder [†]	43,7%	23,2%
% med varighet \geq 18 måneder [†]	33,4%	10,4%

* cisplatin og 5-FU

[†] Basert på Kaplan-Meier estimering

[‡] Basert på den stratifiserte Cox proporsjonale hazard-modellen

[§] Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test ved geografiske områder (Asia mot resten av verden) og tumor histologi (adenokarsinom vs. plateepitelkarsinom) og ECOG PS (funksjonstilstand) (0 vs. 1)

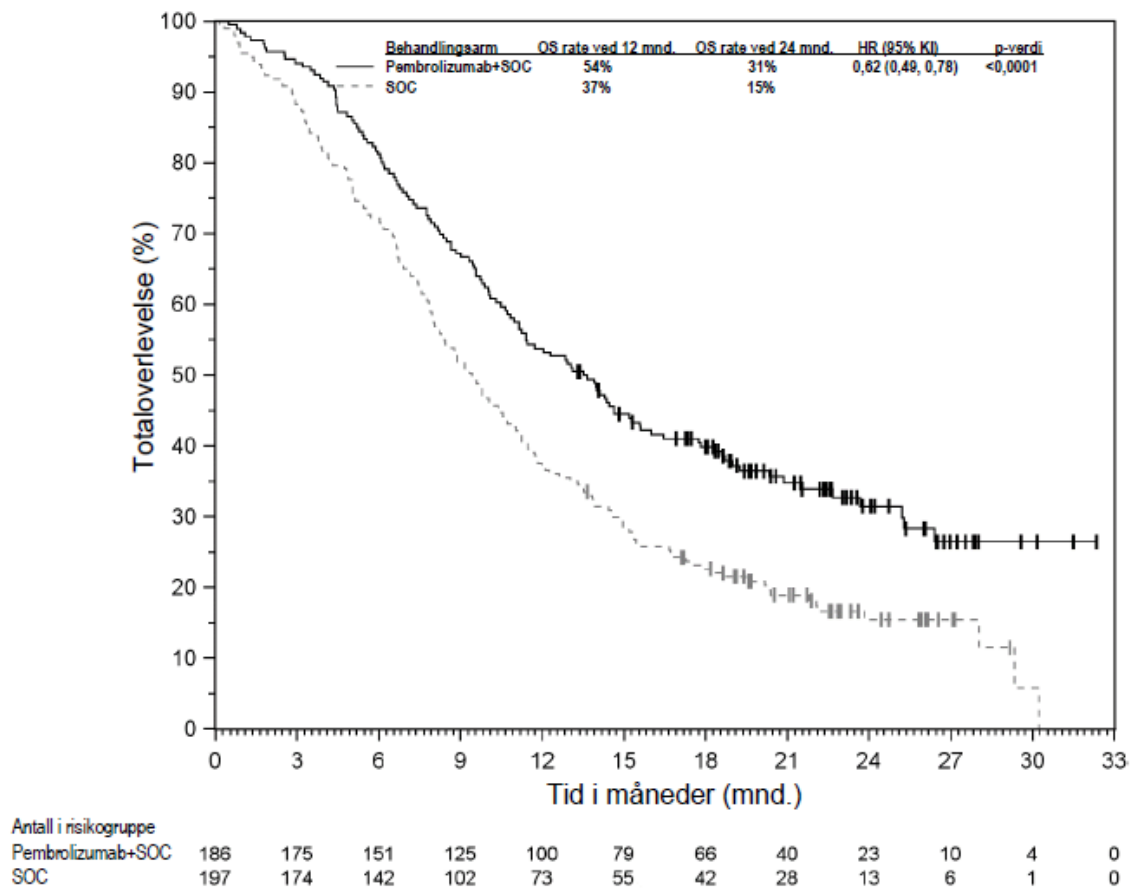
[¶] Vurdert ved at utprøver bruker RECIST 1.1

[#] Ensidig p-verdi for testing. H0: forskjell i % = 0 vs. H1: forskjell i % > 0

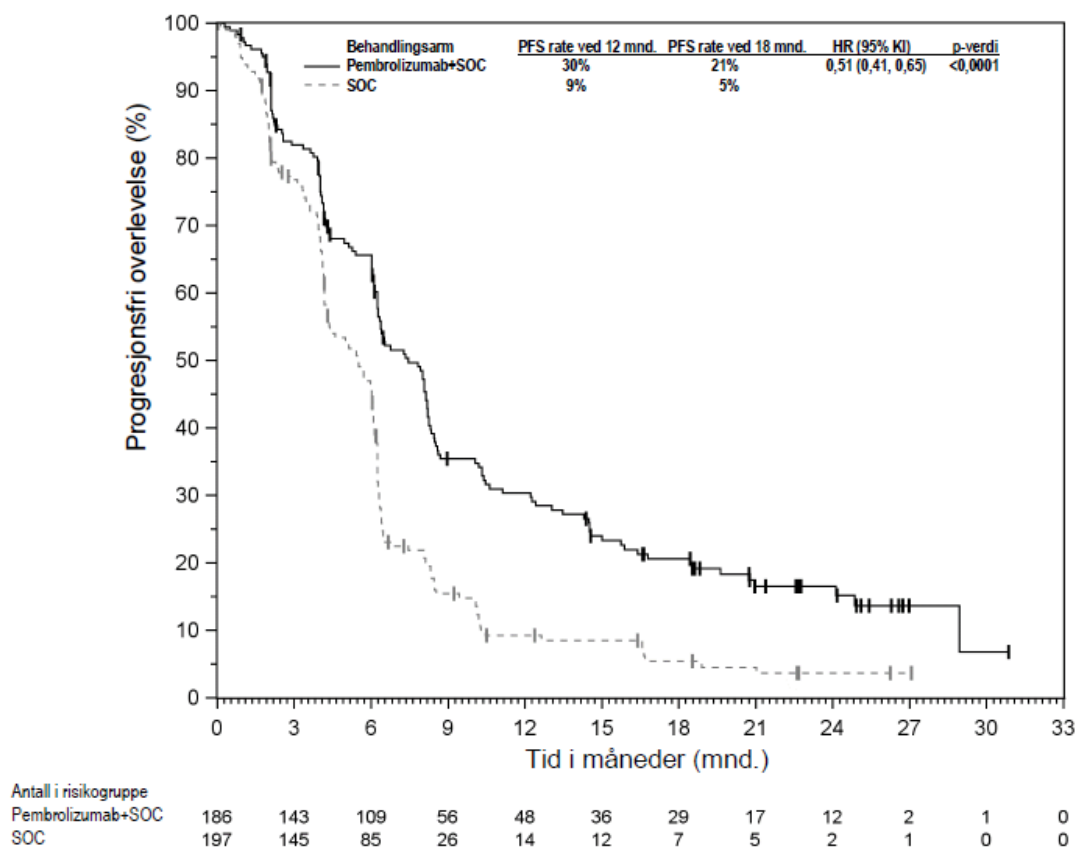
^p Beste objektive respons med bekreftet komplett respons eller delvis respons.

Totalt 32 pasienter i alder \geq 75 år for PD-L1 CPS \geq 10 var påmeldt i KEYNOTE-590 (18 i pembrolizumabkombinasjonen og 14 i kontrollen). Data på sikkerhet og effekt av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er svært begrenset i denne pasientpopulasjonen.

Figur 25: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse med behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1 uttrykk (CPS \geq 10)



Figur 26: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse med behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1 uttrykk (CPS \geq 10)



Pediatrik populasjon

I KEYNOTE-051 fikk 161 pediatriske pasienter (62 barn i alderen 9 måneder opptil 12 år og 99 ungdommer i alderen 12 til 17 år) med avansert melanom eller PD-L1-positive avanserte, residiverende eller refraktære, solide tumorer eller lymfom, pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke. Alle pasientene fikk i median 4 doser pembrolizumab (variasjon 1-35 doser), hvor 138 pasienter (85,7 %) fikk 2 eller flere doser pembrolizumab. Pasientene ble inkludert basert på primærdiagnose på tvers av 28 tumortyper. De mest vanlige tumortypene basert på histologi var Hodgkins lymfom (13,7 %), glioblastoma multiforme (9,3 %), nevroblastom (6,2 %), osteosarkom (6,2 %) og melanom (5,6 %). Av de 161 pasientene ble 137 inkludert med solide tumorer, 22 med Hodgkins lymfom og 2 med andre lymfomer. Hos pasienter med solide tumorer og andre lymfomer var ORR 5,8 %, ingen pasienter hadde komplett respons og 8 pasienter (5,8 %) hadde delvis respons. Hos populasjonen med Hodgkins lymfom (n=22), hos pasienter i alderen 11 til 17 år, var baselinekarakteristikkene: median alder 15 år, 64 % gutter, 68 % hvite, 77 % hadde Lansky/Karnofsky-skala 90-100 og 23 % hadde skala 70-80. 86 % hadde to eller flere tidligere behandlingslinjer og 91 % hadde stadie 3 eller høyere. Hos disse pediatriske pasientene med cHL var ORR 54,5 %, vurdert ved BICR i henhold til IWG 2007-kriteriene, 1 pasient (4,5 %) hadde komplett respons og 11 pasienter (50,0 %) hadde delvis respons. ORR vurdert ved Lugano 2014-kriteriene var 63,6 %, 4 pasienter (18,2 %) hadde komplett respons og 10 pasienter (45,5 %) hadde delvis respons.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pembrolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til pembrolizumab ble undersøkt hos 2993 pasienter med metastatisk eller inoperabelt melanom, NSCLC eller karsinom som fikk doser som varierte fra 1 til 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. uke, 2 til 10 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke eller 200 mg hver 3. uke.

Absorpsjon

Pembrolizumab er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig fordi det administreres intravenøst.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolumet er lite (~6,0 l, CV: 20 %) og i samsvar med en begrenset ekstravaskulær distribusjon. Pembrolizumab bindes ikke på en spesifikk måte til plasmaproteiner, som forventet for et antistoff.

Biotransformasjon

Pembrolizumab blir katabolisert ved uspesifikke prosesser. Metabolisering bidrar ikke til clearance.

Eliminasjon

Pembrolizumab CL er omtrent 23 % lavere (geometrisk gjennomsnitt 195 ml/dag [CV%: 40 %]) etter å ha oppnådd maksimal endring ved steady-state sammenlignet med første dose (252 ml/dag [CV%: 37 %]). Denne nedgangen i CL med tiden vurderes ikke som klinisk betydningsfull. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for den terminale halveringstiden er 22 dager (32 %) ved steady-state.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for pembrolizumab uttrykt ved maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) eller areal under kurven for plasmakonsentrasjon over tid (AUC) øker doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet for effekt. Steady-state-konsentrasjoner av pembrolizumab ble nådd etter 16 uker med gjentatt dosering med et regime på hver 3. uke, og systemisk akkumulasjon var 2,1 ganger. Median bunnkonsentrasjonene (C_{min}) ved steady-state var omtrent 22 mikrog/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 29 mikrog/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke. Median areal under kurven for konsentrasjon over tid ved steady-state over 3 uker ($AUC_{0-3weeks}$) var 794 mikrog-dag/ml ved en dose på 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke og 1053 mikrog-dag/ml ved en dose på 200 mg hver 3. uke.

Etter administrering av 200 mg pembrolizumab hver 3. uke til pasienter med cHL, var den observerte median C_{min} ved steady-state opptil 40 % høyere enn i andre tumortyper behandlet med samme dose, men variasjonen av bunnkonsentrasjonene var tilsvarende. Det er ingen tydelige forskjeller mellom cHL og andre tumortyper for median C_{max} . Basert på tilgjengelige sikkerhetsdata for cHL og andre tumortyper er ikke disse forskjellene av klinisk betydning.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser vurderte forskjellige kovarianters effekt på farmakokinetikken til pembrolizumab. Følgende faktorer hadde ingen klinisk viktig påvirkning på pembrolizumab-clearance: alder (variasjon 15-94 år), kjønn, rase, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon og tumorbyrde. Forholdet mellom kroppsvekt og clearance støtter bruken av enten fast dose eller kroppsvekt-basert dosering for å gi adekvat og tilsvarende kontroll med eksponeringen. Eksposering til pembrolizumab ved vektbasert dosering med 2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke hos pediatriske pasienter (>3 til 17 år) er sammenlignbare med dem hos voksne ved samme dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt nyrefunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med normal nyrefunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (basert på US National Cancer Institute klassifisering for nedsatt leverfunksjon), og pasienter med normal leverfunksjon ble sammenlignet i en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å se på effekten av nedsatt leverfunksjon på pembrolizumab-clearance. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i pembrolizumab-clearance mellom pasientene med lett nedsatt leverfunksjon, og pasienter med normal leverfunksjon. Det er ikke utført studier hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerheten av pembrolizumab er vurdert i en 1-måneders og en 6-måneders toksisitetstudie med gjentatt dosering hos cynomolgus aper. Intravenøse doser på 6, 40 eller 200 mg/kg kroppsvekt ble administrert én gang i uken i 1-måneders studien og én gang hver 2. uke i 6-måneders studien, etterfulgt av en 4-måneders behandlingsfri periode. Det ble ikke observert funn av toksikologisk signifikans. «No observed adverse effect level» (NOAEL) var ≥ 200 mg/kg kroppsvekt i begge studiene, som medførte multiple eksponeringer på henholdsvis 19 og 94 ganger human eksponering ved dose 10 mg/kg og 2 mg/kg kroppsvekt. Den multiple eksponeringen mellom NOAEL og human dose på 200 mg var 74.

Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjonstoksitet med pembrolizumab. PD-1/PD-L1-mekanismen antas å være involvert i å opprettholde toleransen til fosteret gjennom graviditetsforløpet. Murine drektighetsmodeller har vist at blokkering av PD-L1-signalet forstyrrer toleransen til fosteret og medførte økning i fosterdød.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med pembrolizumab på dyr. Det var ingen merkbar effekt av pembrolizumab på reproduksjonsorganene til hann- og hunnaper basert på 1- og 6-måneders toksisitetstudier med gjentatt dosering. Mange av dyrene i disse studiene var imidlertid ikke kjønnsmodne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinhydroklorid, monohydrat
Sukrose
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter tillaging av infusjon

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet, etter fortynning, brukes umiddelbart. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er kjemisk og fysisk stabilitet for KEYTRUDA vist å være 96 timer ved 2 °C - 8 °C. Disse 96 timene kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C). Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml konsentrat i et 10 ml type I klart hetteglass, med belagt grå klorbutyl- eller brombutylkork og aluminiumforsegling med mørkeblå «flip-off» hette, inneholdende 100 mg pembrolizumab.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning og administrering av infusjon

- Ikke rist hetteglasset.
- Temperer hetteglasset til romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- Hetteglasset med konsentrat kan oppbevares utenfor kjøleskap (temperatur ved eller under 25 °C) opptil 24 timer før fortynning.
- Oppløsningen skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglass som inneholder synlige partikler.
- Trekk opp nødvendig volum opptil 4 ml (100 mg) konsentrat og overfør til en infusjonspose inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning for å tilberede en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon varierende fra 1 til 10 mg/ml. Hvert hetteglass inneholder et overskudd på 0,25 ml (totalt innhold pr. hetteglass 4,25 ml) for å garantere gjenvinning av 4 ml konsentrat. Bland fortynnet oppløsning ved forsiktig vending.
- Av mikrobiologiske hensyn bør produktet, etter fortynning, brukes umiddelbart. Fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er kjemisk og fysikalsk stabilitet for KEYTRUDA vist å være 96 timer ved 2 °C - 8 °C. Disse 96 timene kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C). Ved oppbevaring i kjøleskap, må hetteglass og/eller infusjonspose tempereres til romtemperatur før bruk. Gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler kan være synlige i fortynnet oppløsning. Administrer infusjonsløsningen intravenøst i løpet av en 30-minutters periode. Bruk et sterilt, ikke pyrogen filter med lav proteinbinding 0,2 til 5 mikrom in-line- eller add-on-filter.
- Andre legemidler skal ikke gis samtidig i samme infusjonslinje.
- KEYTRUDA er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hetteglasset skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1024/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2015

Dato for siste fornyelse: 24. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>