

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYTRUDA 100 mg/4 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): Pembrolizumab

Konsantrenin her mililitresi 25 mg pembrolizumab içerir.
Her bir 4 mL'lik flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Pembrolizumab Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insanlaştırılmış, monoklonal bir anti-programlı hücre ölümü-1 (PD-1) antikorudur (Fc bölgesinde stabilize edici bir dizi içeren IgG4/kappa izotipi).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren konsantre.

Renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Melanom

KEYTRUDA'nın, rezeke edilemeyen veya metastatik malign melanoma tedavisinde daha önce en az bir seri sistemik tedaviden sonra hastalık progresyonu gösteren ECOG performans skoru (PS) 0-1 olan, daha önce PD-1 ve PD-L1 inhibitör tedavisi almayan hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

KEYTRUDA, monoterapi halinde, Evre IIB, IIC veya III deri malign melanomu olan ve tam rezeksiyon geçirmiş yetişkinlerin ve 12 yaş ve üzeri ergenlerin adjuvan tedavisi için endikedir. Adjuvan tedavi kullanım süresi 1 yıla kadardır. Hastalık nüksü ya da tolere edilemeyen toksisite gelişince tedavi sonlandırılmalıdır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

KEYTRUDA'nın, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, skuamöz olmayan KHDAK'de EGFR ve ALK mutasyonları bulunmayan, eş zamanlı immünsüpresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik KHDAK'de, PD-L1 ekspresyonu %50 ve üzerinde olan hastaların birinci basamak tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1, PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz. Pembrolizumab tedavisi tıbbi onkologlarca planlanıp uygulanmalıdır.

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, EGFR ya da ALK mutasyonları bulunmayan ve eş zamanlı immünsüpresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik skuamöz olmayan KHDAK

hastalarının birinci basamak tedavisinde, platin ve pemetrekset kemoterapi rejimi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz.

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, eş zamanlı immünsupresif ve kortikosteroid tedavisi almayan, metastatik skuamöz KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde karboplatin ve paklitaksel veya nab-paklitaksel'den herhangi biri ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz.

Ürotelyal Karsinom

KEYTRUDA, enfortumab vedotin ile kombinasyon halinde, platin içeren kemoterapiye uygun, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1 olan, platin içeren kemoterapi esnasında veya sonrasında, ya da platin içeren neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi tedavisini takiben 12 ay içerisinde progrese olan lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların tedavisinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımda endikedir.

KEYTRUDA monoterapi halinde, sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan ve tümörleri kombine pozitif skor (CPS) ≥ 10 ile PD-L1 eksprese eden yetişkinlerde lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomun tedavisi için endikedir. Maksimum kullanım süresi iki yıla veya hastalık progresyonu ya da tolere edilemeyen toksisite gelişmesine kadardır.

Skuamöz Hücreli Baş Boyun Karsinomu (SHBBK)

KEYTRUDA, monoterapi olarak veya platin ve 5-florourasil (5-FU) kemoterapisi ile kombinasyon halinde, ECOG PS 0-1 olan, tümörleri kombine pozitif skor (CPS) ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden erişkinlerde metastatik veya rezeke edilemeyen tekrarlayan nazofarinks dışı SHBBK'nin birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalar eğer küratif kemoradyoterapi almışlarsa küratif tedaviden sonra en az 6 aylık hastalıksız süre geçmiş olmalıdır.

KEYTRUDA, monoterapi olarak, platin içeren kemoterapi sonrasında ilerleyen ve PD-L1'i $\geq$ %50 TPS (Tümör Pozitiflik Oranı) ile ifade eden tümörleri olan yetişkinlerde, tekrarlayan veya metastatik baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomun tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Renal Hücreli Karsinom (RCC)

KEYTRUDA, aksitinib ile kombinasyon halinde, Karnofski performans skoru ≥ 70 olan, semptomatik beyin metastazı olmayan, kontrolsüz hipertansiyonu olmayan, IMDC risk kategorisi orta/kötü riskli yetişkin metastatik berrak hücreli renal karsinomlu hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

KEYTRUDA, monoterapi halinde, berrak hücreli renal karsinomu olan yetişkinlerin adjuvan tedavisi için aşağıda belirtilen risk faktörlerinden en az birini karşılayan hastalarda 1 yıl süreyle kullanımı endikedir:

- Patolojik evresi pT2N0M0 olup, grade 4 veya sarkomatoid özellikli olan hastalar
- Patolojik evresi pT3-4N0 olan ya da T evresinden bağımsız patolojik bölgesel nodal tutulumu olan herhangi grade hastalar
- M1 olup nefrektomi ve nefrektomiyle eş zamanlı ya da 1 yıl içinde komplet metastazektomi yapılan hastalar

Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL)

KEYTRUDA, otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında relaps olan veya OKHN için uygun olmayan en az iki basamak tedaviyi takiben nükseden veya refrakter, cHL'li 3 yaş ve üzeri pediatrik ve yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

Özofagus Karsinomu

KEYTRUDA, sisplatin ve floropirimidin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde (progresyona dek veya maksimum 35 siklus), tümörleri CPS ≥ 10 ile PD-L1 eksprese eden erişkinlerde, küratif tedaviye uygun olmayan lokal ilerlemiş veya metastatik özofagus karsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kolorektal Kanser (mCRC)

KEYTRUDA, monoterapi olarak tümörde mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) veya uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) bulunan RAS yabanıl (wild) tip, ECOG PS 0-1 olan, erişkin metastatik kolorektal kanserde progresyona dek veya en fazla 35 siklus olarak birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalar eğer adjuvan tedavi almışlarsa 6 aydan uzun hastalısız süre geçmiş olmalıdır.

Üçlü Negatif Meme Kanseri (TNBC)

KEYTRUDA, ECOG PS 0-1, yüksek nüks riski olan (tümör boyutu ≥ 2 cm veya aksiller lenf bezi pozitif) lokal ileri/erken evre üçlü negatif meme kanserli yetişkinlerin tedavisinde neoadjuvan tedavi olarak antrasiklin ve karboplatinli kemoterapi ile kombinasyon halinde ve ardından cerrahi sonrası adjuvan tedavi devamı olarak monoterapi şeklinde nükse kadar veya maksimum 17 siklusa kadar endikedir.

KEYTRUDA, valide edilmiş bir test ile PD-L1 (+) (CPS ≥ 10) olan, rezeke edilemeyen lokal olarak tekrarlamış veya metastatik TNBC'nin birinci basamak tedavisinde kemoterapi ile kombine olarak endikedir. Hastalar eğer erken evrede adjuvan kemoterapi almışlarsa en az 6 aylık hastalısız süre geçmiş olmalıdır.

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) Veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) İzlenen Solid Tümörlü Kanser

KEYTRUDA, önceki tedaviyi takiben progresyon gösteren ve alternatif tedavi seçenekleri olmayan, rezeke edilemeyen veya metastatik, MSI-H veya dMMR izlenen solid tümörlü yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Rahim Ağzı Kanseri

KEYTRUDA, kemoradyoterapi ile kombinasyon halinde, önceden definitif terapi görmemiş yetişkinlerde PD-L1 kombine pozitif skor (CPS) ≥ 1 olan, FIGO 2014 evrelemesine göre Evre III - IVA lokal olarak ilerlemiş rahim ağzı kanseri tedavisi için endikedir. Kabul edilmeyen toksisiteye veya maksimum 2 yıla kadar kullanımı uygundur.

KEYTRUDA, bevasizumab ile birlikte, paklitaksel ve sisplatin/karboplatin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde veya sadece paklitaksel ve sisplatin/karboplatin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde ve sonrasında idame olarak (progresyona dek veya maksimum 35 siklus), ECOG PS 0-1 ve tümörlerinde CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden küratif tedavi adayı olmayan persistan, tekrarlayan veya metastatik rahim ağzı kanseri tedavisi için endikedir.

Gastrik veya Gastroözofageal Bileşke (GEJ) Adenokarsinomu

KEYTRUDA, trastuzumab, floropirimidin ve platin içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde, tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden yetişkinlerde lokal olarak ilerlemiş rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-pozitif gastrik veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir.

KEYTRUDA, floropirimidin ve platin temelli kemoterapi ile kombinasyon halinde (progresyona dek veya maksimum 35 siklus), tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden erişkinlerde, küratif tedaviye uygun olmayan lokal ilerlemiş veya metastatik HER2-negatif gastrik adenokarsinom veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve onların gözetimi altında verilmelidir.

Hastalar KHDAK tedavisine başlamadan sigarayı bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir.

PD-L1 testi

Endikasyonda belirtilmişse, PD-L1'in tümör ekspresyonuna dayalı olarak KEYTRUDA tedavisi için hasta seçimi, valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.4, 4.8 ve 5.1).

MSI-H/dMMR testi

Endikasyonda belirtilmişse MSI-H/dMMR tümör durumuna dayalı olarak KEYTRUDA tedavisi için hasta seçimi valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1 ve 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde önerilen KEYTRUDA dozu, 30 dakika süresince intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 3 haftada bir 200 mg veya 6 haftada bir 400 mg'dır.

3 yaş ve üzeri cHL'li veya 12 yaş ve üzeri melanomlu pediatrik hastalarda monoterapi olarak önerilen KEYTRUDA dozu, 30 dakika süresince intravenöz infüzyon olarak uygulanan 3 haftada bir 2 mg/kg vücut ağırlığı (bw)'dır (maksimum 200 mg'a kadar).

Hastalar KEYTRUDA ile hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir. Atipik yanıtlar (örneğin; tümör büyüklüğünde başlangıçta geçici bir artış veya ilk birkaç ay içinde küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörde küçülme) gözlenmiştir. Hastalık progresyonu doğrulanana kadar, başlangıçta hastalık progresyon kanıtı olan klinik açıdan stabil hastalar için tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Melanomanın veya RCC'nin adjuvan tedavisi için KEYTRUDA, hastalık reküransına, kabul edilemez toksisiteye veya bir yıla kadar bir süre boyunca uygulanmalıdır.

TNBC'nin neoadjuvan ve adjuvan tedavisi için hastalar, kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan KEYTRUDA ile 3 haftada bir 200 mg 8 doz veya 6 haftada bir 400 mg 4 doz veya definitif cerrahiyi engelleyen hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir, ardından adjuvan tedavi olarak KEYTRUDA monoterapi şeklinde 3 haftada bir 200 mg 9 doz veya 6 haftada bir 400 mg 5 doz veya hastalık tekrarlayan veya kabul edilemez toksisiteye kadar verilmelidir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan tedavi olarak KEYTRUDA ile ilgili definitif cerrahiyi engelleyen hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite yaşayan hastalar, adjuvan tedavi olarak KEYTRUDA monoterapisini almamalıdır.

Lokal olarak ilerlemiş rahim ağzı kanserinde hastalar kemoradyoterapi ile eş zamanlı KEYTRUDA, ardından monoterapi olarak KEYTRUDA ile tedavi edilmelidir. KEYTRUDA 3 haftada bir 200 mg veya 6 haftada bir 400 mg olarak hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar uygulanabilir.

Uygulama şekli:

KEYTRUDA 30 dakika süresince intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. KEYTRUDA intravenöz yükleme veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

KEYTRUDA intravenöz kemoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanacağı zaman önce KEYTRUDA uygulanmalıdır. Ayrıca birlikte uygulanan kemoterapi ajanlarının Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurunuz. Kombinasyon halinde kullanım için, eşlik eden tedavilerin Kısa Ürün Bilgisi'ne (KÜB) bakınız.

KEYTRUDA enfortumab vedotin ile kombinasyon şeklinde uygulanacağı zaman, aynı gün verildiğinde, enfortumab vedotinden sonra KEYTRUDA uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kalıcı olarak bırakılması (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

KEYTRUDA dozunun azaltılması önerilmez. Tablo 1'de açıklandığı gibi advers reaksiyonları yönetmek için KEYTRUDA tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir.

Tablo 1: KEYTRUDA için tavsiye edilen tedavi değişiklikleri

İmmün aracılı advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
Pnömonit	Derece 2	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 3 veya 4 ya da tekrarlayan derece 2	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Kolit	Derece 2 veya 3	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 4 veya tekrarlayan derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Nefrit	Derece 2 ve kreatininde üst normal limitin (ÜNL) $>1,5 - \leq 3$ katı yükselme	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece ≥ 3 ve kreatininde ÜNL'nin > 3 katı yükselme	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Endokrinopatiler	Derece 2 adrenal yetmezlik ve hipofizit	Hormon replasmanı ile kontrol altına alınana kadar tedaviye ara veriniz.

	Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik veya semptomatik hipofizit Derece ≥ 3 hiperglisemi (glukoz 250 mg/dL veya $>13,9$ mmol/L) veya ketoasidoz ile ilişkili Tip 1 diyabet Derece ≥ 3 hipertirodizm	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*. Derece 2'ye veya daha düşük dereceye iyileşen derece 3 veya derece 4 endokrinopatisi olan ve hormon replasmanı ile kontrol altında olan hastalarda, eğer endike ise, pembrolizumaba devam edilmesi (gerekirse) kortikosteroid azaltımından sonra düşünülebilir. Aksi takdirde tedavi bırakılmalıdır.
	Hipotirodizm	Hipotirodizm, tedaviye ara verilmeksizin replasman tedavisiyle iyileştirilebilir.
Hepatit NOT: Pembrolizumab ile aksitinib kombinasyonu ile karaciğer enzimlerinde yükselme olan RCC hastaları için bu tablonun ardından dozlama kılavuzlarına bakınız.	Derece 2 ve ÜNL'den > 3 - <5 kat daha yüksek aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) veya ÜNL'den $>1,5$ - 3 kat daha yüksek total bilirubin	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece ≥ 3 ve AST veya ALT ÜNL'den >5 kat daha yüksek ya da total bilirubin ÜNL'den >3 kat daha yüksek	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
	Karaciğere metastaz ile birlikte başlangıçta AST veya ALT'de derece 2 yükselme olması durumunda, hepatit ile birlikte AST veya ALT'de ≥ 1 hafta süren $\geq 50\%$ artışlar	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Deri reaksiyonları	Derece 3 veya şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 4 veya teşhisi konmuş SJS veya TEN	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar	Reaksiyonun tipi ve ciddiyetine göre (derece 2 veya 3)	Advers reaksiyonlar derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*.
	Derece 3 veya 4 miyokardit Derece 3 veya 4 ensefalit Derece 3 veya 4 Guillain-Barré sendromu	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
	Derece 4 veya tekrarlayan derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Derece 3 veya 4	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız.
---	-----------------	-----------------------------------

Not: Toksisite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v 4.0) göre belirlenmiştir.

* Tedaviye bağlı toksisite son KEYTRUDA dozundan sonra 12 hafta içerisinde derece 0-1'e geri dönmezse veya 12 hafta içerisinde kortikosteroid dozunun günde 10 mg veya daha az prednizon ya da eşdeğerine düşürülebilmesi durumunda, KEYTRUDA tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Daha önce immün aracılı miyokardit geçiren hastalarda pembrolizumab tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Tablo 1'de aksi belirtilmediği sürece, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak KEYTRUDA, derece 4 veya tekrarlayan derece 3 immün aracılı advers reaksiyonlar için kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Derece 4 hematolojik toksisite için, yalnızca cHL'li hastalarda, advers reaksiyonlar derece 0-1'e dönene kadar KEYTRUDA tedavisine ara verilmelidir.

RCC'de aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA

Aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA ile tedavi edilen RCC hastaları için, aksitinib dozuna ilişkin bilgi için KÜB'e bakınız. Pembrolizumab ile birlikte kullanıldığında, aksitinib dozunun başlangıç 5 mg dozunun üzerine çıkarılması, 6 hafta veya daha uzun aralıklarla düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Aksitinib ile kombinasyon halinde KEYTRUDA ile tedavi edilen RCC hastalarında karaciğer enzim yükselmeleri için:

- Eğer toplam bilirubin ≥ 2 kat ÜNL olmadan ALT veya AST ≥ 3 kat ÜNL ancak < 10 kat ÜNL ise, hem KEYTRUDA hem de aksitinibe, bu advers reaksiyonlar derece 0-1'e dönene kadar ara verilmelidir. Kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Tek bir ilaçla yeniden tedavi veya iyileşme sonrasında her iki ilaçla ardışık olarak yeniden tedavi düşünülebilir. Aksitinib ile yeniden tedaviye başlanıyorsa, aksitinib KÜB'üne göre doz azaltılması düşünülebilir.
- Eğer ALT veya AST ÜNL değerinin 10 veya daha fazla katı veya ÜNL > 3 katı ve eşzamanlı olarak total bilirubin ≥ 2 katı ÜNL ise hem KEYTRUDA hem de aksitinib kalıcı olarak kesilmelidir ve kortikosteroid tedavisi düşünülebilir.

KEYTRUDA ile tedavi edilen hastalara Hasta Uyarı Kartı verilmeli ve KEYTRUDA'nın riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (ayrıca bkz. Kullanma Talimatı).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

KEYTRUDA'nın güvenlilik ve etkililiği, melanomlu veya cHL'li pediyatrik hastalar hariç, 18 yaşından küçük çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Takip edilebilirlik:**

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

PD-L1 durumunun değerlendirilmesi

Tümörün PD-L1 durumu değerlendirilirken; yalancı negatif veya yalancı pozitif tayinleri en aza indirmek için geçerliliği gösterilmiş ve sağlam bir metodolojinin seçilmesi önemlidir.

İmmün aracılı advers reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda şiddetli ve ölümcül vakalar dahil immün aracılı advers reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Pembrolizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan immün aracılı advers reaksiyonların çoğu geri dönüşlüdür ve pembrolizumab dozlarına ara verilerek, kortikosteroidler uygulanarak ve/veya destekleyici tedaviyle iyileştirilebilir. İmmün aracılı advers reaksiyonların pembrolizumabın son dozundan sonra da ortaya çıkabildiği görülmüştür. Birden fazla vücut sistemini etkileyen, immün aracılı advers reaksiyonlar eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir.

İmmün aracılı advers reaksiyonlardan kuşkulandığında, etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirmenin yapıldığından mutlaka emin olunmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumab tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Derece ≤ 1 'e iyileşme olduktan sonra, kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. İmmün aracılı advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda yürütülen klinik çalışmaların sınırlı verilerine dayanarak, diğer sistemik immüsupresanların uygulanması düşünülebilir.

Eğer advers reaksiyon derece ≤ 1 olarak kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse KEYTRUDA'nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumaba tekrar başlanabilir.

Replasman hormonlarıyla kontrol altında olan endokrinopatiler hariç, nüks eden herhangi bir 3. derece immün aracılı advers reaksiyon ve herhangi bir 4. derece immün aracılı advers reaksiyon toksisitesi durumunda pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, önceden mevcut otoimmün hastalığı (AID) olan hastalarda bağışıklık kontrol noktası inhibitörü tedavisini takiben immün aracılı advers reaksiyon riskinin, önceden mevcut AID'si olmayan hastalara kıyasla artabileceğini

göstermektedir. Ek olarak, altta yatan AID alevlenmeleri sık görülmüş, ancak çoğunluğu hafif şiddette olup yönetilebilir nitelikte olmuştur.

İmmün aracı pnömonit

Pembrolizumab alan hastalarda pnömonit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömonit belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Pnömonit kuşkusu radyografik görüntülemeyle doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); 2. derece pnömonitte pembrolizumaba ara verilmeli ve 3. derece, 4. derece veya nüks eden 2. derece pnömonitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün aracı kolit

Pembrolizumab alan hastalarda kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); 2. derece veya 3. derece kolitte pembrolizumaba ara verilmeli ve 4. derece ve tekrarlayan 3. derece kolitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Potansiyel gastrointestinal perforasyon riski göz önüne alınmalıdır.

İmmün aracı hepatit

Pembrolizumab alan hastalarda hepatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar karaciğer fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve hepatit belirtileri yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. 2. derece olaylar (başlangıçta günde 0,5-1 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve derece ≥ 3 olaylar (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) için kortikosteroidler uygulanmalı ve karaciğer enzim yükselmelerinin şiddetine bağlı olarak pembrolizumaba ara verilmeli veya pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün aracı nefrit

Pembrolizumab alan hastalarda nefrit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonunda değişiklikler yönünden takip edilmeli ve böbrek fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalı (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve kreatinin yükselmelerinin şiddetine bağlı olarak 2. derece nefritte pembrolizumaba ara verilmeli ve 3. derece veya 4. derece nefritte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün aracı endokrinopatiler

Pembrolizumab tedavisi sırasında hipofizit, tip 1 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, hipotiroidizm ve hipertiroidizmi içeren şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir.

İmmün aracı endokrinopatilerin görüldüğü vakalarda uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekli olabilir.

Pembrolizumab alan hastalarda adrenal yetmezlik (primer ve sekonder) bildirilmiştir. Pembrolizumab alan hastalarda hipofizit de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar adrenal yetmezlik ve hipofizit (hipopitüitarizm de dahil) belirti ve bulguları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Adrenal yetmezlik tedavisi için kortikosteroidler ve diğer hormon replasman tedavileri klinik yönden endike olan şekilde uygulanmalıdır. 2. derece adrenal yetmezlikte veya hipofizitte olay hormon replasmanı ile kontrol altına alınmaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. 3. derece veya 4. derece adrenal yetmezlikte veya semptomatik hipofizitte pembrolizumaba ara verilmeli veya durdurulmalıdır. Kortikosteroid

azaltımından sonra, gerekirse pembrolizumaba devam edilmesi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Uygun hormon replasmanını sağlamak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

Pembrolizumab alan hastalarda diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diabetes mellitus bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hiperglisemi ve diyabetin diğer belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Tip 1 diyabet için insülin uygulanmalı ve 3. derece veya daha yüksek hiperglisemi veya ketoasidoz vakalarında metabolik kontrole ulaşıncaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pembrolizumab alan hastalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroiditi içeren tiroid bozuklukları bildirilmiştir ve bunlar tedavi sırasında herhangi bir anda meydana gelebilir. Hipotiroidizm, daha önce radyasyon terapisi almış SHBBK'lı hastalarda daha sık rapor edilmiştir. Bu nedenle hastalar tiroid fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve tiroid bozukluklarının klinik belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm, tedaviye ara verilmeden ve kortikosteroidler uygulanmadan replasman tedavisiyle yönetilebilir. Hipertiroidizm, semptomatik tedaviyle yönetilebilir. 3. derece veya daha yüksek dereceli hipertiroidizmde durum derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Uygun hormon replasmanını sağlamak için tiroid fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

3. derece veya 4. derece endokrinopatileri 2. derece veya daha düşük derecelere gerileyen ve hormon replasmanı ile kontrol edilen hastalarda, kortikosteroid azaltımından sonra, gerekirse pembrolizumaba devam edilmesi düşünülebilir. Yoksa tedavi durdurulmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmün aracılı deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan hastalarda immün aracılı ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar şüpheli ciddi deri reaksiyonları açısından izlenmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Advers reaksiyonun ciddiyeti baz alınarak, 3. derece deri reaksiyonları derece ≤ 1 'e iyileşene kadar pembrolizumaba ara verilmeli, 4. derece deri reaksiyonlarında ise pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pembrolizumab alan hastalarda, Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SJS veya TEN'in belirti ve bulguları ile karşılaşıldığında, pembrolizumaba ara verilmeli ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzmanlaşmış bir birime gönderilmelidir. Eğer SJS veya TEN teşhisi kesinleşirse, pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Önceden diğer immün-stimulatör antikanser ajanlarla ciddi veya hayatı tehdit eden deri advers reaksiyonu geçiren bir hastada pembrolizumab kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

İmmün aracılı diğer advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki klinik yönden anlamlı vakalar dahil diğer immün aracılı advers reaksiyonlar bildirilmiştir: Üveit, artrit, miyozit, miyokardit, pankreatit, Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom, hemolitik anemi, sarkoidoz, ensefalit, miyelit, vaskülit, sklerozan kolanjit, gastrit, enfektif olmayan sistit, hipoparatiroidizm ve perikardit (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Advers reaksiyonun şiddetine ve tipine bağlı olarak, 2. derece veya 3. derece olaylar için pembrolizumab durdurulmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır.

Advers reaksiyon 1. derece veya daha düşük derecede kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse KEYTRUDA'nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumab tedavisine tekrar başlanabilir.

Nüks eden herhangi bir 3. derece immün aracılı advers reaksiyonda ve herhangi bir 4. derece immün aracılı advers reaksiyonda pembrolizumab tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

3. veya 4. derece miyokardit, ensefalit veya Guillain-Barré sendromu için pembrolizumab kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Transplantasyona bağlı advers reaksiyonlar

Solid organ nakli reddi

PD-1 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde solid organ transplantasyonu reddi bildirilmiştir. Pembrolizumab ile tedavi, solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda organ reddi riskini arttırabilir. Bu hastalarda pembrolizumab tedavisi faydası ile olası organ reddi riski karşılaştırılmalıdır.

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun (HKHT) komplikasyonları

Pembrolizumab ile tedaviden sonra Allojenik HKHT

Önceki pembrolizumab maruziyetinden sonra allojenik HKHT uygulanan cHL hastalarında graft-versus-host-hastalığı (GVHD) ve hepatik oklüziv hastalık (VOD) vakaları gözlenmiştir. Daha fazla veri elde edilinceye kadar, HKHT'nin potansiyel yararları ve nakille ilişkili komplikasyonların muhtemel artmış riski, vaka bazında dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Pembrolizumab tedavisinden önce allojenik HKHT

Allojenik HKHT öyküsü olan hastalarda, pembrolizumab tedavisinden sonra fatal GVHD dahil akut GVHD bildirilmiştir. Transplantasyon prosedüründen sonra GVHD yaşayan hastalar pembrolizumab tedavisinden sonra daha yüksek GVHD riskine maruz kalabilirler. Allojenik HKHT öyküsü olan hastalarda pembrolizumab tedavisinin yararı muhtemel GVHD riskiyle karşılaştırılmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda hipersensivite ve anafilaksiyi de içeren, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 3. veya 4. derece infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). 1. veya 2. derece infüzyon reaksiyonu olan hastalar yakın takip altında pembrolizumab almaya devam edebilirler; antipiretik ve antihistaminik ilaçlarla ön tedavi düşünülebilir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab kullanımı

Pembrolizumab kemoterapi ile kombinasyon halinde, bireysel bazda potansiyel fayda/risk dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra ≥ 75 yaşındaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Hastalığa spesifik önlemler

Daha önce platin içeren kemoterapi almış ürotelyal karsinomlu hastalarda pembrolizumab kullanımı

Prognostik özellikleri daha kötü ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedaviye başlamadan önce hekimler pembrolizumabın etkisinin gecikmeli başlangıcını dikkate almalıdır. Ürotelyal kanserde pembrolizumab tedavisiyle 2 ay içinde kemoterapiye göre daha fazla sayıda ölüm

gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Erken ölümlerle ilişkili faktörler önceki platin tedavisi sırasında hızlı ilerleyen hastalık ve karaciğer metastazları olarak tespit edilmiştir.

Sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmadığı düşünülen ve tümörleri CPS ≥ 10 ile PD-L1 eksprese eden ürotelyal karsinom hastalarında pembrolizumab kullanımı

KEYNOTE-052'nin çalışma popülasyonunun başlangıç ve prognostik hastalık özellikleri, karboplatin bazlı kombinasyon için uygun olan ve faydanın karşılaştırmalı bir çalışmada (KEYNOTE-361) değerlendirildiği hastaların bir oranını içermektedir. KEYNOTE-361'de, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisi ile tedavi başlangıcından sonraki 6 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm ve ardından uzun süreli sağkalım yararı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Erken ölümlerle ilişkili hiçbir spesifik faktör tanımlanamamıştır. Hekimler, karboplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi için uygun olduğu düşünülen ürotelyal karsinomlu hastalarda tedaviye başlamadan önce pembrolizumab etkisinin gecikmeli başlangıcını dikkate almalıdır. KEYNOTE-052 ayrıca, mono-kemoterapiye uygun, randomize veri bulunmayan hastaları da içermektedir. Ek olarak, kemoterapi için uygun olmadığı düşünülen daha düşük hastalarda (Örn. ECOG performans durumu 3) hiçbir güvenlik ve etkinlik verisi bulunmamaktadır. Bu verilerin yokluğunda, bireysel bazda potansiyel risk-yarar dikkatlice değerlendirildikten sonra pembrolizumab bu popülasyonda dikkatle kullanılmalıdır.

KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde pembrolizumabın kullanımı

Genel olarak, pembrolizumab kombinasyon tedavisiyle advers reaksiyonların sıklığının pembrolizumab monoterapisine veya tek başına kemoterapiye göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir ve bu durum bu bileşenlerden her birinin katkılarını yansıtmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı pembrolizumab monoterapisi ile doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Hekimler, tümörleri PD-L1 eksprese eden, KHDAK'ı olan, önceden tedavi almamış hastalarda, tedaviye başlamadan önce mevcut tedavi seçeneklerinin (pembrolizumab monoterapisi veya pembrolizumab ile kemoterapi kombinasyonu) yarar/risk dengesini değerlendirmelidir.

KEYNOTE-042'de, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisi ile tedavi başlangıcından sonraki 4 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm ve ardından uzun süreli sağkalım yararı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

SHBBK'lı hastaların birinci basamak tedavisi için pembrolizumab kullanımı

Genel olarak, pembrolizumab kombinasyon tedavisi için advers reaksiyonların sıklığının, pembrolizumab monoterapisi veya tek başına kemoterapiye göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum, bu bileşenlerin her birinin advers reaksiyonlara katkısını yansıtmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Hekimler, tümörleri PD-L1 eksprese eden SHBBK hastalarında tedaviye başlamadan önce mevcut tedavi seçeneklerinin (pembrolizumab monoterapisi veya kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab) yarar/risk dengesini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Melanomlu hastaların adjuvan tedavisinde pembrolizumab kullanımı

≥ 75 yaşındaki hastalarda şiddetli ve ciddi advers reaksiyonların sıklığında artış eğilimi gözlenmiştir. ≥ 75 yaşındaki hastalarda melanomun adjuvan tedavisinde pembrolizumabın güvenlik verileri sınırlıdır.

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde RCC hastalarının birinci basamak tedavisi için kullanımı

Pembrolizumab, aksitinib ile birlikte verildiğinde, ilerlemiş RCC'li hastalarda beklenenden daha fazla sıklıkta 3. ve 4. derece ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak karaciğer enzimleri

izlenmelidir. İlaçların monoterapide kullanıldığı zamana kıyasla karaciğer enzimlerinin daha sık izlenmesi düşünülebilir. Her iki ilaç için de tıbbi yönetim yönergeleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve aksitinib için KÜB’e bakın).

MSI-H/dMMR CRC’li hastaların birinci basamak tedavisi için pembrolizumabın kullanımı

KEYNOTE-177’de, tedavinin ilk 4 ayında kemoterapiye kıyasla pembrolizumab için genel sağkalım olaylarına ilişkin tehlike oranları daha yüksektir ve bunu pembrolizumab için uzun vadeli sağkalım yararı izlemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Klinik çalışmalara alınmayan hastalar

Aşağıdaki durumları olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: Aktif merkezi sinir sistemi (MSS) metastazları, ECOG PS ≥ 2 (ürotelyal karsinom ve RCC hariç), HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu, aktif sistemik otoimmün hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, daha önceden geçirilmiş, sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren pnömonit, başka bir monoklonal antikora karşı şiddetli aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar, immünosupresif tedavi alan hastalar ve ipilimumab tedavisi sırasında şiddetli immün aracılı advers reaksiyonlar yaşamış hastalar (12 haftadan daha uzun süreyle kortikosteroid tedavisi (> 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) gerektiren herhangi bir 3. derece veya 4. derece toksisite şeklinde tanımlanır). Aktif enfeksiyonları olan hastalar klinik çalışmalara alınmamış ve pembrolizumab almadan önce bu hastaların enfeksiyonlarının tedavi edilmiş olması şart koşulmuştur. Pembrolizumab tedavisi sırasında aktif enfeksiyonlar gelişen hastalar uygun ilaç tedavisiyle tedavi edilmiştir. Başlangıçta klinik yönden anlamlı böbrek (kreatinin $> 1,5 \times \text{ÜNL}$) veya karaciğer (bilirubin $> 1,5 \times \text{ÜNL}$, ALT, AST $> 2,5 \times \text{ÜNL}$, karaciğer metastazları yokluğunda) anormallikleri olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır. Bu nedenle, şiddetli böbrek yetmezliği ve orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Oküler melanomlu hastalarda KEYTRUDA’nın güvenliliği ve etkililiği hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Artmış potansiyel risk dikkatle değerlendirildikten sonra, bu hastalarda pembrolizumab uygun ilaç yönetimiyle kullanılabilir.

Hasta Uyarı Kartı

KEYTRUDA’yı reçeteleyen tüm hekimler Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzlar’ına aşina olmalıdır. Reçeteleyen hekimin, hasta ile KEYTRUDA tedavisinin risklerini tartışmaları gerekmektedir. Hastaya her reçete ile Hasta Uyarı Kartı sağlanacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pembrolizumab ile hiçbir resmi farmakokinetik ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Pembrolizumab dolaşımdan katabolizma yoluyla uzaklaştırıldığından, metabolik ilaç-ilac etkileşimleri beklenmemektedir.

Pembrolizumaba başlamadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immünosupresanların kullanımından kaçınılmalıdır çünkü bunların pembrolizumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile etkileşim potansiyeli mevcuttur. Ancak pembrolizumaba başladıktan sonra, immün aracılı advers reaksiyonları tedavi etmek için, sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosupresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Pembrolizumab kemoterapiyle kombine kullanıldığında kortikosteroidler premedikasyon olarak, antiemetik profilaksi şeklinde ve/veya kemoterapiyle ilişkili advers reaksiyonları hafifletmek amacıyla da kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar için herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlar pembrolizumab tedavisi süresince ve pembrolizumabın son dozundan sonra en az 4 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pembrolizumabın kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir, ancak farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalizasyonunun bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sonuçlar, etki mekanizmasına bağlı olarak, gebelik döneminde pembrolizumab uygulanmasının düşük veya ölü doğum oranlarında artış dahil olmak üzere fetal hasara yol açabileceğine ilişkin potansiyel bir riski göstermektedir. İnsanlarda immün globulin G4'ün (IgG4) plasenta bariyerinden geçtiği bilinmektedir, dolayısıyla, bir IgG4 olan pembrolizumab anneden gelişmekte olan fetusa geçme potansiyeline sahiptir. Pembrolizumab dahil PD-1 inhibitörlerinin hamilelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde potansiyel olarak zararlı farmakolojik etkileri vardır. Kadının klinik durumu pembrolizumab tedavisini mutlaka gerektirmedikçe KEYTRUDA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pembrolizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antikorların anne sütüne geçtiği bilindiğinden, yenidoğanlara/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk açısından yararı ve pembrolizumab tedavisinin kadın açısından yararı dikkate alınarak emzirme veya pembrolizumab tedavisinden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pembrolizumabın fertilite üzerindeki muhtemel etkilerine ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında maymunlarda erkek ve dişi üreme organlarında kayda değer etkiler saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pembrolizumab araç ve makine kullanımı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. Pembrolizumab uygulandıktan sonra yorgunluk ve baş dönmesini de içeren sersemlik hali bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pembrolizumab aldıktan sonra kendilerini iyi hissettiklerinden emin olmadıkça araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler**Güvenlilik profilinin özeti**

Pembrolizumab en sık olarak immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun ilaç tedavisi başladıktan sonra veya pembrolizumabın bırakılmasından sonra ortadan kalkmıştır (bkz. aşağıda “Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi”). Aşağıda ve Tablo 2’de yer alan sıklıklar, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır.

Monoterapide pembrolizumab (bkz. Bölüm 4.2)

Pembrolizumab monoterapisinin güvenliliği klinik çalışmalarda, tümör tipine göre 7.631 hastada dört farklı doz (3 haftada bir 2 mg/kg, 3 haftada bir 200 mg veya 2 hafta ya da 3 haftada

bir 10 mg/kg) için değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, medyan gözlem süresi 8,5 aydı (aralık: 1 gün - 39 ay) ve pembrolizumab ile görülen en sık advers reaksiyonlar yorgunluk (%31), diyare (%22), bulantı (%20)'dir. Monoterapi için bildirilen advers reaksiyonların büyük kısmı 1. veya 2. derece şiddetindedir. En ciddi advers reaksiyonlar immün aracılı advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4). Adjuvan dönemde pembrolizumab monoterapisi ile görülen immün aracılı advers reaksiyonların insidansı tüm dereceler için %36,1 ve 3.-5. derece için %8,9 iken metastatik dönemde tüm dereceler için %25 ve 3.-5. derece için %6 idi. Adjuvan uygulamasında immün aracılı hiçbir yeni advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Kombinasyon halindeki Pembrolizumab ile kemoterapi veya kemoradyoterapi (KRT) (bkz. Bölüm 4.2)

Pembrolizumab kombinasyon halinde uygulandığında, tedaviye başlamadan önce ilgili kombinasyon tedavisi bileşenleri için KÜB'e bakın.

Kemoterapi veya KRT ile kombinasyon halinde uygulanan pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda 3 haftada bir 200 mg, 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab alan tümör tipine göre 6.093 hastada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda en sık advers reaksiyonlar anemi (%53), bulantı (%52), ishal (%36), yorgunluk (%35), kabızlık (%32), kusma (%28), nötrofil sayısında azalma (%28) ve iştah azalması (%27) idi. KHDAK'lı hastalarda 3.-5. derece advers reaksiyonların insidansı pembrolizumab kombinasyon tedavisiyle %69 ve tek başına kemoterapiyle %61 idi, SHBBK'lı hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %85 ve kemoterapi artı setuksimab için %84, özefageal karsinomu (EC) olan hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %86 ve tek başına kemoterapi için %83, TNBC'li hastalarda pembrolizumab kombinasyonu için %80 ve tek başına kemoterapi için %77 idi, serviks kanserli hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi (bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmadan kemoterapi veya KRT ile kombinasyon) için %77 ve bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmadan kemoterapi veya tek başına KRT için %71 idi, gastrik kanseri olan hastalarda pembrolizumab kombinasyonu tedavisi (trastuzumab ile birlikte veya trastuzumab olmadan kemoterapi) için %74 ve trastuzumab ile birlikte veya trastuzumab olmadan kemoterapi için %68 idi, HER-2 negatif gastrik kanseri olan hastalarda pembrolizumab kombinasyon terapisi için %75 ve kemoterapi için %70 idi.

Aksitinib ile kombinasyon halinde Pembrolizumab (bkz. Bölüm 4.2)

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde güvenliliği her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab ile günde iki kez 5 mg aksitinib alan ileri evre RCC'li 429 hastanın dahil olduğu bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonlarında en sık görülen advers reaksiyonlar diyare (%54), hipertansiyon (%45), yorgunluk (%38), hipotiroidizm (%35), iştah azalması (%30), palmar plantar eritrodizestezi sendromu (%28), bulantı (%28), ALT artışı (%27), AST artışı (%26), disfoni, (%25), öksürük (%21), kabızlık (%21). 3.-5. derece advers reaksiyonların insidansı, kombinasyon halinde pembrolizumab için %76 ve tek başına sunitinib için %71 idi. Yüksek karaciğer enzimlerine yönelik ek aksitinib güvenlik bilgileri için ayrıca Bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların özetinin tablolastırılmış listesi

Klinik çalışmalarda pembrolizumab monoterapisiyle veya kemoterapi ya da KRT ile kombine uygulanan pembrolizumab ile gözlenen veya pembrolizumabın pazarlama sonrası kullanımı ile raporlanan advers reaksiyonlar Tablo 2'de sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Pembrolizumab veya kombinasyon tedavisi bileşenlerinin tek başına verilmesi ile

meydana geldiği bilinen advers reaksiyonlar, kombinasyon tedavisi ile yapılan klinik çalışmalarda rapor edilmemiş olsa bile, bu tıbbi ürünlerin kombinasyon halinde kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.

Pembrolizumab kombinasyon halinde uygulandığında, ek güvenlik bilgileri için, ilgili kombinasyon tedavisi bileşenleri için KÜB'e bakın.

Tablo 2: Pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar†

MedDRA SOC ve sıklık kategorisi	Monoterapi	Kemoterapi veya kemoradyoterapi ile kombinasyon	Aksitinib ile kombinasyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Yaygın	Pnömoni	Pnömoni	Pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Anemi	Anemi, nötropeni, trombositopeni	
Yaygın	Trombositopeni, nötropeni, lenfopeni	Febril nötropeni, lökopeni, lenfopeni	Anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni
Yaygın olmayan	Lökopeni, immün trombositopeni, eozinofili	Hemolitik anemi*, Eozinofili	Lenfopeni, eozinofili
Seyrek	Hemolitik anemi*, hemofagositik lenfositosis, saf kırmızı hücre aplazisi	İmmün trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon*	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon*	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon*
Yaygın olmayan	Sarkoidoz*		
Seyrek		Sarkoidoz	
Bilinmiyor	Solid organ transplantasyonu reddi		
Endokrin hastalıklar			
Çok yaygın	Hipotiroidizm*	Hipotiroidizm*	Hipertiroidizm, hipotiroidizm*
Yaygın	Hipertiroidizm	Adrenal yetmezlik*, hipertiroidizm*, tiroidit*	Hipofizit*, tiroidit*, adrenal yetmezlik*
Yaygın olmayan	Adrenal yetmezlik*, hipofizit*, tiroidit*	Hipofizit*	
Seyrek	Hipoparatiroidizm	Hipoparatiroidizm	Hipoparatiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Çok yaygın	İştah azalması	Hipokalemi, iştah azalması	İştah azalması
Yaygın	Hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi	Hiponatremi, hipokalsemi	Hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi
Yaygın olmayan	Tip 1 diabetes mellitus*	Tip 1 diabetes mellitus*	Tip 1 diabetes mellitus*
Psikiyatrik hastalıklar			
Çok yaygın		İnsomnia	
Yaygın	İnsomnia		İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Baş ağrısı	Periferik nöropati, baş ağrısı, baş dönmesini içeren sersemlik hali	Baş ağrısı, disgezi

Yaygın	Baş dönmesini içeren sersemlik hali, periferik nöropati, letarji, disguzi	Disguzi, letarji	Baş dönmesini içeren sersemlik hali, letarji, periferik nöropati
Yaygın olmayan	Miyastenik sendrom*, epilepsi	Ensefalit*, epilepsi	Miyastenik sendrom*
Seyrek	Guillain-Barré sendromu*, ensefalit*, miyelit*, optik nörit, menenjit (aseptik)*	Miyastenik sendrom*, Guillain-Barré sendromu*, optik nörit, menenjit (aseptik)	
Göz hastalıkları			
Yaygın	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu
Yaygın olmayan	Üveit*	Üveit*	Üveit*
Seyrek	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu		
Kardiyak hastalıklar			
Yaygın	Kardiyak aritmi‡ (atriyal fibrilasyon dahil)	Kardiyak aritmi‡ (atriyal fibrilasyon dahil)	Kardiyak aritmi‡ (atriyal fibrilasyon dahil)
Yaygın olmayan	Miyokardit, perikardit*, perikardiyal efüzyon	Miyokardit*, perikardit*, perikardiyal efüzyon	Miyokardit
Vasküler hastalıklar			
Çok yaygın			Hipertansiyon
Yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon	
Yaygın olmayan		Vaskulit*	
Seyrek	Vaskulit*		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Çok yaygın	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük, disfoni
Yaygın	Pnömonit*	Pnömonit*	Pnömonit*
Gastrointestinal hastalıklar			
Çok yaygın	Diyare, abdominal ağrı*, bulantı, kusma, kabızlık	Diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı*, kabızlık	Diyare, bulantı, kusma, kabızlık, abdominal ağrı*
Yaygın	Kolit*, ağız kuruluğu	Kolit*, gastrit*, ağız kuruluğu	Kolit*, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	Pankreatit*, gastrit*, gastrointestinal ülserasyon*	Pankreatit*, gastrointestinal ülserasyon*	Pankreatit*
Seyrek	Pankreas ekzokrin yetmezliği, ince bağırsak perforasyonu, çölyak hastalığı	Pankreas ekzokrin yetmezliği, ince bağırsak perforasyonu, çölyak hastalığı	
Bilinmiyor			Pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı
Hepato-bilier hastalıkları			
Yaygın	Hepatit*	Hepatit*	Hepatit*
Seyrek	Sklerozan Kolanjit	Sklerozan Kolanjit*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Çok yaygın	Kaşıntı*, döküntü*	Alopesi, kaşıntı*, döküntü*	Palmar plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü*, kaşıntı*
Yaygın	Şiddetli deri reaksiyonları*, eritem, dermatit, deride	Şiddetli deri reaksiyonları*, dermatit, eritem, deride kuruluk,	Şiddetli deri reaksiyonları*, akneiform dermatit,

	kuruluk, vitiligo*, egzama, alopesi, akneiform dermatit	akneiform dermatit, egzama	dermatit, deride kuruluk, alopesi, egzama, eritem
Yaygın olmayan	Psöriyazis, likenoid keratoz*, papül, saç renginde değişiklikler	Psöriyazis, likenoid keratoz*, vitiligo*, papül	Saç renginde değişiklikler, likenoid keratoz*, papül, psoriyazis, vitiligo*
Seyrek	Stevens-Johnson sendromu, eritema nodozum, toksik epidermal nekroliz	Stevens-Johnson sendromu, eritema nodozum, saç renginde değişiklikler	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı*, artralji	Kas-iskelet ağrısı*, artralji	Kas-iskelet ağrısı*, artralji, ekstremitte ağrısı
Yaygın	Miyozit*, ekstremitte ağrısı, artrit*	Miyozit*, ekstremitte ağrısı, artrit*	Miyozit*, artrit*, tenosinovit*
Yaygın olmayan	Tenosinovit*	Tenosinovit*	
Seyrek	Sjogren's sendromu	Sjogren's sendromu	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Yaygın		Akut böbrek hasarı	Akut böbrek hasarı, nefrit
Yaygın olmayan	Nefrit*	Nefrit*, enfektif olmayan sistit	
Seyrek	Enfektif olmayan sistit		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Çok yaygın	Yorgunluk, asteni, ödem*, ateş	Yorgunluk, asteni, ateş, ödem*	Yorgunluk, asteni, ateş
Yaygın	Grip benzeri hastalık, üşüme	Grip benzeri hastalık, üşüme	Ödem*, gribe benzer hastalık, üşüme
Araştırmalar			
Çok yaygın		Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatinin artışı	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatinin artışı
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi, hiperkalsemi, kanda bilirubin artışı, kan kreatinin artışı	Kan bilirubin artışı, kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi	Kan alkalen fosfataz artışı, hiperkalsemi, kan bilirubin artışı
Yaygın olmayan	Amilaz artışı	Amilaz artışı	Amilaz artışı

*Tablo 2'de sunulan advers reaksiyon sıklıkları tek başına pembrolizumaba tamamen atfedilemez ve altta yatan hastalığın veya kombinasyonda kullanılan diğer tıbbi ürünlerin katkılarını içerebilir.

* Bradikardileri ve taşikardileri içeren standart bir sorguya dayalıdır.

*Aşağıdaki terimler tek bir olaydan çok bir tıbbi durumu tarif eden, birbiriyle ilişkili bir grup olayı temsil eder.

- Hemolitik anemi (otoimmün hemolitik anemi ve Coombs negatif hemolitik anemi)
- İnfüzyona bağlı reaksiyon (ilaç aşırı duyarlılığı, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık, infüzyona bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu, sitokin salınım sendromu ve serum hastalığı)
- Sarkoidoz (kutanöz sarkoidoz ve pulmoner sarkoidoz)
- Hipotiroidizm (miksoödem, immün aracılı hipotiroidizm ve otoimmün hipotiroidizm)
- Adrenal yetmezlik (Addison hastalığı, akut adrenokortikal yetmezlik ve sekonder adrenokortikal yetmezlik)

- Tiroidit (otoimmün tiroidit, sessiz tiroidit, tiroid bozukluğu, akut tiroidit ve immün aracı tiroidit)
- Hipertiroidizm (Graves' hastalığı)
- Hipofizit (hipopitüitarizm ve lenfositik hipofizit)
- Tip 1 diabetes mellitus (diyabetik ketoasidoz)
- Miyastenik sendrom (alevlenme dahil miyastenia gravis)
- Ensefalit (otoimmün ensefalit ve enfektif olmayan ensefalit)
- Guillain-Barré sendromu (aksonal nöropati ve demiyelinizan polinöropati)
- Miyelit (transvers miyeliti içeren)
- Aseptik menenjit (menenjit ve enfektif olmayan menenjit)
- Üveit (koryoretinit, iritis ve iridosiklit)
- Miyokardit (otoimmün miyokardit)
- Perikardit (otoimmün perikardit, plöroperikardit ve miyoperikardit)
- Vaskülit (merkezi sinir sistemi vaskülit, aortit ve dev hücreli arterit)
- Pnömonit (interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, immün aracı pnömoni, immün aracı akciğer hastalığı ve otoimmün akciğer hastalığı)
- Karın ağrısı (karında rahatsızlık hissi, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı)
- Kolit (mikroskobik kolit, enterokolit, hemorajik enterokolit, otoimmün kolit ve immün aracı enterokolit)
- Gastrit (erozif gastrit, hemorajik gastrit ve immün aracı gastrit)
- Pankreatit (otoimmün pankreatit , akut pankreatit ve immün aracı pankreatit)
- Gastrointestinal ülserasyon (mide ülseri ve duodenum ülseri)
- Hepatit (otoimmün hepatit, immün aracı hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve akut hepatit)
- Sklerozan kolanjit (immün aracı kolanjit)
- Kaşıntı (ürtiker, papüler ürtiker ve genital kaşıntı)
- Döküntü (eritemli döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, makülo papüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler ve genital döküntü)
- Şiddetli deri reaksiyonları (eksfoliyatif döküntü, pemfigus ve aşağıdakilerden derece ≥ 3 olanlar; kütanöz vaskülit, büllöz dermatit, ekfoliyatif dermatit, ekfoliyatif jeneralize dermatit, eritema multiforme, liken planus, oral liken planus, pemfigoid, kaşıntı, genital kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, makülo-papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüller döküntü, deri nekrozu ve toksik deri erüpsiyonu)
- Vitiligo (deri depigmentasyonu, deri hipopigmentasyonu ve göz kapağı hipopigmentasyonu)
- Likenoid keratoz (liklen planus ve liken sklerozus)
- Kas-iskelet ağrısı (kas-iskelet rahatsızlığı, sırt ağrısı, kas-iskelet sertliği, kas-iskelet sistemi ilişkili göğüs ağrısı ve tortikolis)
- Miyozit (miyalji, miyopati, nekrotizan miyozit, polimiyalji romatika ve rabdomiyoliz)
- Artrit (eklemde ödem, poliartrit, eklemde efüzyon, otoimmün artrit ve immün aracı artrit)
- Tenosinovit (tendonit, sinovit ve tendon ağrısı)
- Nefrit (otoimmün nefrit, immün aracı nefrit, tubulointerstisyel nefrit ve böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği veya nefrit bulgusu ile birlikte akut böbrek hasarı, nefrotik sendrom, glomerülonefrit, membranöz glomerülonefrit ve akut glomerülonefrit)
- Ödem (periferik ödem, jeneralize ödem, aşırı sıvı yüklenmesi, sıvı tutulması, göz kapağı ödemi ve dudak ödemi, yüz ödemi, lokalize ödem ve periorbital ödem)

Enfortumab vedotin ile kombinasyon halinde pembrolizumab (bkz. Bölüm 4.2)

Pembrolizumab enfortumab vedotin ile kombinasyon halinde uygulandığında, tedaviyi başlatmadan önce enfortumab vedotin için KÜB'e bakın.

Pembrolizumabın enfortumab vedotin ile kombinasyonunun güvenliliği, her 21 günlük döngünün 1. gününde 200 mg pembrolizumab ve 1. ve 8. günlerinde 1,25 mg/kg enfortumab vedotin alan, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomlu 564 hastada değerlendirilmiştir. Genel olarak, pembrolizumab ile enfortumab vedotin kombinasyonunda advers reaksiyonların insidansının, pembrolizumab monoterapisine kıyasla daha yüksek olduğu

gözlenmiştir; bu durum, enfortumab vedotinin katkısını ve kombinasyon tedavisinin daha uzun süresini yansıtmaktadır. Advers reaksiyonlar genel olarak pembrolizumab veya enfortumab vedotin monoterapisi alan hastalarda gözlemlenenlere benzer olmuştur. Makülopapüler döküntü insidansı tüm derecelerde %36 (3.-4. derece %10) olmuştur ve bu oran, pembrolizumab monoterapisinde gözlemlenen orandan daha yüksektir. Genel olarak, advers olay sıklıkları, özellikle ciddi advers olaylar (sırasıyla %56,3 ve %35,3) ve ≥ 3 . Derece olaylar (sırasıyla %80,3 ve %64,2) için <65 yaşa kıyasla ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksektir; bu durum kemoterapi komparatöründeki gözlemlerle benzerdir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler klinik çalışmalarda pembrolizumabın dört farklı dozunu alan (3 haftada bir 2 mg/kg va (vücut ağırlığı), 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg va (vücut ağırlığı) veya 3 haftada bir 200 mg) hastalardan elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu advers reaksiyonların tedavi kılavuzları Bölüm 4.4'te ele alınmaktadır.

İmmün aracılı advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün aracılı pnömonit

Pembrolizumab alan 324 hastada (%4,2) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 143 (%1,9), 81 (%1,1), 19 (% 0,2) ve 9 (% 0,1) hastada görülen 2., 3., 4. veya 5. derece vakalar dahildir. Pnömonit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,9 aydır (aralık: 2 gün – 27,2 ay). Medyan süre 2 aydır (aralık: 1 gün – 51+ ay). Daha önce göğüs bölgesine radyasyon uygulanma öyküsü olan hastalarda (% 8,1), daha önce göğüs bölgesine radyasyon almamış hastalara (%3,9) göre pnömonit daha sık görülmüştür. Pnömonit 131 (%1,7) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. 6'sı sekelli olmak üzere 196 hastada pnömonit tamamen iyileşmiştir.

KHDAK hastalarında 230 hastada (%6,1) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 103 (%2,7), 63 (%1,7), 17 (%0,4) ve 10 (%0,3) hastada görülen 2., 3., 4. veya 5. derece vakalar dahildir. Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHDAK hastalarında daha önce göğüs bölgesine radyasyon uygulanan hastaların %8,9'unda pnömonit görülmüştür. cHL hastalarında pnömonit insidansı (tüm dereceler), KEYNOTE-087 (n=210) ve KEYNOTE-204'te (n=148) cHL hastaları için sırasıyla %5,2 ile %10,8 arasında değişmiştir.

İmmün aracılı kolit

Pembrolizumab alan 158 hastada (%2,1) kolit görülmüştür, bunlara sırasıyla 49 (%0,6), 82 (%1,1) ve 6 (%0,1) hastada görülen 2., 3. veya 4. derece vakalar dahildir. Kolit gelişimine kadar geçen medyan süre 4,3 aydır (aralık: 2 gün – 24,3 ay). Medyan süre 1,1 aydır (aralık: 1 gün – 45,2 ay). Kolit 48 (%0,6) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Kolit 2 hastada sekelli olmak üzere 132 hastada tamamen iyileşmiştir. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen CRC'li hastalarda (n = 153) kolit insidansı, %2 3. derece ve %1,3 4. derece ile %6,5'tir (tüm dereceler)'dir.

İmmün aracılı hepatit

Pembrolizumab alan 80 hastada (%1) hepatit görülmüştür; bunlara sırasıyla 12 (%0,2), 55 (%0,7) ve 8 (%0,1) hastadaki 2., 3. veya 4. derece vakalar dahildir. Hepatit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,5 aydır (aralık: 8 gün – 26,3 ay). Medyan süre 1,3 aydır (aralık: 1 gün– 29+ ay). Hepatit 37 (%0,5) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hepatit 60 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün aracılı nefrit

Pembrolizumab alan 37 hastada (%0,5) nefrit görülmüştür; bunlara sırasıyla 11 (%0,1), 19 (%0,2) ve 2 (< %0,1) 2., 3. veya 4. derece vakalar dahildir. Nefrit gelişimine kadar geçen medyan süre 4,2 aydır (aralık: 12 gün – 21,4 ay). Medyan süre 3,3 aydır (aralık: 6 gün – 28,2+ ay). Nefrit 17 hastada (%0,2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Nefrit 5 hastada sekelli olmak üzere 25 hastada tamamen iyileşmiştir. Pemetreksed ve platin kemoterapisi ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen skuamöz olmayan KHDAK hastalarında (n = 488), nefrit insidansı %0,8 3. derece ve %0,4 4. derece ile tüm derecelerde %1,4'tür.

İmmün aracılı endokrinopatiler

Pembrolizumab alan 74 (%1) hastada adrenal yetmezlik görülmüştür; bunlara sırasıyla 34 (%0,4), 31 (%0,4) ve 4 (%0,1) hastada görülen 2., 3. veya 4. derece vakalar dahildir. Adrenal yetmezlik başlangıcına kadar geçen medyan süre 5,4 aydır (aralık 1 gün - 23,7 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık 3 gün- 40,1+ ay). Adrenal yetmezlik 13 (%0,2) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Adrenal yetmezlik 11 hastada sekelli olmak üzere 28 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 52 hastada (%0,7) hipofizit görülmüştür; bunlara 23 hastadaki (%0,3), 24 hastadaki (%0,3) ve 1 hastadaki (<%0,1) 2., 3. veya 4. derece vakalar dahildir. Hipofizit gelişimine kadar geçen medyan süre 5,9 aydır (aralık: 1 gün – 17,7 ay). Medyan süre 3,6 aydır (aralık: 3 gün – 48,1+ ay). Hipofizit 14 hastada (%0,2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipofizit 8 hastada sekelli olmak üzere 23 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 394 hastada (%5,2) hipertiroidizm görülmüştür; bunlara 108 hastadaki (%1,4) ve 9 hastadaki (%0,1) 2. veya 3. derece vakalar dahildir. Hipertiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 1,4 aydır (aralık: 1 gün – 23,2 ay). Medyan süre 1,6 aydır (aralık: 4 gün – 43,1+ ay). Hipertiroidizm 4 hastada (%0,1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipertiroidizm 11 hastada sekelli olmak üzere 326 hastada (%82,7) tamamen iyileşmiştir. Adjuvan pembrolizumab monoterapisi ile tedavi edilen RCC ve melanomlu hastalarda (n=1.480), hipertiroidizm insidansı %10,9'dur ve bunların çoğu 1. veya 2. derecedir.

Pembrolizumab alan 939 hastada (%12,3) hipotiroidizm görülmüştür; bunlara sırasıyla 687 hastadaki (%9) ve 8 hastadaki (%0,1) 2. veya 3. derece vakalar dahildir. Hipotiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 3,4 aydır (aralık: 1 gün – 25,9 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık: 2 gün – 63+ ay). 6 hasta (%0,1) hipotiroidizm nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Hipotiroidizm 16 hastada sekelli olmak üzere 216 hastada (%23) tamamen iyileşmiştir. cHL hastalarında (n=389) hipotiroidizm insidansı %17 idi, bunların tümü 1. veya 2. derece idi. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen SHBBK hastalarında (n=909), hipotiroidizm insidansı % 0,3 3. derece ile %16,1 (tüm dereceler) idi. Platin ve 5-FU kemoterapisi (n=276) ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen BBSHK hastalarında hipotiroidizm insidansı % 15,2 idi ve bunların tümü 1. veya 2. derece idi. Pembrolizumab'ın aksitinib ile kombinasyonu ile tedavi edilen RCC'li hastalarda (n=429), hipotiroidizm insidansı %35,4 (tüm dereceler) ile %0,2 3. ve 4. derecedir. Adjuvan pembrolizumab monoterapisi ile tedavi edilen RCC ve melanomlu hastalarda (n=1.480), hipotiroidizm insidansı %17,7'dir ve bunların çoğu 1. veya 2. derecedir.

İmmün aracılı deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan 130 hastada (%1,7) immün aracılı ciddi deri reaksiyonları görülmüştür; bunlara 11 (%0,1), 103 (%1,3) ve 1 (<%0,1) hastadaki 2., 3., 4. veya 5. derece vakalar dahildir. Ciddi deri reaksiyonlarının gelişimine kadar geçen medyan süre 2,8 aydır (aralık: 2 gün – 25,5 ay). Medyan süre 1,9 aydır (aralık: 1 gün – 47,1+ ay). 18 hasta (%0,2) ciddi deri reaksiyonları

nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Ciddi deri reaksiyonları 2 hastada sekelli olmak üzere 95 hastada tamamen iyileşmiştir.

Bazıları ölümle sonuçlanan, seyrek SJS ve TEN vakaları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

cHL'de allojenik HKHT'nin komplikasyonları

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-013'teki 14 hastadan 6 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 1 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların hiçbirisi ölümcül değildir. Biri ölümcül olan 2 hasta hepatik VOD yaşamıştır. Bir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamıştır.

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-087'deki 32 hastadan 16 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 7 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların 2'si ölümcüldür. Hiçbir hasta hepatik VOD yaşamamıştır. Hiçbir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamamıştır.

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHT'ye ilerleyen KEYNOTE-204'teki 14 hastadan 8 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 3 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların hiçbirisi ölümcül değildir. Hiçbir hasta hepatik VOD yaşamamıştır. Bir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamıştır.

Renal hücreli karsinom'da pembrolizumab aksitinib ile kombine edildiğinde karaciğer enzimlerinde artış

Aksitinib ile kombinasyon halinde pembrolizumab alan daha önce tedavi edilmemiş RCC'li hastaların klinik çalışmasında, beklenenden daha yüksek bir 3. ve 4. derece ALT artışı (%20) ve AST artışı (%13) gözlenmiştir. ALT'nin artışının başlamasına kadar geçen medyan süre 2,3 aydır (aralık: 7 gün - 19,8 ay). ALT $\geq$ 3 kat ÜNL olan hastalarda (2.-4. derece, n=116), ALT artışının 0-1. dereceye gerileme oranı %94'tür. ALT'si yüksek olan hastaların yüzde elli dokuzu sistemik kortikosteroid almıştır. İyileşen hastaların 92'si (% 84), pembrolizumab (% 3) veya aksitinib (% 31) monoterapisi veya her ikisiyle (% 50) yeniden tedaviye başlatılmıştır. Bu hastaların %55'inde ALT > 3 kat ÜNL tekrarlamamıştır ve ALT > 3 kat ÜNL tekrarlayan hastaların tümü iyileşmiştir. 5. derece hepatik vaka yoktur.

Laboratuvar anormallikleri

Pembrolizumab monoterapisiyle tedavi edilen hastalarda başlangıca göre sonra bir 3. veya 4. derece laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyleydi: Lenfositlerde azalma için %9,9, sodyum azalmasında %7,3, hemoglobin azalmasında %5,7, glukoz artışında %4,6, fosfat azalmasında %4,5, ALT artışında %3,1, AST artışında %2,9, alkalen fosfataz artışında %2,6, potasyum azalmasında %2,2, nötrofil azalmasında %2,1, bilirubin artışında %1,7, platelet azalmasında %1,7, potasyum artışında %1,7, kalsiyum artışında %1,6, albümin azalmasında %1,4, kalsiyum azalmasında %1,3, kreatinin artışında %1,2, lökositlerin azalmasında %0,8, magnezyum artışında %0,8, glukoz azalmasında %0,6, magnezyum azalması için %0,2 ve sodyum artışında %0,2'dir.

Kemoterapi veya KRT ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre bir 3. veya 4. derece laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyleydi: Nötrofillerde azalma için %37,8, lenfositlerde azalma için %31,1, lökositlerde azalma için %24,7, hemoglobinde azalma için %20,7, trombositte azalma için %12,5, sodyum azalması için %9,3, potasyum azalması için %7,9, fosfat azalması için %7,3, glukoz artışı için %5,5, ALT artışı için %5,2, AST artışı için %4,7, kalsiyum azalması için %3,5, bilirubin artışı için %3,2, potasyum artışı için %3,0, kreatinin artışı için %3,0, alkalen fosfataz artışı için %2,4, albümin azalması için %2,3, kalsiyum artışı için %1,6, glukoz azalması için %0,9 ve sodyum artışı için %0,4 idi.

Aksitinib ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan 3. veya 4. derece laboratuvar anormalliğine geçiş yaşayan hastaların oranı şöyleydi: ALT artışı için %20,1, AST artışı için %13,2, lenfosit azalması için %10,8, glukoz artışı için %8,9, sodyum azalması için %7,8, fosfat azalması için %6,4, potasyum artışı için %6,2, kreatinin artışı için %4,3, potasyum azalması için %3,6, bilirubin artışı için %2,1, hemoglobin azalması için %2,1, alkalın fosfataz artışı için %1,7, protrombin INR artışı için %1,5, lökosit azalması için %1,4, platelet azalması için %1,4, parsiyel tromboplastin zamanı uzaması için %1,2, nötrofil azalması için %1,2, sodyum artışı için %1,2, kalsiyum azalması için %0,7, kalsiyum artışı için %0,7, albümin azalması için %0,5 ve glukoz azalması için %0,2.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda 3 haftada bir 2 mg/kg va (vücut ağırlığı), 3 haftada bir 200 mg veya 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg va (vücut ağırlığı) pembrolizumab ile tedavi edilen değerlendirilebilir nitelikteki 2.034 hasta arasından, 9 hastada (% 0,4) pembrolizumaba karşı nötralize edici antikor olmak üzere, 36 (%1,8) hastada tedavi döneminde gelişen pembrolizumaba karşı antikor pozitif sonuçlanmıştır. Anti-pembrolizumab bağlanmasıyla veya nötralize eden antikor gelişimiyle ilişkili olarak farmakokinetik özelliklerde veya güvenlik profilinde değişikliğe dair bulgulara rastlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Monoterapi olarak pembrolizumabın güvenliliği, Faz I/II çalışması KEYNOTE-051’de, yaşları 9 ay ile 17 yaş arasında değişen, ileri evre melanoma, lenfoma veya PD-L1 pozitif, ileri evre nüks etmiş veya dirençli solid tümörleri olan 161 pediyatrik hastada her 3 haftada bir 2 mg/kg va (vücut ağırlığı) dozaj ile değerlendirilmiştir. cHL popülasyonu (n=22), 11 ila 17 yaş arasındaki hastaları içermektedir. Pediyatrik hastalardaki güvenlik profili genellikle pembrolizumab ile tedavi edilen yetişkinlerde görülene benzerdir. En yaygın advers reaksiyonlar; (pediyatrik hastaların en az %20’sinde rapor edilmiştir) ateş (%33), kusma (%30), baş ağrısı (%26), karın ağrısı (%22), anemi (%21), öksürük (%21) ve kabızlık (%20). Monoterapi için bildirilen advers reaksiyonların çoğu 1. veya 2. derece şiddetindeydi. 76 (%47,2) hastada bir veya daha fazla 3. ila 5. derece advers reaksiyon vardı ve bunların 5’inde (%3,1) ölümle sonuçlanan bir veya daha fazla advers reaksiyon vardı. Sıklıklar, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır. Evre IIB, IIC ve III melanomlu ergenlerin adjuvan tedavisinde pembrolizumabın uzun vadeli güvenlik verileri şu anda mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pembrolizumab ile doz aşımı hakkında hiçbir bilgi yoktur.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti ve bulguları yönünden yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikörler, PD-1/PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü proteini-1/ölüm ligandı-1) inhibitörleri
ATC kodu: L01FF02

Etki mekanizması

KEYTRUDA programlı hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve PD-1 ile ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 arasındaki etkileşimi bloke eden bir insanlaştırılmış (humanize) monoklonal antikördür. PD-1 reseptörü, T hücre aracılı immün yanıtların kontrolünde rol oynadığı gösterilmiş olan T hücre aktivitesinin bir negatif düzenleyicisidir. KEYTRUDA PD-1'in, antijen sunan hücrelerde eksprese edilen ve tümör veya tümör mikroçevresindeki diğer hücrelerde de eksprese edilebilen PD-L1 ve PD-L2'e bağlanmasını bloke ederek T hücre yanıtlarını güçlendirir (anti-tümör yanıtlar dahil).

Klinik etkililik ve güvenlik

Melanoma veya önceden tedavi edilmiş KHDAK'nin klinik çalışmalarında 2 haftada bir 10 mg/kg ve 3 haftada bir 10 mg/kg, 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab dozları incelenmiştir. Pembrolizumabın etkililik ve güvenliliği için doz/maruz kalım ilişkilerinin modellenmesine ve simülasyonuna dayanarak, monoterapi şeklinde uygulanan 3 haftada bir 200 mg, 3 haftada bir 2 mg/kg ve 6 haftada bir 400 mg dozları arasında etkililik veya güvenlik bakımından klinik olarak anlamlı hiçbir fark yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Melanoma

KEYNOTE-006: Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş melanomalı hastalardaki kontrollü çalışma

Daha önce hiç ipilimumab ile tedavi edilmemiş ileri evre melanomalı hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü, Faz III KEYNOTE-006 çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar 2 haftada bir (n=279) veya 3 haftada bir (n=277) pembrolizumab 10 mg/kg ya da 3 haftada bir 3 mg/kg ipilimumab (n=278) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). BRAF V600E mutant melanomalı hastaların daha önceden BRAF inhibitör tedavisi almış olmaları şartı aranmamıştır.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır.

834 hastadan %60'ı erkektir, %44'ü 65 yaş ve üzeridir (medyan yaş: 62 [aralık: 18-89]) ve %98'i beyazdır. %65'inde M1c evresi ve %9'unda beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %66'sı daha önce hiç tedavi almamış ve %34'ü en az bir tedavi almıştır. %31'inde ECOG PS 1, %69'unda ECOG PS 0'dı ve %32'sinde LDH yüksektir. BRAF mutasyonları 302 (%36) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 139'u (%46) önceden bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST versiyon 1.1 kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO] gözden geçirmesiyle değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS). İkincil etkililik sonuç ölçütleri genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir. Tablo 3 daha önce ipilimumab tedavisi almamış hastaların minimum 21 aylık takip sonrası gerçekleştirilen final analiz sonucunda ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Final analizde OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir.

Tablo 3: KEYNOTE-006 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=277	2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=279	3 haftada bir 3 mg/kg İpilimumab n=278
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	119 (%43)	122 (%44)	142 (%51)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
p-değeri†	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (24, NA)	Ulaşılmadı (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	183 (%66)	181 (%65)	202 (%73)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
p-değeri †	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%36 (30, 42)	%37 (31, 43)	%13 (10, 18)
Tam yanıt	%13	%12	%5
Kısmi yanıt	%23	%25	%8
Yanıt süresi‡			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2,0, 22,8+)	Ulaşılmadı (1,8, 22,8+)	Ulaşılmadı (1,1+, 23,8+)
18. ayda yanıtın devam ettiği hasta %'si	%68§	%71§	%70§

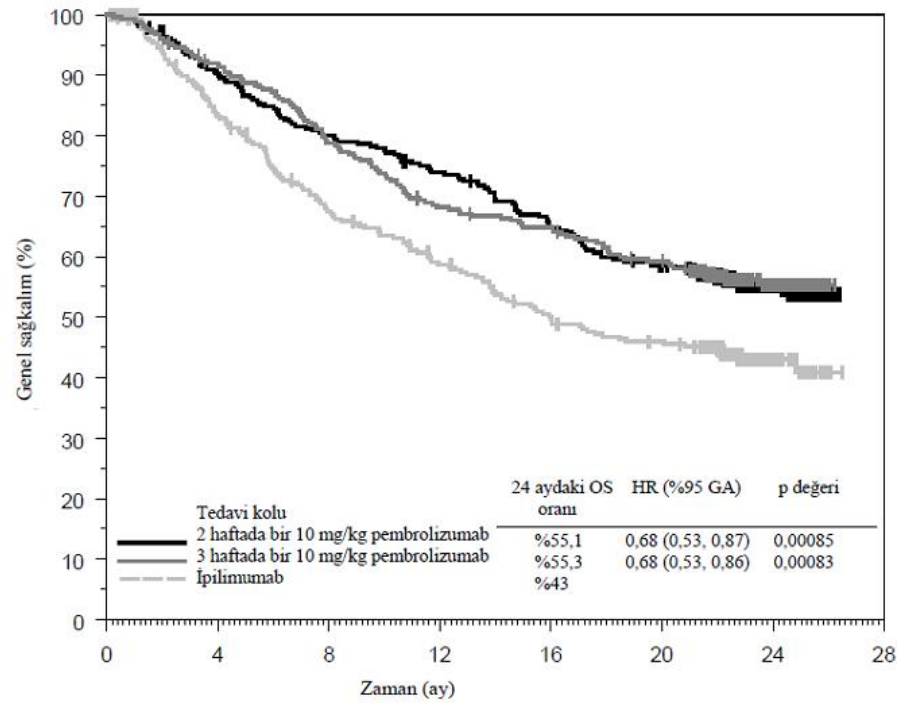
*Tehlike oranı (pembrolizumabın ipilimumab ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır.

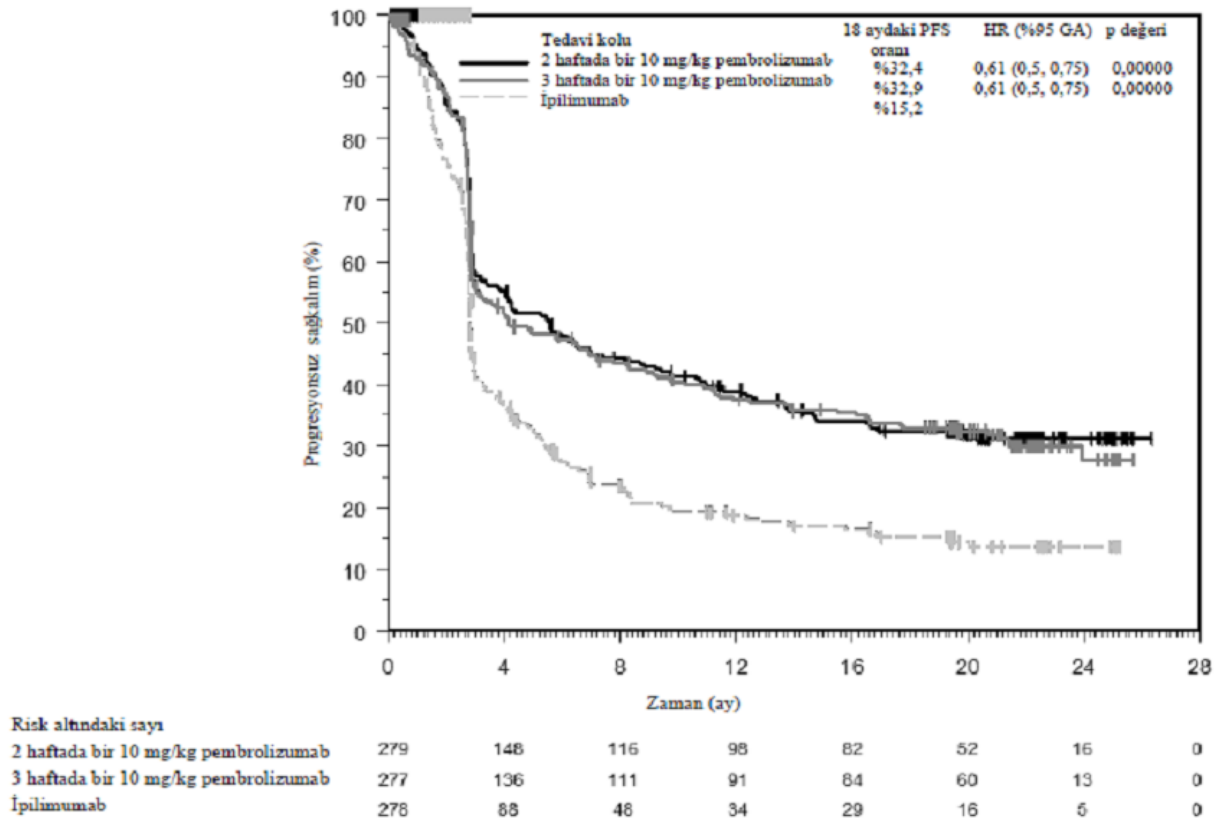
§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.

NA = mevcut değil



Risk altındaki sayı							
2 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	279	249	221	202	176	156	44
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	277	251	215	184	174	156	43
İpilimumab	278	213	170	145	122	110	28

Şekil 1: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 2: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

KEYNOTE-002: Önceden ipilimumab ile tedavi edilen melanomalı hastalarda yürütülen kontrollü çalışma

Daha önce ipilimumab ile ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen ileri evre melanomalı hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü bir çalışmada (KEYNOTE-002) araştırılmıştır. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg (n=180) veya 10 mg/kg pembrolizumab (n=181) ya da kemoterapi (n=179; dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel veya karboplatin+paklitaksel) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). Otoimmün hastalığı olan veya immünosupresif tedavi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır; diğer dışlama kriterleri, kortikosteroid tedavisi gerektiren herhangi bir 4. derece toksisite veya 12 haftadan daha uzun süre kortikosteroid tedavisi gerektiren (günde 10 mg’dan fazla prednizon ya da eşdeğeri) 3. derece toksisite şeklinde tanımlanan, ipilimumab tedavisiyle ilişkili şiddetli veya yaşamı tehdit eden immün aracılı advers reaksiyon öyküsü; önceki ipilimumab tedavisinden sonra devam eden ≥ 2 . derece advers reaksiyonlar; diğer monoklonal antikorlara geçmişte şiddetli aşırı duyarlılık; pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı öyküsü; HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu ve ECOG Performans Durumu ≥ 2 ’yi içermiştir.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Kemoterapi alan ve ilk planlanmış hastalık değerlendirmesinden sonra bağımsız inceleme tarafından doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastaların çift-kör koşullarda pembrolizumab tedavisine geçerek 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab almaları mümkün olmuştur.

540 hastadan %61'i erkek, %43'ü 65 yaş ve üzeri (medyan yaş 62'dir [aralık: 15-89]) ve %98'i beyazdır. %82'sinde M1c evresi mevcuttur. %73'üne ileri evre melanoma için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %32'sine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. Hastaların %45'inde ECOG PS 1'dir, %40'ında LDH yüksekliği ve %23'ünde bir BRAF mutasyonlu tümör mevcuttur.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri progresyonsuz sağkalım (PFS; Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri [RECIST 1.1] kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO]) ile değerlendirilmiştir ve genel sağkalımdır (OS). İkincil etkililik ölçütleri genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir. Tablo 4 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda final analizde ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir; Şekil 3'de ise PFS için Kaplan-Meier eğrisi gösterilmektedir. Her iki pembrolizumab kolu PFS açısından kemoterapiden üstündü ve pembrolizumab dozları arasında hiçbir fark yoktu. Diğer tedaviye (pembrolizumab) geçişin potansiyel olarak karıştırıcı etkileri için düzeltme yapılmayan final OS analizinde pembrolizumab ile kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kemoterapi koluna randomize edilen hastalardan %55'i diğer kola geçmiş ve ardından pembrolizumab tedavisi almıştır.

Tablo 4: KEYNOTE-002 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=180	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	150 (%83)	144 (%80)	172 (%96)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
p-değeri [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	123 (%68)	117 (%65)	128 (%72)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
p-değeri [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Medyan (ay) (%95 GA)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%22 (16, 29)	%28 (21, 35)	%5 (2, 9)
Tam yanıt	%3	%7	%0
Kısmi yanıt	%19	%20	%5
Yanıt süresi[§]			
Medyan (ay) (aralık)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Ulaşılmadı (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
12 ayda devam eden (%)	%73 [¶]	%79 [¶]	%0 [¶]

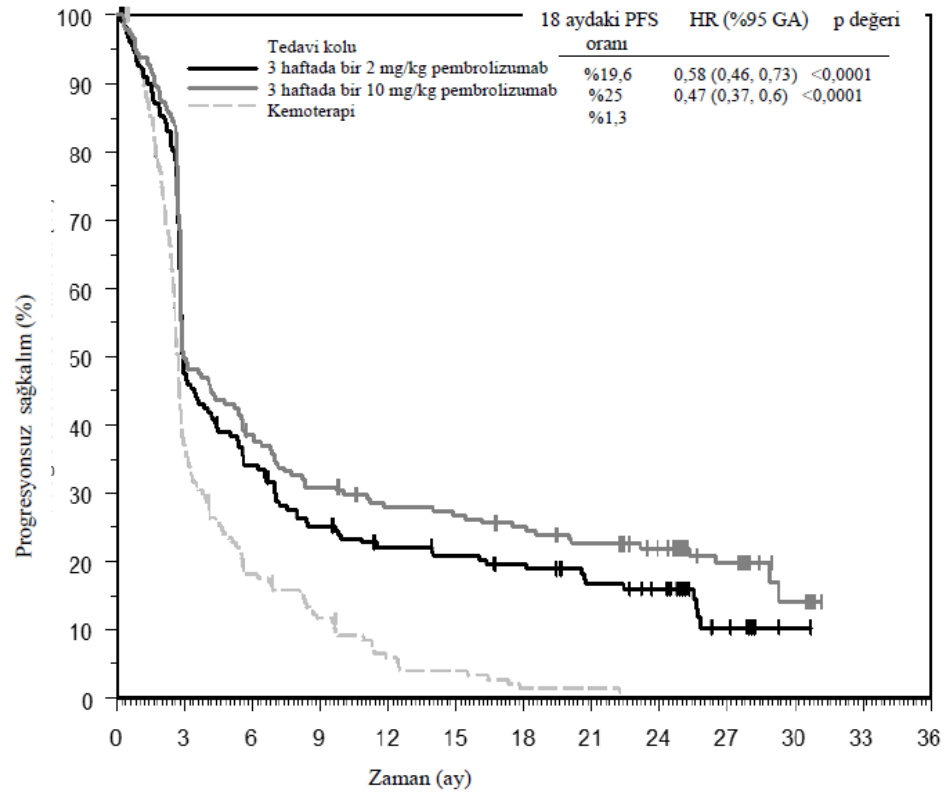
* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapiyle karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

[†] Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

[‡] Çoklu ayarlama sonrası istatistiksel olarak anlamlı değildir.

[§] En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır.

[¶] Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.



Risk altındaki sayı							
3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab	180	59	36	29	19	1	0
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	181	69	48	42	30	5	0
Kemoterapi	179	31	9	2	1	0	0

Şekil 3: KEYNOTE-002’de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

KEYNOTE-001: Daha önce ipilimumab almamış ve önceden ipilimumab ile tedavi edilen melanomalı hastalarda açık etiketli çalışma

İlerlemiş melanomalı hastalarda pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği kontrollü olmayan, açık etiketli KEYNOTE-001 çalışmasında araştırılmıştır. Etkililik, tanımlanan iki kohorttaki 276 hastada değerlendirilmiştir; bu kohortlardan biri daha önce ipilimumab ile tedavi edilen (ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen) hastaları, diğeri ise hiç ipilimumab tedavisi almamış hastalardan oluşmuştur. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg veya 3 haftada bir 10 mg/kg dozunda pembrolizumab almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Hariç bırakma kriterleri KEYNOTE-002 ile benzerdir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 89 hastadan %53’ü erkek, %33’ü 65 yaş ve üzeriydi ve medyan yaş 59’dur (aralık: 18-88). İki hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %84’ünde M1c evresi ve %8’inde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. Hastaların %70’ine ileri evre melanom için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %35’ine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. BRAF mutasyonları çalışma popülasyonunun %13’ünde bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan tüm hastalar daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 51 hastadan %63’ü erkektir, %35’i 65 yaş ve üzeridir ve medyan yaş 60’dır (aralık: 35-80). Bir hasta dışında tüm

hastalar beyazdır. %63'ünde M1c evresi ve %2'sinde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %45'i ileri evre melanom için daha önce hiç tedavi almamıştır. BRAF mutasyonları 20 (%39) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 10'u (%50) daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak bağımsız gözden geçirmeyle değerlendirilen ORR'dir. İkincil etkililik sonuç ölçütleri hastalık kontrol oranı (DCR; tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalığı içerir), yanıt süresi, PFS ve OS'dir. Tümör yanıtı 12 hafta aralıklarla değerlendirilmiştir. Tablo 5 tavsiye edilen dozda pembrolizumab alan, daha önce ipilimumab tedavisi almış veya almamış hastaların en az 30 aylık takibine dayanarak ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir.

Tablo 5: KEYNOTE-001 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=89	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=51
En iyi genel yanıt*, IRO'ya göre†		
ORR % (%95 GA)	%26 (17, 36)	%35 (22, 50)
Tam yanıt	%7	%12
Kısmi yanıt	19	%24
Hastalık Kontrol Oranı, %‡	%48	%49
Yanıt süresi§		
Medyan (ay) (aralık)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
24. ayda devam eden, %¶	%75	%71
PFS		
Medyan (ay) (%95 GA)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
12. ayda PFS oranı	%34	%38
OS		
Medyan (ay) (%95 GA)	18,9 (11,0, mevcut değil)	28,0 (14,0, mevcut değil)
24. ayda OS oranı	%44	%56

* Bağımsız radyolojiye göre başlangıçta ölçülebilir hastalığı olmayan hastaları içerir.

† IRO = RECIST 1.1'in kullanıldığı Entegre Radyoloji ve Onkoloji Değerlendirmesi

‡ Stabil hastalık veya daha iyisini içeren en iyi yanıtı dayanır.

§ Yanıtın ilk kaydedildiği tarihten itibaren, bağımsız gözden geçirmeyle doğrulanan bir yanıtı olan hastaları esas alır; n=23 daha önce ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda; n=18 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda.

¶ Kaplan-Meier hesaplamasına dayanır.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş (n=84) ve önceden ipilimumab ile tedavi edilmemiş (n=52) olup 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlar 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlarla benzerdir.

Alt popülasyon analizleri

Melanoma'da BRAF mutasyonu durumu

Tablo 6'da özetlendiği üzere, KEYNOTE-002'de BRAF vahşi tipi (n=414; %77) hastalarda veya önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=126; %23) final analizin bir parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır.

Tablo 6: KEYNOTE-002’de BRAF mutasyonlu hastalarda etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	BRAF vahşi tipi		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=136)	Kemoterapi (n=137)	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=44)	Kemoterapi (n=42)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,50 (0,39, 0,66)		0,79 (0,50, 1,25)	
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,78 (0,58, 1,04)	...	1,07 (0,64, 1,78)	...
ORR	%26	%6	%9	%0

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Tablo 7’de özetlendiği üzere, KEYNOTE-006’da BRAF yabani tipi olan hastalarda (n=525; %63), daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=163; %20) ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=139; %17) final analizin bir parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır.

Tablo 7: KEYNOTE-006’da BRAF mutasyonlu hastalarda etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	BRAF yabani tipi		BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalar		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=170)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=55)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=52)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,61 (0,49, 0,76)		0,52 (0,35, 0,78)		0,76 (0,51, 1,14)	
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	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

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Melanoma’da PD-L1 durumu

KEYNOTE-002’de PD-L1 pozitif olan hastaları (tümör ve tümör ilişkili immün hücrelerin $\geq$ %1’inde PD-L1 ekspresyonu) PD-L1 negatif hastalarla karşılaştıran final analizin parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu 22C3 anti-PD-L1 antikoruyla geriye dönük olarak immünohistokimya yöntemiyle analiz edilmiştir. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%79), %69’u (n=294) PD-L1 pozitif ve %31’i (n=134) PD-L1 negatiftir. PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları Tablo 8’de özetlenmektedir.

Tablo 8: KEYNOTE-002’de PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,55 (0,40, 0,76)		0,81 (0,50, 1,31)	
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,90 (0,63, 1,28)	...	1,18 (0,70, 1,99)	...
ORR	%25	%4	%10	%8

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

KEYNOTE-006’da PD-L1 pozitif hastaları (n=671; %80) PD-L1 negatif hastalarla (n=150; %18) karşılaştıran final analizin parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%98), %82’si PD-L1 pozitif ve %18’i PD-L1 negatiftir. PD-L1 ekspresyonuyla etkililik sonuçları Tablo 9’da özetlenmektedir.

Tablo 9: KEYNOTE-006’da PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,53 (0,44, 0,65)		0,87 (0,58, 1,30)	
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0,63 (0,50, 0,80)	...	0,76 (0,48, 1,19)	...
ORR	%40	%14	%24	%13

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

Oküler melanom

KEYNOTE-001 çalışmasına dahil edilen oküler melanomlu 20 hastada hiç objektif yanıt bildirilmemiştir; 6 hastada stabil hastalık bildirilmiştir.

KEYNOTE-716: Rezeke edilmiş Evre IIB veya IIC melanomu olan hastaların adjuvan tedavisi için plasebo kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, rezeke edilmiş Evre IIB veya IIC melanomu olan hastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-716’da değerlendirilmiştir. Toplam 976 hasta, bir yıla kadar veya hastalık reküransına veya kabul edilemez toksisiteye kadar üç haftada bir 200 mg pembrolizumab (veya üç haftada bir intravenöz olarak 2 mg/kg’lık pediatrik doz [12 ila 17 yaş arası] [maksimum 200 mg’a kadar])

(n=487) veya plasebo (n=489) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Randomizasyon, 8. baskı Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) T evresine göre tabakalandırılmıştır. Aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu veya mukozal ya da oküler melanomu olan hastalar uygun değildir. Ameliyat dışında melanom için önceden tedavi gören hastalar uygun değildir. Hastalar, randomizasyondan itibaren 4 yıl süresince 6 ayda bir ve sonrasında randomizasyondan itibaren 5. yılda veya rekürensse kadar (hangisi daha önceyse) bir kez görüntülemeden geçmiştir.

976 hasta arasında başlangıç karakteristikleri şöyledi: medyan yaş 61 (aralık 16-87; %39'u 65 yaş ve üzeri; 2 ergen hasta [her tedavi kolu için bir]); %60'ı erkek ve ECOG PS 0 (%93) ve 1 (%7). %64'ü Evre IIB ve %35'i ise Evre IIC'ydi.

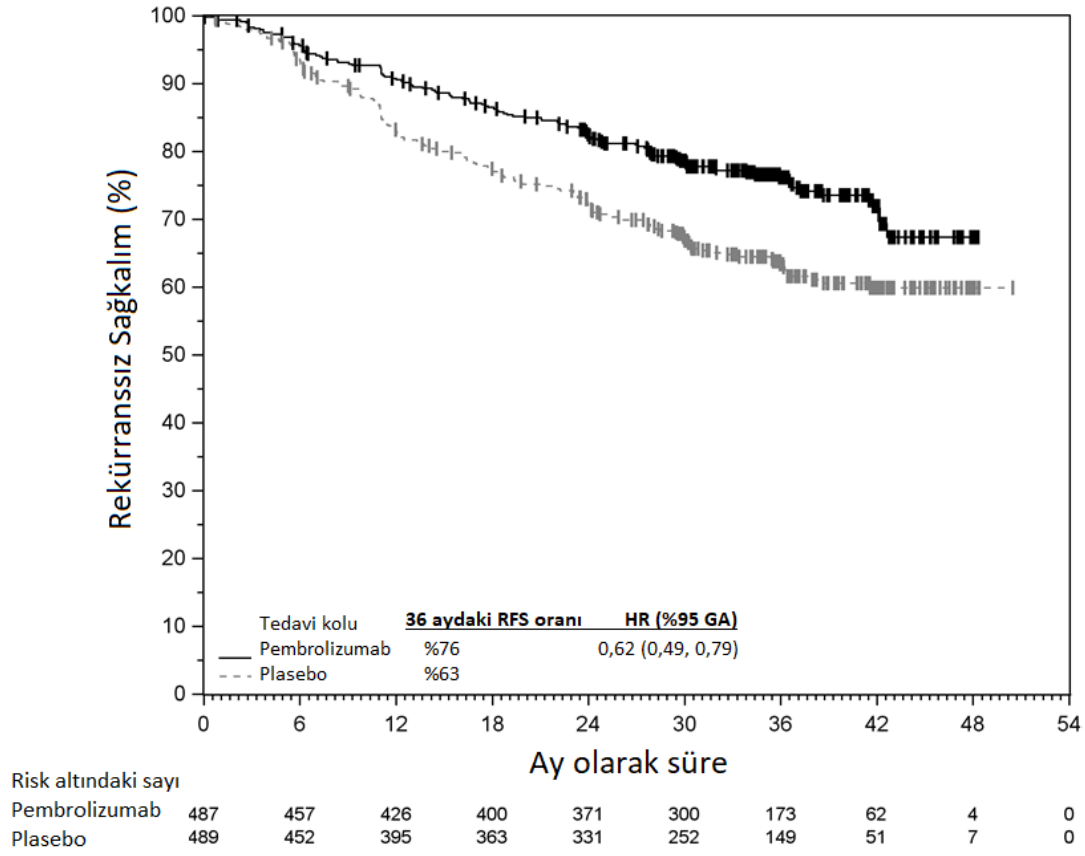
Birincil etkililik sonucu ölçütleri, popülasyonun tamamında araştırmacı tarafından değerlendirilen reküranssız sağkalımdır (RFS). Bu durumda RFS, randomizasyon tarihi ve ilk rekürans (lokal, bölgesel veya uzak metastaz) veya ölüm (hangisi önce meydana gelirse) arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. İkincil etkililik sonucu ölçütleri, tüm popülasyonda uzak metastazsız sağkalım (DMFS) veya OS'dir. OS, bu analiz sırasında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Çalışma ilk olarak önceden belirtilen ara analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için RFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (HR 0,65; %95 GA 0,46, 0,92; p-Değeri= 0,00658). 20,5 aylık medyan izlemede RFS için önceden belirtilen final analizden rapor edilen sonuçlar, Tablo 10'da özetlenmiştir. 38,5 aylık medyan izlemede güncellenmiş RFS sonuçları plasebo ile karşılaştırıldığında, pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için RFS'ye yönelik final analizle tutarlı olmuştur (HR 0,62; %95 GA 0,49, 0,79) (bkz. Şekil 4). Çalışma plasebo ile karşılaştırıldığında, pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için önceden belirlenmiş ara analizde 26,9 aylık medyan takip süresinde DMFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (HR 0,64; %95 GA 0,47, 0,88; p-Değeri= 0,00292). DMFS için 38,5 aylık medyan takip süresinde önceden belirtilen final analizden rapor edilen sonuçlar Table 10 ve Şekil 5'te özetlenmiştir.

Tablo 10: KEYNOTE-716'da etkililik sonuçları

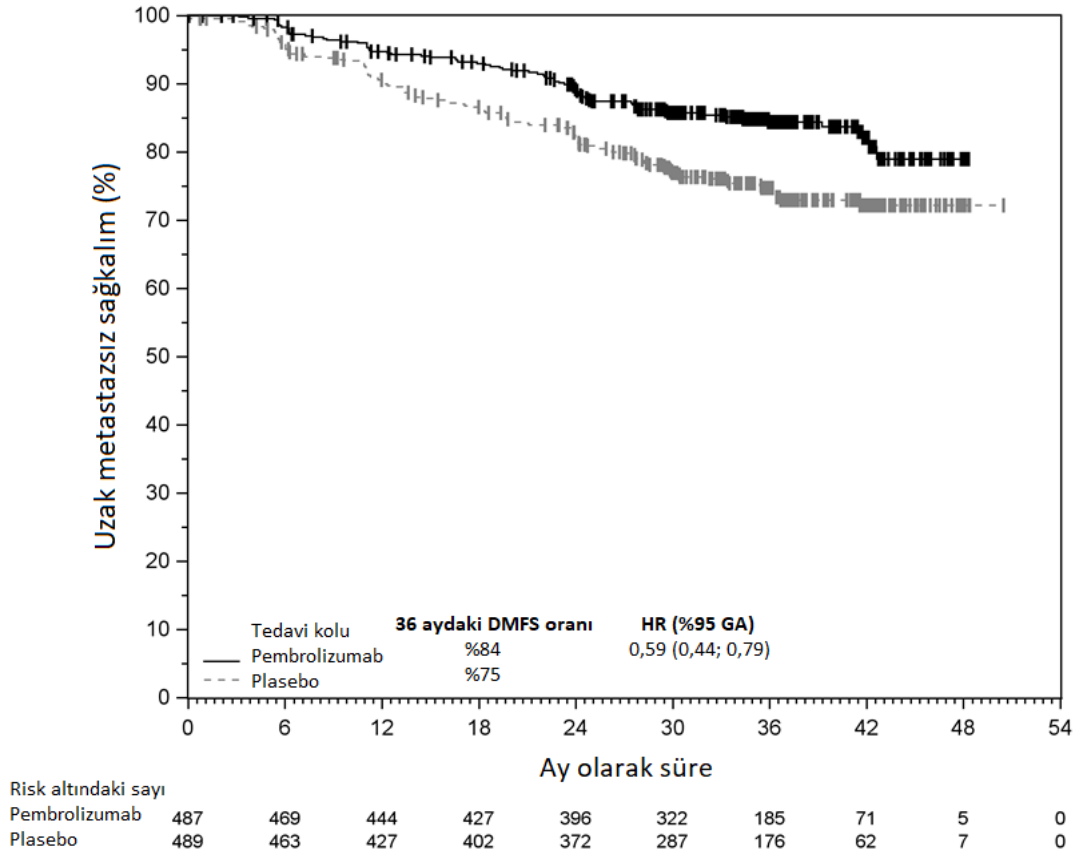
Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=487	Plasebo n=489
RFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	72 (%15)	115 (%24)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (29,9, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,61 (0,45, 0,82)	
p-Değeri (tabakalandırılmış log-rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	74 (%15,2)	119 (%24,3)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,59 (0,44, 0,79)	

* Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

[†] Nominal p-Değeri, 8. baskı Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) T evresine göre tabakalandırılmış log-rank testine dayalıdır.
NR= ulaşılmadı



Şekil 4: KEYNOTE-716’da tedavi koluna göre reküranssız sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 5: KEYNOTE 716’daki tedavi koluna göre uzak metastazsız sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

KEYNOTE-054: Tamamen rezeke edilmiş III. Evre melanomu olan hastaların adjuvan tedavisi için plasebo kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, tamamen rezeke edilmiş evre IIIA (> 1 mm lenf nodu metastazı), IIIB veya IIIC melanomu olan hastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-054'te değerlendirilmiştir. Toplam 1.019 yetişkin hasta, bir yıla kadar süre boyunca hastalık reküransına veya kabul edilemez toksisiteye kadar 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=514) veya plasebo (n=505) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, AJCC 7. baskı evresine (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 pozitif lenf nodu vs. IIIC ≥ 4 pozitif lenf nodu) ve coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika, Avrupa ülkeleri, Avustralya ve belirlendiği şekilde diğer ülkeler) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar, tedaviye başlamadan önceki 13 hafta içinde lenf nodu diseksiyonu ve belirtilmesi durumunda radyoterapi geçirmiş olmalıdır. Aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu veya mukozal veya oküler melanomu olan hastalar uygun değildir. Lenf nodu tutulumuna ilişkin kanıtı olmayan kalın primer melanomlar için cerrahi veya interferon dışında daha önceden melanom tedavisi görmüş hastalar uygun değildir. Hastalar, ilk 2 yıl süresince pembrolizumabın ilk dozundan sonra 12 haftada bir, 3. yıldan 5. yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık olarak görüntülemekten geçmiştir.

1.019 hasta arasında başlangıç karakteristikleri şöyledir: medyan yaş 54 (%25'i 65 yaş ve üzeri); %62'si erkek ve ECOG PS 0 (%94) ve 1 (%6). %16'sı evre IIIA; %46'sı evre IIIB; %18'i evre IIIC (1-3 pozitif lenf nodu) ve %20'si evre IIIC'dir (≥ 4 pozitif lenf nodu); %50'si BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitifdir ve %44'ü ise BRAF yabancıl tiptir. PD-L1 ekspresyonu, 22C3 anti-PD-L1 antikoruna ile IHC miktar tayini yoluyla geriye dönük olarak test edilmiştir; hastaların %84'ü, PD-L1-pozitif melanomdur (tüm canlı tümör hücrelerine göre tümör ve tümör ilişkili immün hücrelerin ≥ %1'inde PD-L1 ekspresyonu). Aynı puanlama sistemi, metastatik melanom için kullanılmıştır (MEL puanı).

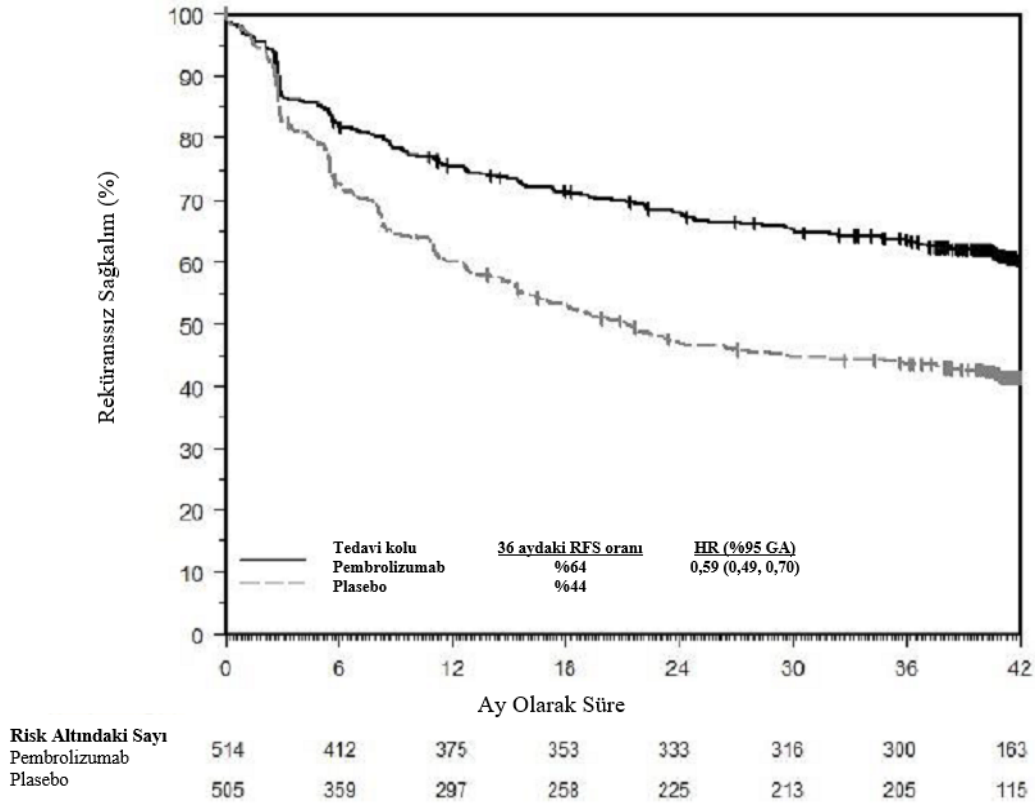
Birincil etkililik sonucu ölçütleri, tüm popülasyonda ve PD-L1 pozitif tümörleri olan popülasyonda araştırmacı tarafından değerlendirilen RFS'dir. Bu durumda RFS, randomizasyon tarihi ve ilk rekürans (lokal, bölgesel veya uzak metastaz) veya ölüm (hangisi önce meydana gelirse) arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. İkincil sonuç ölçütleri, tüm popülasyonda ve PD-L1 pozitif tümörleri olan popülasyonda DMSF ve OS'dir. OS, bu analizler sırasında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Çalışma ilk olarak önceden belirtilen ara analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için RFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (HR 0,57; %98,4 GA 0,43, 0,74; p-Değeri < 0,0001). 45,5 aylık medyan izleme süresi ile birlikte güncellenmiş etkililik sonuçları Tablo 11 ve Şekil 6 ve 7'de özetlenmiştir.

Tablo 11: KEYNOTE-054'te etkililik sonuçları

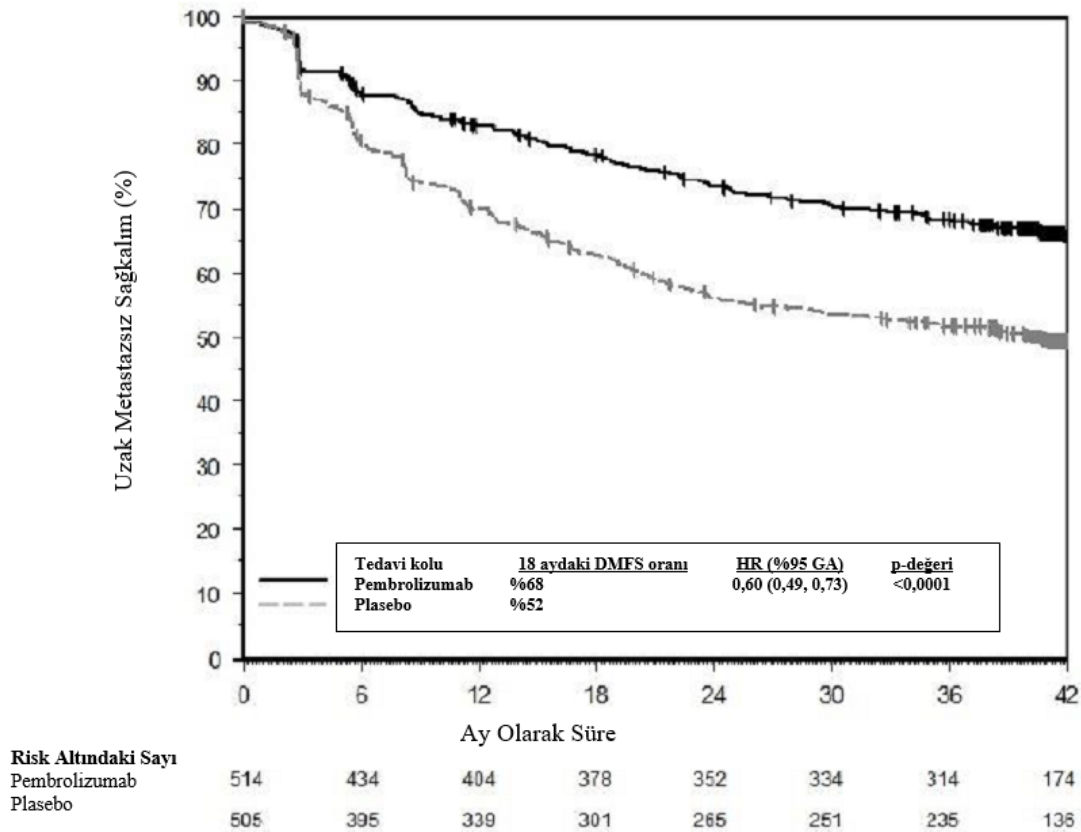
Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=514	Plasebo n=505
RFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	203 (%40)	288 (%57)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR	21,4 (16,3, 27,0)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,59 (0,49, 0,70)	
DMFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	173 (%34)	245 (%49)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR	40,0 (27,7, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,60 (0,49, 0,73)	
p-Değeri (tabakalandırılmış log-rank)	< 0,0001	

* Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

NR= ulaşılmadı



Şekil 6: KEYNOTE-054'te tedavi koluna göre reküranssız sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 7: KEYNOTE-054'te tedavi koluna göre uzak metastazsız sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

RFS ve DMFS faydası, tümör PD-L1 ekspresyonu, BRAF mutasyon durumu ve hastalık evresini kapsayan alt gruplarda tutarlı şekilde gösterilmiştir (AJCC 7. baskı kullanılarak). Bu sonuçlar, geçerli AJCC 8. baskı evrelendirme sistemine göre post-hoc analizde tekrar sınıflandırıldığında tutarlı olmuştur.

KHDAK

KEYNOTE-024: Daha önce tedavi görmemiş hastalarda KHDAK'nin kontrollü çalışması

Önceden tedavi uygulanmamış metastatik KHDAK'nin tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, kontrollü KEYNOTE-024 çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kiti ile belirlenen PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %50 tümör oran skoruna (TPS) sahipti. Hastalar 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=154) veya araştırmacının seçtiği platin içeren kemoterapi (n=151; pemetreksed+karboplatin, pemetreksed+sisplatin, gemesitabin+sisplatin, gemesitabin+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Skuamöz olmayan hastalar pemetreksed idame tedavisini alabileceklerdi. Hastalar kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde tedaviye hastalık progresyonundan sonra devam edilebilmiştir. Hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi edilebilecekti. Çalışmaya EGFR veya ALK genomik tümör mutasyonları olan hastalar, son 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy'den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Tümör durumu değerlendirmesi 9 haftada bir yapılmıştır. Kemoterapi alan ve bağımsız olarak doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastaların diğer kola geçerek pembrolizumab almaları mümkündür.

KEYNOTE-024 çalışmasındaki 305 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyledi: medyan yaş 65 (%54'ü 65 yaş ve üzeri); %61'i erkek; %82'si beyaz, %15'i Asyalı; ECOG performans durumu %35 ve %65'inde sırasıyla 0 ve 1. Hastalık karakteristikleri skuamöz (%18) ve skuamöz olmayan (%82); M1 (%99) ve beyin metastazlarını (%9) içermiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirme (BICR) değerlendirilen PFS'ydı. İkincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve ORR'ydı (RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir). Tablo 12 tüm ITT popülasyonunda ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir. PFS ve ORR sonuçları medyan 11 aylık takip süresini içeren bir ara analizden bildirilmektedir. OS sonuçları medyan 25 aylık takip süresini içeren son analizden bildirilmektedir.

Tablo 12: KEYNOTE-024'ün Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab	Kemoterapi
	3 haftada bir 200 mg	n=151
	n=154	
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	116 (%77)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-değeri†	<0,001	
Medyan (ay) (%95 GA)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	96 (%64)

Tehlike oranı* (%95 GA)	0,63 (0,47, 0,86)	
p-değeri [†]	0,002	
Medyan (ay) (%95 GA)	30,0 (18,3, NA)	14,2 (9,8, 19,0)
Objektif Yanıt Oranı		
ORR % (%95 GA)	%45 (37, 53)	%28 (21, 36)
Tam yanıt	%4	%1
Kısmi yanıt	%41	%27
Yanıt süresi[‡]		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
Yanıt süresi > 6 ay olan hastaların %'si	%88§	%59¶

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

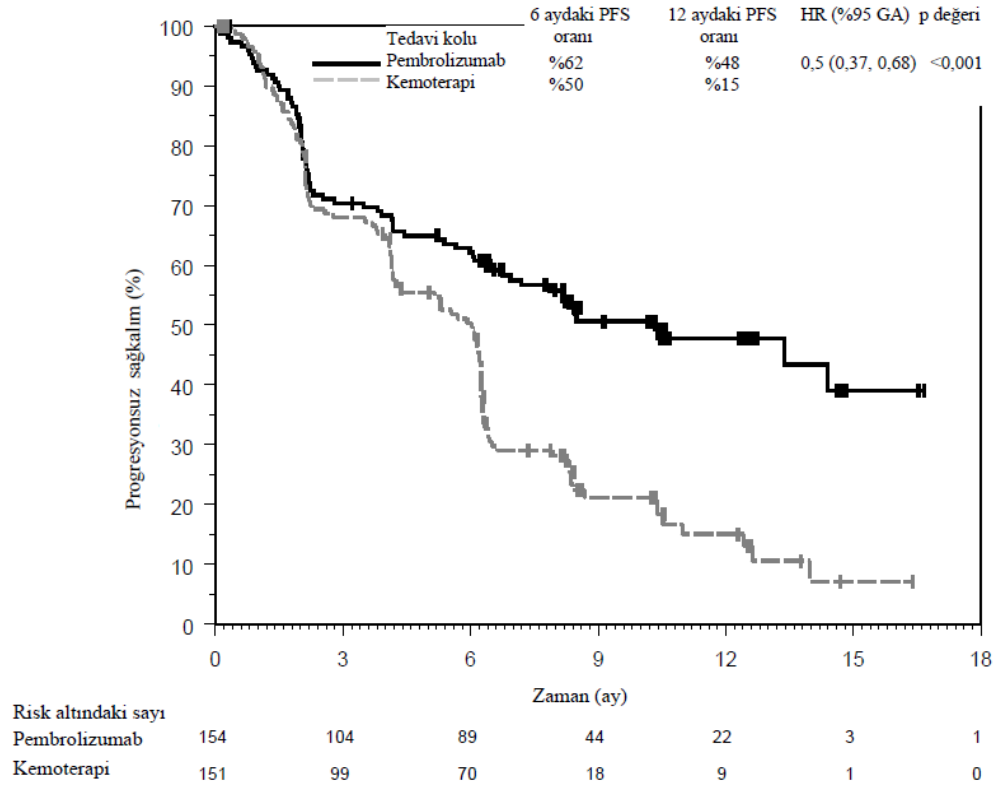
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır

‡ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır

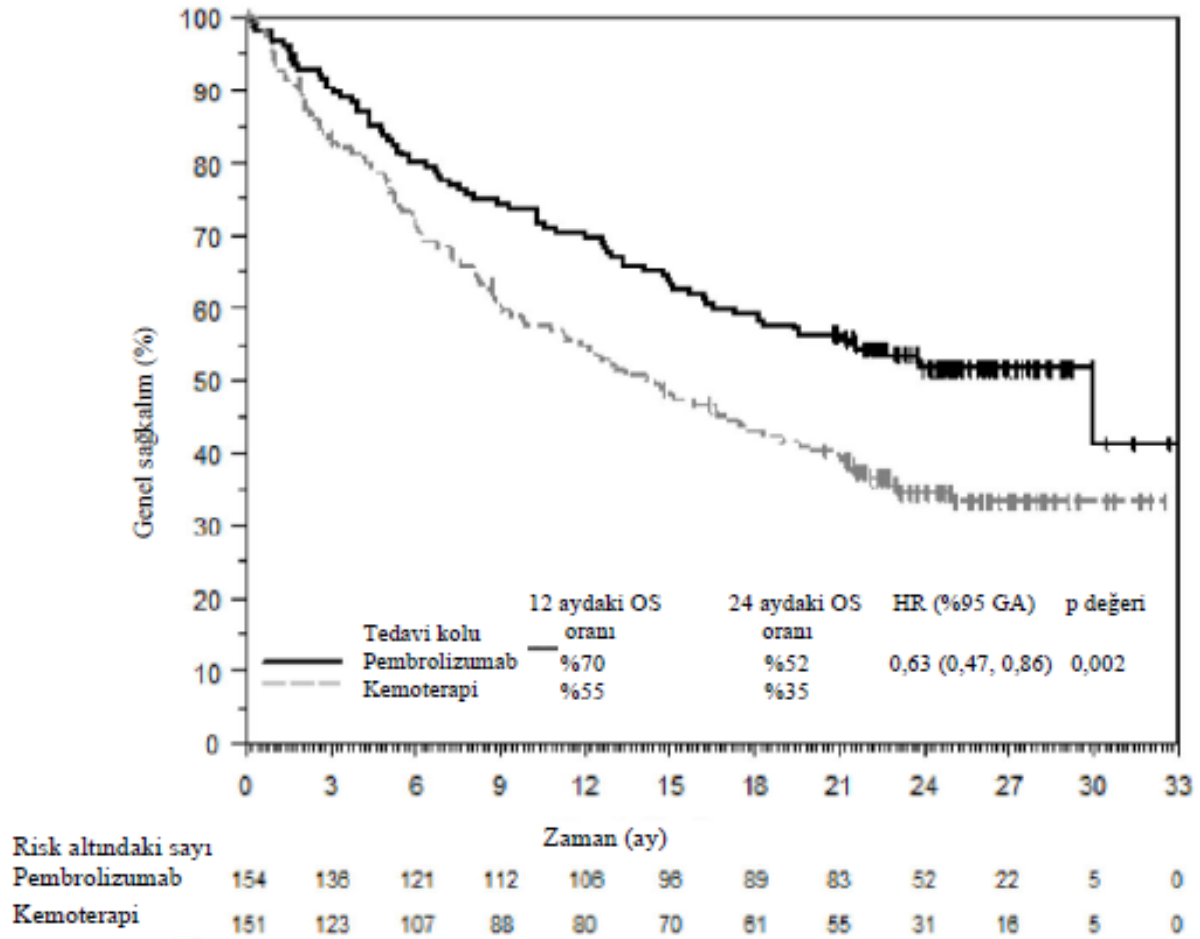
§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 43 hastayı içerir

¶ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 16 hastayı içerir

NA = mevcut değil



Şekil 8: KEYNOTE-024'te tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)



Şekil 9: KEYNOTE-024'te tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

Bir alt grup analizinde, hiç sigara kullanmamış az sayıda hastada kemoterapiye göre pembrolizumabın daha düşük sağkalım yararı gözlemlenmiştir; bununla birlikte, hasta sayısının azlığından dolayı bu verilerden kesin sonuçlara varılamaz.

KEYNOTE-042: Daha önce tedavi görmemiş KHDAK hastaları üzerinde kontrollü çalışma

Pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği, daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya metastatik KHDAK'nin tedavisine yönelik çok merkezli, kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-042'de de araştırılmıştır. Çalışma tasarımı, hastaların PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kitine göre >%1 TPS ile PD-L1 ekspresyonuna sahip olması dışında KEYNOTE-024'üne benzerdi. Hastalar, her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=637) veya araştırmacının tercih ettiği platin içeren kemoterapi (n=637; pemetreksed+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize edildi (1:1). Skuamöz olmayan KHDAK'li hastalar pemetrexed bakım alabilir.). Tümör durumunun değerlendirilmesi, ilk 45 hafta boyunca her 9 haftada bir ve daha sonra her 12 haftada bir yapıldı.

KEYNOTE-042'deki 1.274 hastanın 599'unda (%47) PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kitine göre TPS $\geq$ %50 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardı. Bu 599 hastanın temel özellikleri şunları içeriyordu: medyan yaş 63 (65 yaş ve üzeri %45); %69 erkek; %63 Beyaz ve %32 Asyalı; %17 Hispanik veya Latin; ve ECOG performans durumu sırasıyla %31 ve %69'da 0 ve 1'dir. Hastalık özellikleri skuamöz (%37) ve skuamöz olmayan (%63); evre IIIA (%0,8); evre IIIB (%9); evre IV (%90); ve tedavi edilen beyin metastazları (%6).

Birincil etkililik sonuç ölçüsü OS idi. İkincil etkililik sonuç ölçütleri, PFS ve ORR idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi). Çalışma, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilmiş tümörleri PD-L1 TPS $\geq$ %1 eksprese eden hastalarda (son analizde HR 0,82; %95 GA 0,71, 0,93) ve tümörleri PD eksprese eden hastalarda OS’de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. PD-L1 TPS $\geq$ %50, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilmiştir. Tablo 13, 15,4 aylık medyan takipte gerçekleştirilen son analizde TPS $>$ %50 popülasyonu için temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Son analize dayalı olarak TPS $\geq$ %50 popülasyonu için OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 10’da gösterilmektedir.

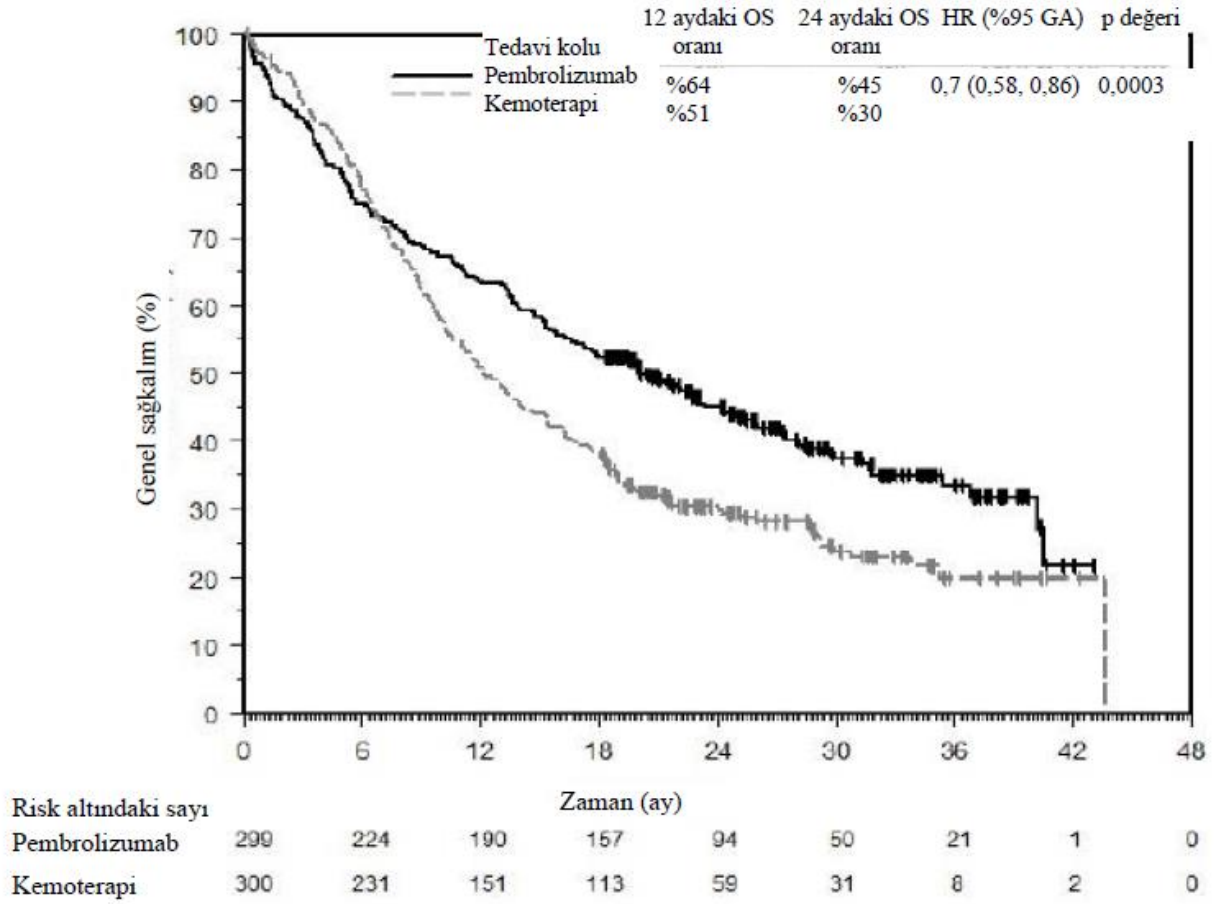
Tablo 13: KEYNOTE-042’de etkililik sonuçları (PD-L1 TPS $>$ %50)

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	180 (%60)	220 (%73)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,70 (0,58, 0,86)	
p-değeri [†]	0,0003	
Medyan (ay) (%95 GA)	20,0 (15,9 24,2)	12,2 (10,4 14,6)
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	238 (%80)	250 (%83)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,84 (0,70, 1,01)	
Medyan (ay) (%95 GA)	6,5 (5,9 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Objektif Yanıt Oranı		
ORR % (%95 GA)	%39 (34, 45)	%32 (27, 38)
Tam yanıt	%1	%0,3
Kısmi yanıt	%38	%32
Yanıt süresi[‡]		
Medyan (ay) (aralık)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
Yanıt süresi $>$ 18 ay olan hastaların %’si	%57	%34

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapi ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

[†] Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır

[‡] En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır



Şekil 10: KEYNOTE-042’de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu TPS $\geq$ %50 olan hastalar, popülasyonu tedavi etme amaçlı)

Post-hoc keşif amaçlı bir alt grup analizinin sonuçları, hiç sigara içmemiş hastalarda hem ilk 4 ay boyunca hem de tüm tedavi süresi boyunca kemoterapiye kıyasla pembrolizumabın sağkalım yararında azalma yönünde bir eğilim göstermiştir. Ancak, bu alt grup analizinin keşifsel doğası nedeniyle, kesin sonuçlara varılamaz.

KEYNOTE-189: Daha önce tedavi almamış skuamöz olmayan KHDAA hastalarında kombine tedaviyi inceleyen kontrollü çalışma

Pemetreksed ve platin kemoterapisiyle kombine uygulanan pembrolizumabın etkililiği KEYNOTE-189 adlı çok merkezli, randomize, aktif-kontrollü, çift-kör bir çalışmada araştırılmıştır. Ana uygunluk kriterleri metastatik skuamöz olmayan KHDAA, metastatik KHDAA için daha önce hiçbir sistemik tedavi almamış olmak ve EGFR veya ALK genomik tümör mutasyonlarının olmamasıydı. Tedaviden önceki 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy’den fazla radyasyon alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar aşağıdaki rejimlerden birini almak üzere randomize edilmiştir (2:1):

- Dört kür boyunca 3 haftada bir intravenöz yolla pembrolizumab 200 mg ile birlikte pemetreksed 500 mg/m² ve araştırmacının seçtiği sisplatin 75 mg/m² veya karboplatin EAA 5 mg/mL/dak ve ardından 3 haftada bir intravenöz yolla pembrolizumab 200 mg ve pemetreksed 500 mg/m² (n=410)
- Dört kür boyunca 3 haftada bir intravenöz yolla plasebo ile birlikte pemetreksed 500 mg/m² ve araştırmacının seçtiği sisplatin 75 mg/m² veya karboplatin EAA 5 mg/mL/dak ve ardından 3 haftada bir intravenöz yolla plasebo ve pemetreksed 500 mg/m² (n=206)

Pembrolizumab tedavisine araştırmacı tarafından belirlenen ve RECIST 1.1'e göre tanımlanan hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde pembrolizumab uygulamasına k rlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan hastalık progresyonundan sonra veya pemetreksed kesildikten sonra devam edilmesine izin verilmiştir. 24 aylık tedaviyi tamamlayan veya tam yanıt  laşan hastalarda pembrolizumab tedavisine hastalık progresyonu durumunda tekrar başlanabilecek ve ilave 1 yıla kadar uygulanabilecekti. Tümör durumu değerlendirmesi 6. haftada, 12. haftada ve ardından 9 haftada bir yapılmıştır. Plasebo ile birlikte kemoterapi alan ve bağımsız biçimde doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastalara monoterapi şeklinde pembrolizumab önerilmiştir.

KEYNOTE-189'a katılan 616 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 64 (%49'u 65 yaş ve üzeri); %59'u erkek; %94'  beyaz ve %3'  Asyalı; %43 ve %56'sının ECOG performans durumu sırasıyla; %31 PD-L1 negatif (TPS < %1). Hastaların %18'inde başlangıçta tedavi uygulanmış veya uygulanmamış beyin metastazları mevcuttu.

Birincil etkililik sonuç  l  tleri OS ve PFS idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi).

 kincil etkililik sonuç  l  tleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildiği üzere ORR ve yanıt s uresiydi. Tablo 14, temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir ve şekil 11 ve 12, medyan 18,8 aylık takip ile nihai analize dayalı olarak OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 14: KEYNOTE-189'un etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Pemetreksed + Platin Kemoterapisi n=410	Plasebo + Pemetreksed + Platin Kemoterapisi n=206
OS*		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	258 (%63)	163 (%79)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,56 (0,46, 0,69)	
p-değeri [‡]	< 0,00001	
Medyan (ay) (%95 GA)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	337 (%82)	197 (%96)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,49 (0,41, 0,59)	
p-değeri [‡]	< 0,00001	
Medyan (ay) (%95 GA)	9,0 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%48 (43, 53)	%20 (15, 26)
Tam yanıt	%1,2	%0,5

Kısmi yanıt	%47	%19
p-değeri [¶]	< 0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4+, 27,8+)
Yanıt süresi $\geq$ 12 ay olan hastaların %'si [#]	%53	%27

* Plasebo artı kemoterapi kolunda çalışma tedavisini bırakan toplam 113 hasta (%57) sonraki tedavi olarak pembrolizumab monoterapisi veya bir kontrol noktası inhibitörü almak için çapraz geçiş yaptı.

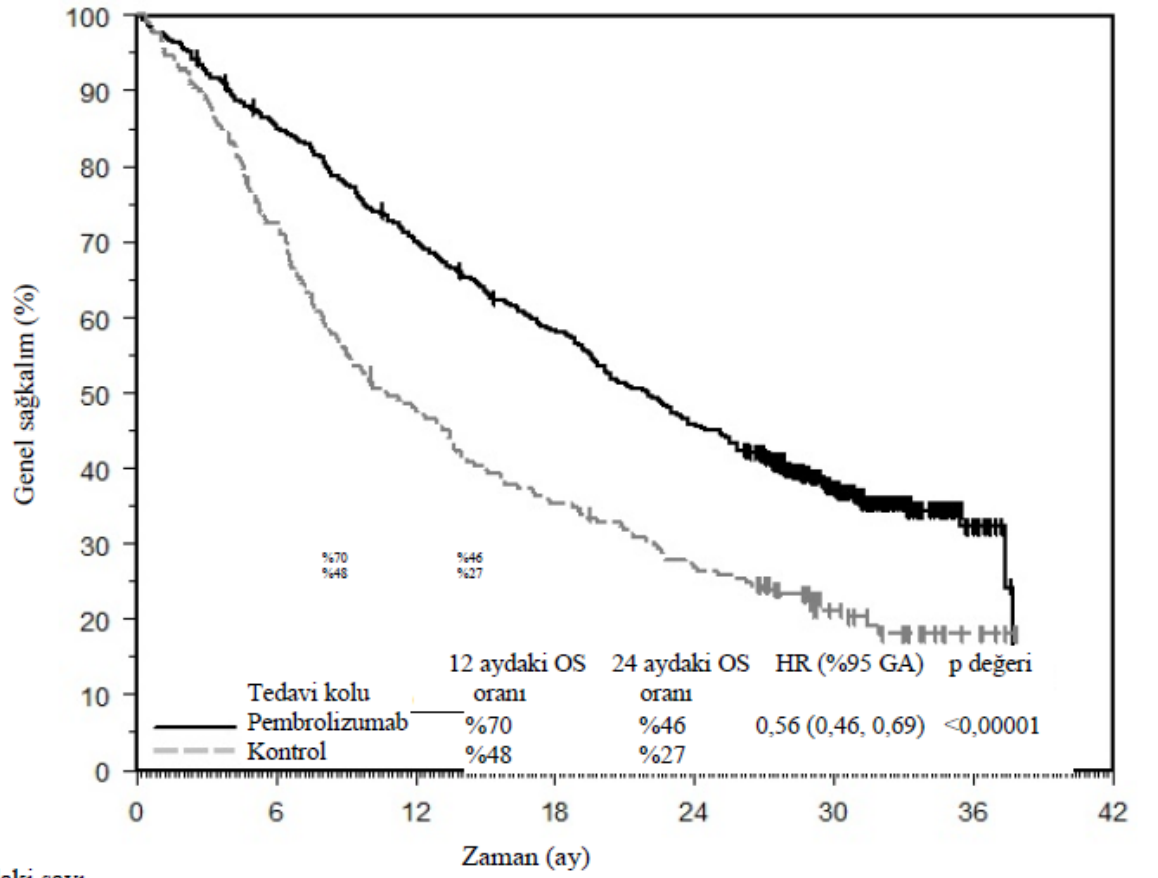
[†] Tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

[‡] Tabakalanmış log-sıralama testine dayalıdır.

[§] Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı olan hastalara dayalıdır

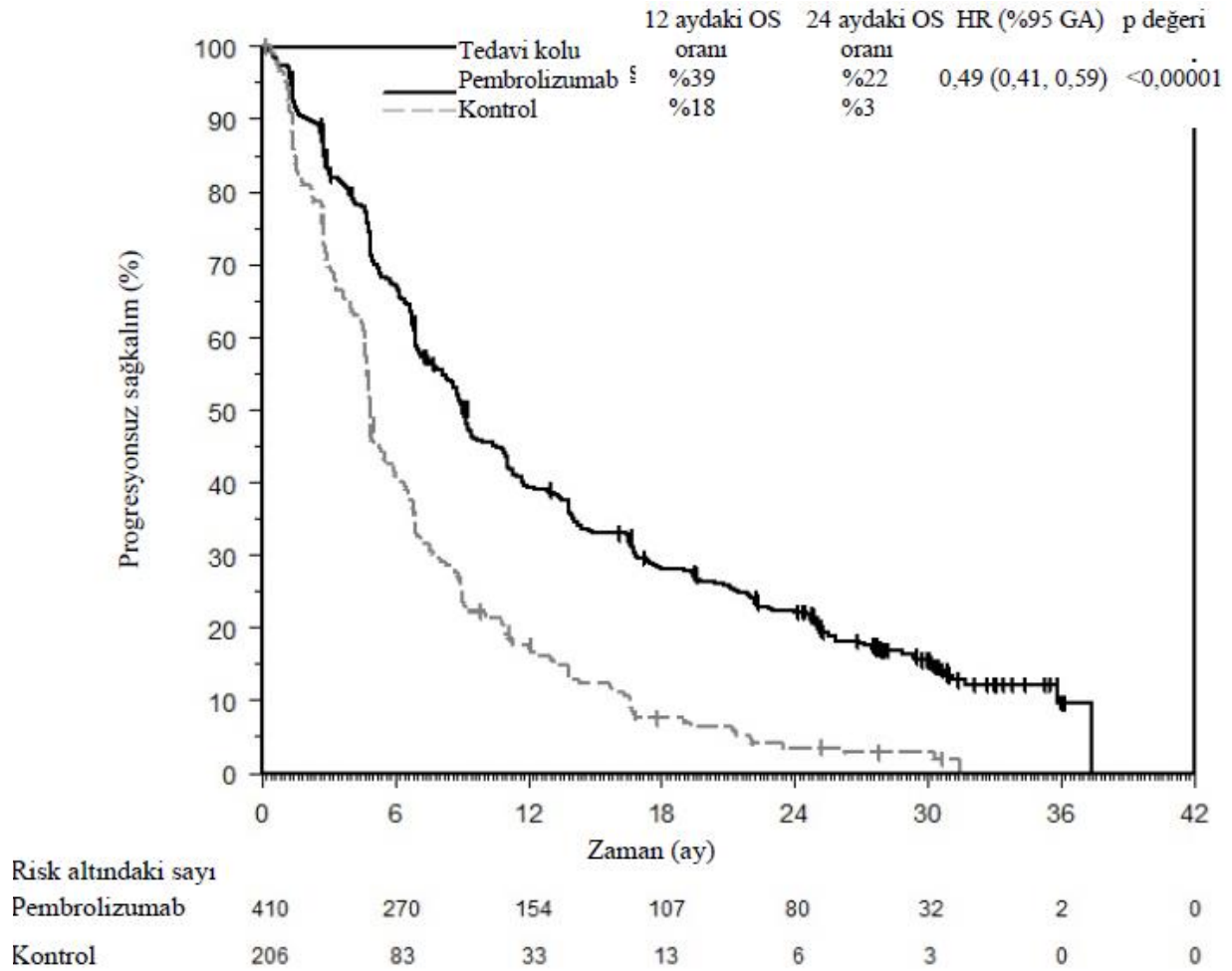
[¶] PD-L1 durumu, platin kemoterapisi ve sigara içme durumuna göre tabakalandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır

[#] Kaplan Meier tahminine dayalı olarak



Risk altındaki sayı								
Pembrolizumab	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrol	206	149	98	72	55	25	5	0

Şekil 11: KEYNOTE-189’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 12: KEYNOTE-189’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

KEYNOTE-189’da PD-L1 TPS <%1 [pembrolizumab kombinasyonu: n=127 (%31) ile kemoterapi: n=63 (%31) karşılaştırması], TPS %1-%49 [pembrolizumab kombinasyonu: n=128 (%31) ile kemoterapi: n=58 (%28) karşılaştırması] veya ≥ %50 [pembrolizumab kombinasyonu: n=132 (%32) ile kemoterapi: n=70 (%34) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 15).

Tablo 15: KEYNOTE-189’da PD-L1 Ekspresyonuna göre Etkililik Sonuçları*

Sonlanım noktası	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi
	TPS < %1		TPS %1 - %49		TPS ≥ %50	
OS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	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

* Final analiz sonuçlarına dayalıdır.

[†] Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

KEYNOTE-189 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 57 KHDAK hastası dahil edilmiştir (pembrolizumab kombinasyon tedavisinde 35 ve kontrol grubunda 22). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye göre pembrolizumab kombinasyonu ile OS için HR=1,54 [%95 GA 0,76, 3,14] ve PFS için HR=1,12 [%95 GA 0,56, 2,22] bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda pembrolizumab ile platin kemoterapisi kombinasyonunun etkililik ve güvenlilik verileri sınırlıdır.

KEYNOTE-407: Daha önce tedavi almamış skuamöz KHDAK hastalarında kombine tedaviyi inceleyen kontrollü çalışma

Karboplatin ve paklitaksel veya nab-paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulanan pembrolizumabın etkililiği randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo-kontrollü KEYNOTE-407 çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmanın önemli uygunluk kriterleri; tümör PD-L1 ekspresyon durumundan bağımsız olarak metastatik skuamöz KHDAK ve metastatik hastalık için daha önce hiçbir sistemik tedavi almamış olmaktır. Çalışmaya son 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy’den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Randomizasyon; tümör PD-L1 ekspresyonu (TPS < %1 [negatif] karşısında TPS ≥ %1), araştırmacının paklitaksel veya nab-paklitaksel seçimi ve coğrafi bölgeye (Doğu Asya ve Doğu Asya dışı) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar intravenöz infüzyonla uygulanacak aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize (1:1) edilmiştir:

- 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde pembrolizumab 200 mg ve karboplatin EAA 6 mg/mL/dak ve 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde paklitaksel 200 mg/m² veya 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde nab-paklitaksel 100 mg/m² ve ardından 3 haftada bir pembrolizumab 200 mg. Pembrolizumab 1. gün kemoterapiden önce uygulanmıştır.
- 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde plasebo ve karboplatin EAA 6 mg/mL/dak ve 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1. gününde paklitaksel 200 mg/m² veya 4 kür boyunca her bir 21 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde nab-paklitaksel 100 mg/m² ve ardından 3 haftada bir plasebo.

Pembrolizumab veya plasebo tedavisine körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan hastalık progresyonuna, kabul edilemez

toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde pembrolizumab uygulamasına RECIST ile tanımlanan hastalık progresyonundan sonra devam edilmesine izin verilmiştir.

Plasebo kolundaki hastalara hastalık progresyonu tarihinde tekli ajan olarak pembrolizumab teklif edilmiştir.

Tümör durumu değerlendirmesi 18. haftaya kadar 6 haftada bir, 45. haftaya kadar 9 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir yapılmıştır.

Toplam 559 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonunun karakteristikleri şöyledir: medyan yaş 65 (aralık: 29 - 88); %55'i 65 yaş ve üzeri; %81'i erkek; %77'si beyaz; ECOG performans durumu %29'unda 0 ve %71'inde 1 ve başlangıçta %8'i beyin metastazları için tedavi almış. Hastaların %35'inde tümör PD-L1 ekspresyonu TPS < %1'di [negatif]; %19'u Doğu Asyalıydı ve %60'ı paklitaksel almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan OS ve PFS idi. İkincil etkililik sonuç ölçütleri BICR ile RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan ORR ve yanıt süresiydi. Medyan takip süresi 14,3 aydı. Tablo 16 ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS'nin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 13 ve 14'te gösterilmektedir.

Tablo 16: KEYNOTE-407'nin Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=278	Plasebo Karboplatin Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=281
OS*		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	168 (%60)	197 (%70)
Medyan (ay) (%95 GA)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1, 13,7)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,71 (0,58, 0,88)	
p-değeri [‡]	0,0006	
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	217 (%78)	252 (%90)
Medyan (ay) (%95 GA)	8,0 (6,3, 8,4)	5,1 (4,3, 6,0)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,57 (0,47, 0,69)	
p-değeri [‡]	< 0,0001	
Genel Yanıt Oranı		
Genel yanıt oranı (%95 GA)	%63 (57, 68)	%38 (33, 44)
Tam yanıt	%2,2	%3,2
Kısmi yanıt	%60	%35
p-değeri [§]	< 0,0001	
Yanıt Süresi		
Medyan (ay) (aralık)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4,9 (1,3+, 28,3+)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların %'si [¶]	%38	%25

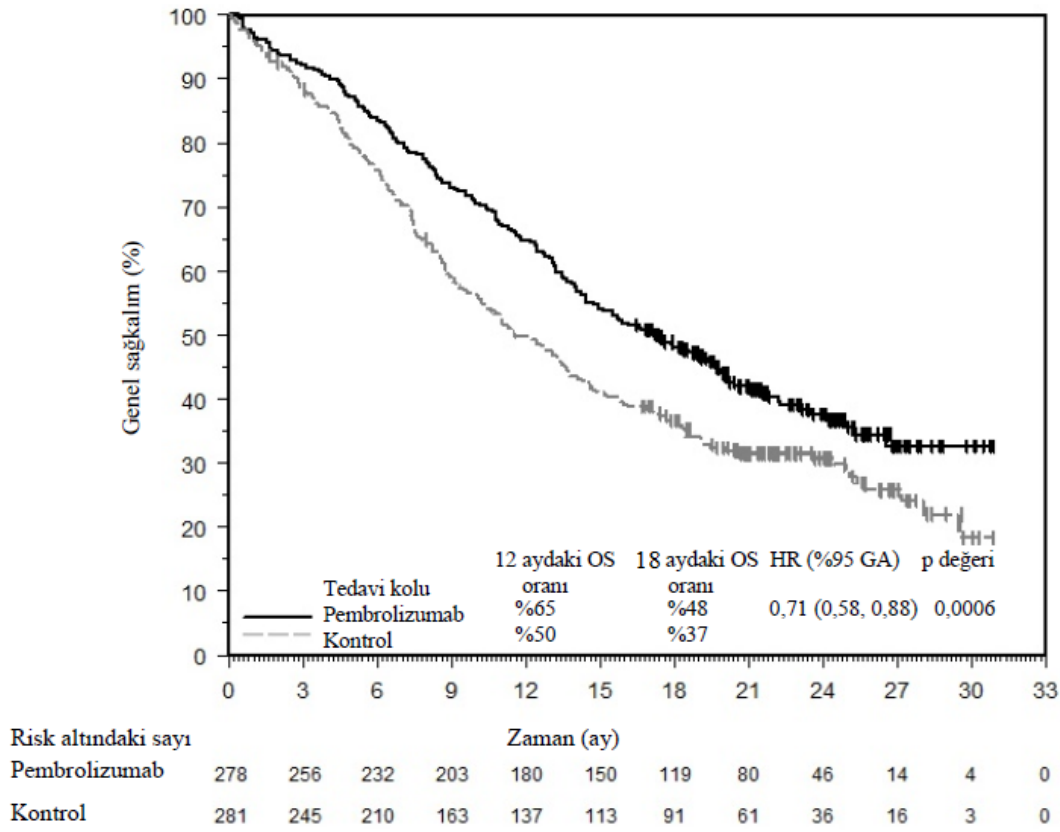
* Plasebo artı kemoterapi kolunda çalışma tedavisini bırakan toplam 138 hasta (%51) sonraki tedavi olarak pembrolizumab monoterapisi veya bir kontrol noktası inhibitörü almak için çapraz geçiş yaptı.

[†] Tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.

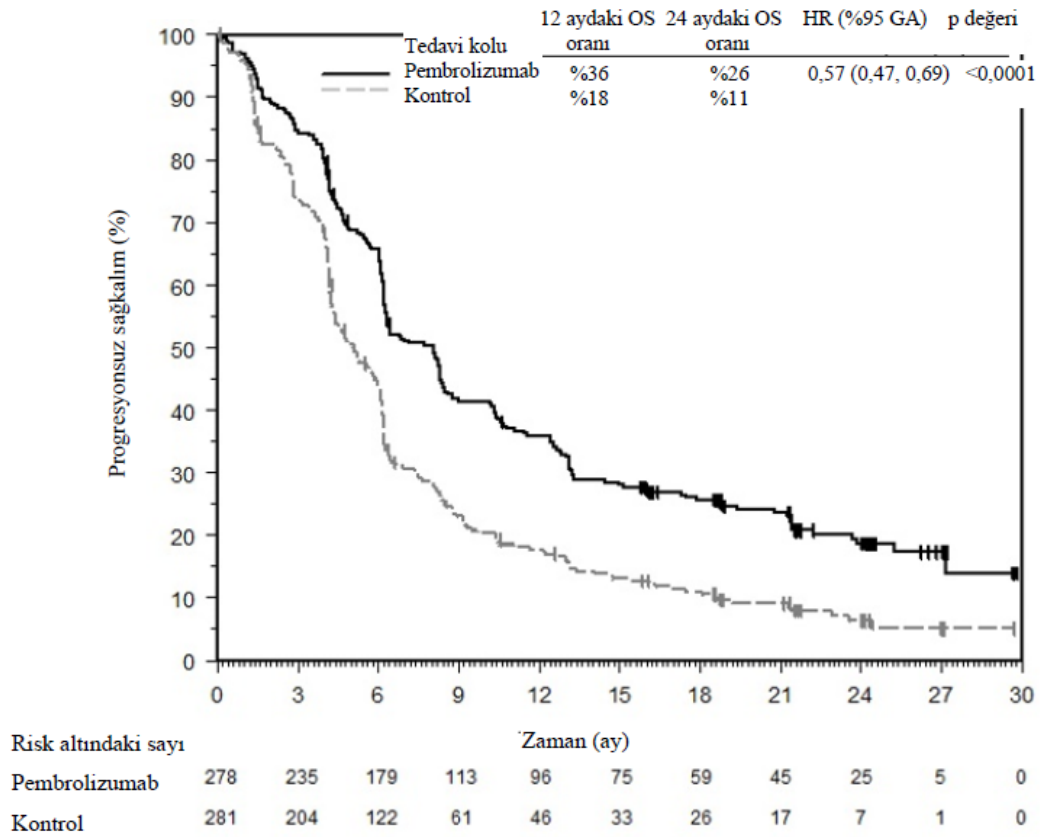
[‡] Tabakalanmış log-sıralama testine dayalıdır.

[§] Miettinen ve Nurminen metoduna dayalıdır.

[¶] Kaplan Meier tahminine dayalıdır



Şekil 13: KEYNOTE-407’de Genel Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 14: KEYNOTE 407’de Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi

KEYNOTE-407’de PD-L1; TPS < %1 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=95 (%34) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=99 (%35) karşılaştırması], TPS %1 - %49 [pembrolizumab +

kemoterapi kolu: n=103 (%37) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=104 (%37) karşılaştırması] veya TPS $\geq$ %50 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=73 (%26) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=73 (%26) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 17).

Tablo 17: KEYNOTE-407’de PD-L1 Ekspresyonuna göre Etkililik Sonuçları*

Sonlanım noktası	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi	Kemoterapi
	TPS < %1		TPS %1 - %49		TPS $\geq$ %50	
OS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
PFS Tehlike oranı [†] (%95 GA)	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

* Final analiz sonuçlarına dayalıdır.

[†] Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.

KEYNOTE-407 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 65 KHDAK hastası dahil edilmiştir (pembrolizumab kombinasyon tedavisinde 34 ve kontrol grubunda 31). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye göre pembrolizumab kombinasyonu ile OS için HR=0,81 [%95 GA 0,43, 1,55], PFS için HR=0,61 [%95 GA 0,34,1,09] ve sırasıyla %62 ve %45 oranında ORR bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda pembrolizumab ile platin kemoterapisi kombinasyonunun etkililik ve güvenlilik verileri sınırlıdır.

KEYNOTE-010: Daha önce kemoterapiyle tedavi edilmiş KHDAK hastalarındaki kontrollü çalışma

Pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği daha önce platin içeren kemoterapi tedavisi almış ileri evre KHDAK hastalarının dahil olduğu çok merkezli, açık-etiketli, kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-010’da araştırılmıştır. Hastaların PD-L1 ekspresyonu pozitifdir (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitiyle tespit edilen tümör oran skoru [TPS] $\geq$ %1). EGFR aktivasyon mutasyonu veya ALK translokasyonu olan hastalar, pembrolizumab almadan önce, bu mutasyonlar için onaylı tedavilerle hastalık progresyonu da yaşamıştır. Hastalar hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar 3 haftada bir 2 mg/kg (n=344) veya 10 mg/kg (n=346) dozunda pembrolizumab ya da 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel (n=343) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). Çalışmaya otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve son 26 haftada göğüs bölgesine 30 Gy’den fazla radyasyon alan hastalar dahil edilmemiştir. Tümör durumu değerlendirmesi 9 haftada bir yapılmıştır.

Bu popülasyonun başlangıç karakteristikleri şöyledi: medyan yaş 63 (%42’si 65 yaş ve üzeri); %61’i erkek; %72’si beyaz ve %21’i Asyalı ve sırasıyla %34 ve %66’sında ECOG performans durumu 0 ve 1. Hastalık karakteristikleri skuamöz (%21) ve skuamöz olmayan (%70); evre IIIA (%2); evre IIIB (%7); evre IV (%91) ve stabil beyin metastazlarıydı (%15). Mutasyonların insidansı %8 (EGFR) ve %1’di (ALK). Önceki tedavi platin içeren ikili rejimi (%100) içermiştir; hastalar önceden bir (%69) ya da iki veya daha fazla (%29) sıra tedavi almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST 1.1 kullanılarak BICR değerlendirilen OS ve PFS’ydi. Sekonder etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 18 ve Şekil 15 tüm

popülasyonun (TPS $\geq$ %1) ve TPS $\geq$ %50 olan hastaların ana etkililik ölçümlerini özetlemekte ve OS'nin Kaplan-Meier eğrisi (TPS $\geq$ %1) 42,6 aylık medyan takipli bir nihai analize dayanmaktadır.

Tablo 18: KEYNOTE-010'da daha önce tedavi almış KHDAK hastalarında 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım Noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 75 mg/m ² Dosetaksel
TPS $\geq$ %1			
Hastaların sayısı	344	346	343
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	284 (%83)	264 (%76)	295 (%86)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
p-değeri [†]	0,00128	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
PFS[‡]			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	305 (%89)	292 (%84)	314 (%92)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
p-değeri [†]	0,065	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Objektif yanıt oranı[‡]			
ORR % [¶] (%95 GA)	%20 (16, 25)	%21 (17, 26)	%9 (6, 13)
Tam yanıt	%2	%3	%0
Kısmi yanıt	%18	%18	%9
Yanıt süresi^{‡,§}			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2,8, 46,2+)	37,8 (2, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si [¶]	%42	%43	%6

Sonlanım Noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 75 mg/m² Dosetaksel
TPS ≥ %50			
Hastaların sayısı	139	151	152
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	97 (%70)	102 (%68)	127 (%84)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
p-değeri [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
PFS[‡]			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	107 (%77)	115 (%76)	138 (%91)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
p-değeri [†]	< 0,001	< 0,001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Genel yanıt oranı[‡]			
ORR % [¶] (%95 GA)	%32 (24, 40)	%32 (25, 41)	%9 (5, 14)
Tam yanıt	%4	%4	%0
Kısmi yanıt	%27	%28	%9
Yanıt süresi^{‡,§}			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si [¶]	%55	%47	%8

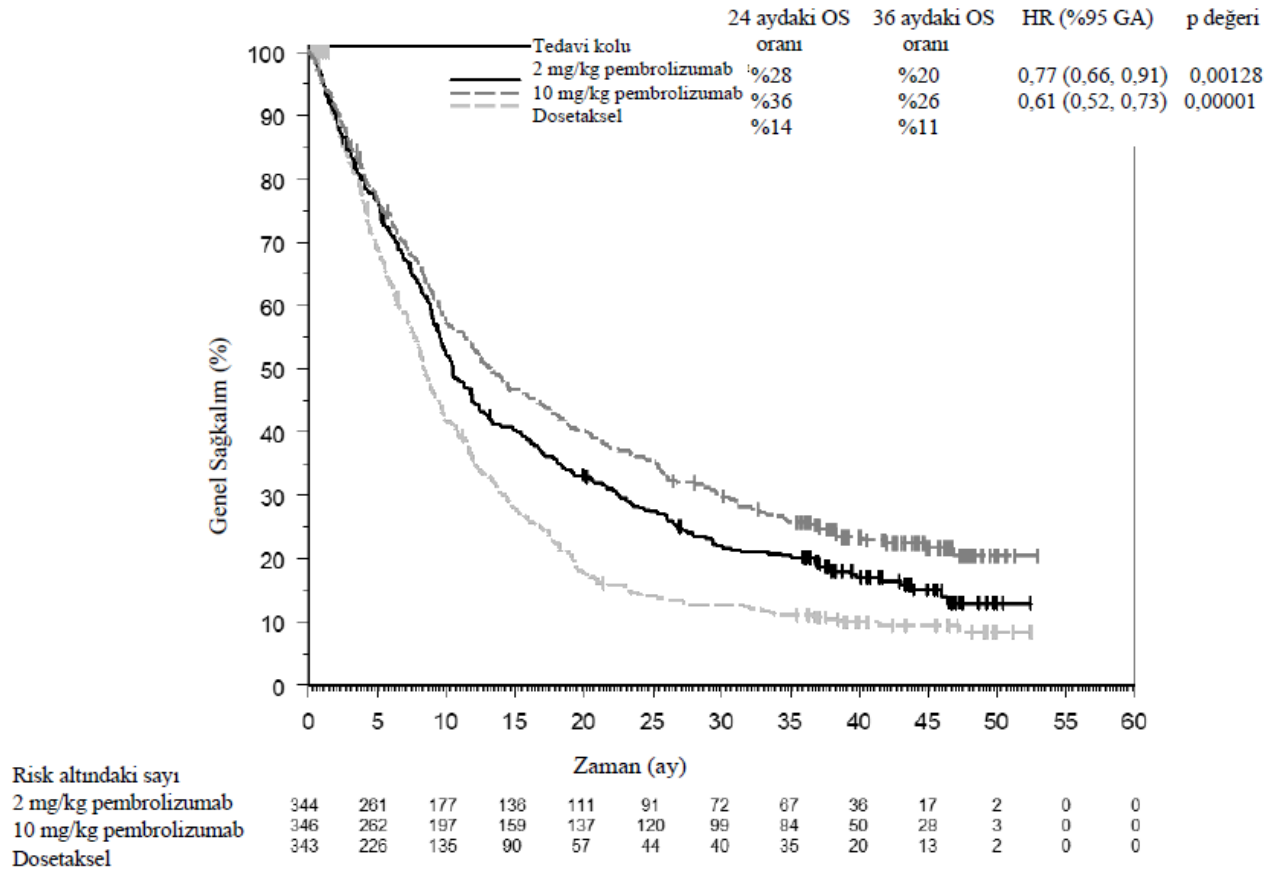
*Tehlike oranı (dosetaksel ile pembrolizumab karşılaştırması) tabakalı Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[†] Tabakalı log sıra testine dayalı

[‡] RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildi

[§] Doğrulanmış tam veya kısmi olarak en iyi objektif yanıtı olan hastalara dayalı yanıt

[¶] Devam eden yanıt, analiz sırasında hayatta olan, progresyonsuz, yeni anti kanser tedavileri başlatılmamış ve takip için kaybedildiği belirlenmemiş tüm yanıt verenleri içerir



Şekil 15: KEYNOTE-010’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu tümör oran skoru $\geq$ %1 olan hastalar, tedavi amaçlı popülasyon)

Etkililik sonuçları 2 mg/kg ve 10 mg/kg pembrolizumab kollarında benzerdir. Gruplar arasında yapılan bir karşılaştırmaya göre, OS açısından etkililik sonuçları tümör örneğinin yaşından (yeni veya arşivlenmiş) bağımsız olarak tutarlıdır.

Alt grup analizlerinde, hiç sigara içmemiş olan hastalar veya en azından platin içeren kemoterapi ve bir tirozin kinaz inhibitörü almış EGFR aktivasyon mutasyonunu barındıran tümürlü hastalarda, dosectaksel’e nazaran pembrolizumabın daha düşük sağ kalım yararı gözlemlenmiştir; bununla birlikte, hasta sayısının azlığından dolayı bu verilerden kesin bir sonuca varılamaz.

Tümörleri PD-L1 ekprese etmeyen hastalarda pembrolizumabın etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Klasik Hodgkin lenfoma (cHL)

KEYNOTE 204: Relaps veya refrakter klasik Hodgkin lenfoma (cHL) hastalarında kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, relaps veya refrakter cHL’si olan 304 hastada yürütülen randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-204’te araştırılmıştır. Aktif, enfeksiyöz olmayan pnömonisi olan, son 5 yıl içinde allojenik HKHT (veya > 5 yıl ama GVHD semptomları olan) olmuş, aktif otoimmün hastalığı, immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu veya sistemik tedavi gerektiren aktif bir enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Randomizasyon, önceki ASCT’ye (var-yok) ve ön basamak tedaviden sonraki hastalık durumuna (primer refrakter vs. tedavinin tamamlanmasını takiben 12 aydan daha kısa bir sürede relaps ve tedavinin tamamlanmasını takiben 12 ay veya daha uzun bir süre sonra

relaps) göre sınıflandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- İntravenöz olarak 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab
- İntravenöz olarak 3 haftada bir 1,8 mg/kg va (vücut ağırlığı) brentuksimab vedotin (BV).

Hastalar, kabul edilemez toksisiteye veya belgelenmiş hastalık progresyonuna ya da maksimum 35 küre kadar her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab almıştır. 35. kürede pembrolizumabın kesilmesini takiben yanıt süresine ilişkin şu anda sınırlı veri mevcuttur. Yanıt, 12. haftada yapılan ilk planlı başlangıç sonrası değerlendirmesi ile her 12 haftada bir değerlendirilmiştir.

KEYNOTE-204'teki 304 hasta arasında, çalışmaya kaydolmadan önce nakil başarısız olan 112 hastadan ve 2 veya daha fazla başarısız ön tedavi almış ve kayıt sırasında ASCT için uygun olmayan 137 hastadan oluşan bir alt popülasyon vardır. Bu 249 hastanın temel özellikleri şunlardır: medyan yaş 34 (%11, 65 yaş ve üzeri); %56'sı erkek; %80'i Beyaz ve %7'si Asyalı ve ECOG performans durumu 0 ve 1 ile olanlar sırasıyla ve %58 ve %41'dir. Hastaların yaklaşık %30'u ön basamak kemoterapiye dirençliyen ve yaklaşık %45'i önceden ASCT almıştı. Daha fazla temsil edilen cHL histolojik alt tipi (~%81) ve bulk hastalık nodüler-skleroz olurken sırasıyla hastaların yaklaşık %21, %28 ve %4'ünde B semptomları ve kemik iliği tutulumu gözlenmiştir.

Birincil etkililik sonucu PFS ve ikincil etkililik sonucu ORR olmuş ve her ikisi de 2007 revize Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre BICR tarafından değerlendirilmiştir. Ek birincil etkililik sonuç ölçütü olan OS, analiz sırasında resmi olarak değerlendirilmemiştir. ITT popülasyonunda, pembrolizumab ile tedavi edilen 151 hasta için medyan takip süresi 24,9 ay olmuştur (aralık: 1,8 ila 42 ay). İlk analiz, tek taraflı p değeri 0,0027 olan 0,65'lik (%95 GA: 0,48, 0,88) bir HR ile PFS için sonuçlanmıştır. ORR, p-Değeri 0,0225 olan standart tedavi için %54'e kıyasla pembrolizumab için %66 olmuştur. Tablo 19, alt popülasyondaki etkililik sonuçlarını özetlemektedir. Bu alt popülasyondaki etkililik sonuçları, ITT popülasyonu ile tutarlı bulunmuştur. Bu alt popülasyon için PFS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 16'da gösterilmektedir.

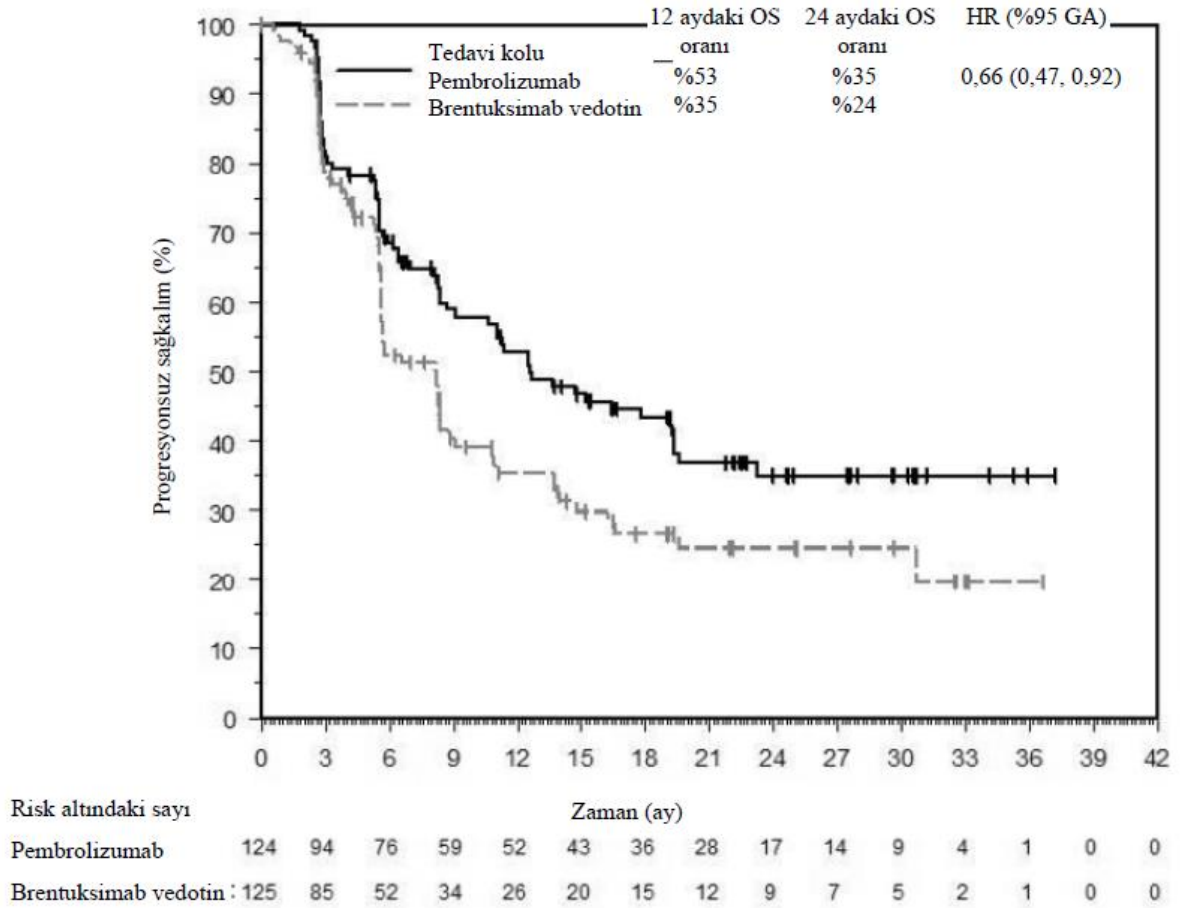
Tablo 19: Çalışmaya kaydolmadan önce başarısız nakil geçirmiş veya önceki 2 veya daha fazla tedavide başarısız olan ve ASCT için uygun olmayan KEYNOTE-204 çalışmasındaki cHL hastalarının etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=124	Brentuksimab vedotin 3 haftada bir 1,8 mg/kg va n=125
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	68 (%55)	75 (%60)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,66 (0,47, 0,92)	
Medyan (ay) (%95 GA)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
Objektif yanıt oranı		
ORR‡ % (%95 GA)	%65 (56,3, 73,6)	%54 (45,3, 63,3)
Tam yanıt	%27	%22
Kısmi yanıt	%39	%33
Stabil hastalık	%12	%23
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	20,5 (0,0+, 33,2+)	11,2 (0,0+, 33,9+)
≥ 6 ay süreli hastaların sayısı (%¶)	53 (%80,8)	28 (%61,2)
≥ 12 ay süreli hastaların sayısı (%¶)	37 (%61,7)	17 (%49,0)

* Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline göre

‡ Tam veya kısmi yanıt olarak en iyi genel yanıtı sahip hastalara göre

¶ Kaplan Meier tahminine dayalı



Şekil 16: Çalışmaya kaydolmadan önce başarısız nakil geçirmiş veya önceki 2 veya daha fazla tedavide başarısız olan ve ASCT için uygun olmayan Keynote-204 çalışmasındaki cHL hastalarının tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi

Ürotelyal karsinom

KEYNOTE-A39: Rezekte edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomun birinci basamak tedavisi için enfortumab vedotin ile kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Pembrolizumabın enfortumab vedotin ile kombinasyonunun etkililiği, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomlu 886 hastayı içeren açık etiketli, çok merkezli, randomize, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTEA39’da araştırılmıştır. Çalışmaya otoimmün hastalığı veya immünoşüpresyon gerektiren tıbbi rahatsızlığı olan, aktif MSS metastazları olan, devam eden ≥ 2 . derece duyuşal veya motor nöropatisi olan veya hemoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ veya diyabet semptomlarıyla ilişkili HbA1c $\geq 7\%$ olarak tanımlanan ve kontrol altına alınamamış diyabet, pnömonit veya diğer interstisyel akciğer hastalığı formları olan hastalar dahil edilmemiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan veya sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi alan hastalar, tedavilerinin tamamlanmasından itibaren >12 ayda nüks etmişlerse çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar şu kriterlerden en az birini karşılıyorsa sisplatin kullanımına uygunsuz olarak kabul edilmiştir: glomerüler filtrasyon hızı 30-59 mL/dak, ECOG PS ≥ 2 , ≥ 2 . Derece işitme kaybı veya NYHA Sınıf III kalp yetmezliği. Gemsitabin ve platin bazlı kemoterapi koluna randomize edilen hastaların idame immünoterapisi almalarına izin verilmiştir. Randomizasyon, sisplatin uygunluğuna (uygun veya uygun değil), PDL1 ekspresyonuna (PDL1 IHC 22C3 pharmDxTM Kitine göre CPS ≥ 10 veya CPS <10) ve karaciğer metastazlarına (var veya yok) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1) ve tüm çalışma ilaçları intravenöz infüzyon yoluyla şu şekilde uygulanmıştır:

- Her bir 21 günlük döngünün 1. gününde 30 dakika boyunca pembrolizumab 200 mg, ayrıca 1. ve 8. günlerde enfortumab vedotin 1,25 mg/kg.

- Her bir 21 günlük döngünün 1. ve 8. günlerinde gemitabin 1.000 mg/m² ve 1. günde araştırmacının tercihiine göre sispilin 70 mg/m² veya karboplatin (yerel kılavuzlara göre AUC 4,5 veya 5 mg/mL/dak).

Pembrolizumab ve enfortumab vedotin ile tedavi, RECIST v1.1 tanımlı hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya pembrolizumab için maksimum 35 döngüye kadar (yaklaşık 2 yıl) devam etmiştir. 18 ay boyunca 9 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir tümör durumu değerlendirilmesi yapılmıştır.

Ürotelyal karsinomlu 886 hasta arasında başlangıç özellikleri şöyledi: medyan yaş 69; %77 erkek ve %67 beyaz. Hastaların yüzde doksan beşinde M1 hastalık, %5'inde ise M0 hastalık vardı. Yüzde yetmiş üçünde alt kanalda, %27'sinde ise üst kanalda primer tümör vardı. Yüzde elli dördü sispilin almaya uygundu, %58'inde PD-L1 CPS ≥ 10 'du ve %72'sinde viseral metastazlar vardı ve bu sayıya, %22'sinde görülen karaciğer metastazları dahildi. Yüzde yirmisinin böbrek fonksiyonları normaldi ve %37, %41 ve %2'sinde sırasıyla hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği vardı. Yüzde doksan yedisinde ECOG PS 0-1, %3'ünde ECOG PS 2 idi. Yüzde seksen beşinde transizyonel hücreli karsinom (TCC) histolojisi, %2'sinde diğer histoloji ile beraber TCC ve %6'sında skuamöz farklılaşma ile beraber TCC vardı. Gemitabin ve platin bazlı kemoterapi kolundaki hastaların yüzde otuz ikisi idame immünoterapisi almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçümleri, RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirildiği üzere PFS ve OS idi. İkincil sonuç ölçütleri, RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirildiği üzere ORR ve DoR ve ağrı progresyonuna kadar geçen süre (TTPP) idi.

Çalışma, pembrolizumab ile enfortumab vedotin kombinasyonuna randomize edilen hastalarda, gemitabin ve platin bazlı kemoterapiye randomize edilen hastalara kıyasla OS, PFS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir.

Pembrolizumab ve enfortumab vedotin ile tedavi edilen 442 hastada medyan takip süresi 17,3 ay olmuştur (aralık: 0,3 ila 37,2 ay). Temel etkililik sonuçları, Tablo 20 ile Şekil 17 ve 18'de özetlenmektedir.

Tablo 20: KEYNOTE-A39'daki etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	Enfortumab vedotin ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 200 mg Pembrolizumab n=442	İdame immünoterapisiyle veya idame immünoterapisi olmadan gemsitabin + platin kemoterapisi n=444
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	133 (%30)	226 (%51)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	31,5 (25,4, NR)	16,1 (13,9, 18,3)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,47 (0,38, 0,58)	
p Değeri [†]	<0,00001	
PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	223 (%50)	307 (%69)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,45 (0,38, 0,54)	
p Değeri [†]	<0,00001	
Objektif yanıt oranı[‡]		
ORR [§] % (%95 GA)	%68 (63,1, 72,1)	%44 (39,7, 49,2)
p Değeri [¶]	<0,00001	
Yanıt süresi		
Ay cinsinden medyan (aralık)	NR (2,0+, 28,3+)	7,0 (1,5+, 30,9+)

[†] Tabakalandırılmış Cox orantısız tehlike regresyon modeline dayanmaktadır

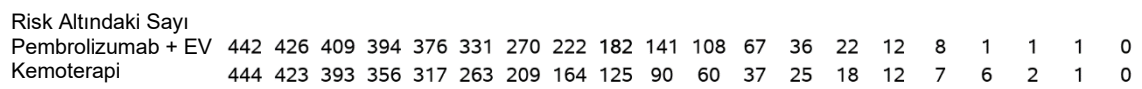
[‡] Tabakalandırılmış log-sıra testine dayalı iki taraflı p değeri.

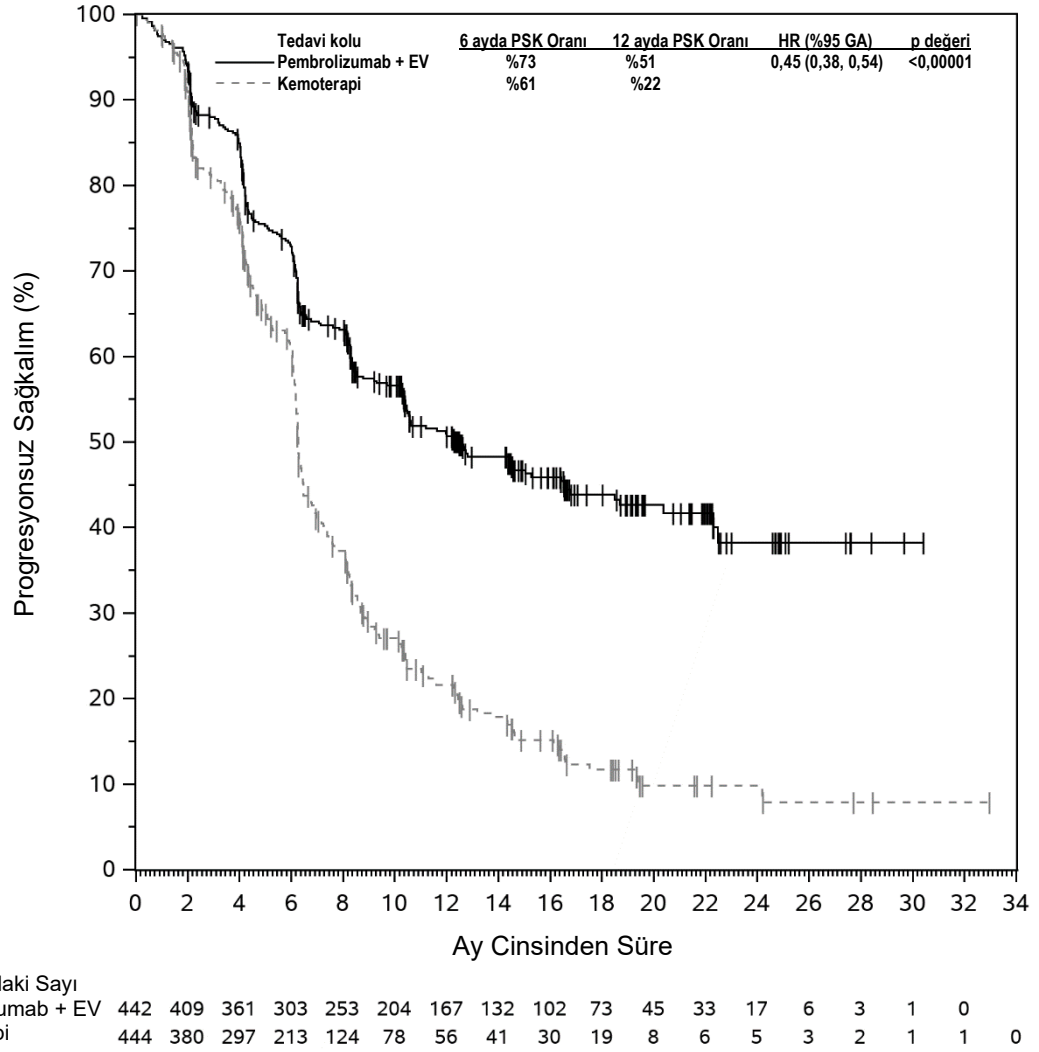
[§] Yalnızca başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan hastaları içerir

[§] Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi genel yanıtı sahip hastalara dayalıdır.

[¶] PD-L1 ekspresyonu, sisplatin uygunluğu ve karaciğer metastazlarına göre tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testine dayalı iki taraflı p değeri

NR = ulaşılmadı





Şekil 18: KEYNOTE-A39’da progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

KEYNOTE-045: Daha önce platin içeren kemoterapi almış ürotelyal karsinomlu hastalarda yürütülen kontrollü çalışma

Platin içeren kemoterapi esnasında veya sonrasında hastalık progresyonu sergileyen hastalarda, lokal ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomun tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği KEYNOTE-045 adlı çok merkezli, randomize (1:1) kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların lokal ilerlemiş/metastatik hastalık için veya neoadjuvan/adjuvan tedavi olarak birinci basamak platin içeren rejim almış olmaları ve tedavi tamamlandıktan ≤ 12 ay sonra nüks/progresyon yaşamış olmaları gerekliydi. Hastalar 3 haftada bir 200 mg KEYTRUDA (n=270) veya tümü 3 haftada bir intravenöz yolla uygulanan, araştırmacının seçtiği aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden herhangi birini (n=272) almak üzere randomize edilmiştir (1:1): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), dosetaksel 75 mg/m² (n=84) veya vinflunin 320 mg/m² (n=87). Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Hastanın klinik yönden stabil olması ve araştırmacının hastanın klinik fayda gördüğünü düşünmesi halinde tedaviye hastalık progresyonundan sonra devam edilebilecekti. Hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi alabilecekti. Çalışmaya otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastalar ve metastatik ürotelyal kanser için daha önce 2 basamaktan fazla sistemik kemoterapi alan hastalar dahil edilmemiştir. ECOG performans durumu 2 olan hastaların hemogloblin değerinin ≥ 10 g/dL olması, karaciğer metastazlarının olmaması ve önceki kemoterapi rejimlerinin son dozunu çalışmaya girişten ≥ 3 ay önce almış olmaları gerekiyordu. Tümör

durumu değerlendirmesi ilk dozdan 9 hafta sonra, ilk yılda 6 haftada bir ve ardından 12 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE-045'e randomize edilen 542 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 66 (aralık: 26 - 88), %58'i 65 yaş ve üzeri; %74'ü erkek; %72'si beyaz ve %23'ü Asyalı; %56'sının ECOG performans durumu 1 ve %1'inin ECOG performans durumu 2. Hastaların %96'sında M1 hastalık ve %4'ünde M0 hastalık mevcuttu. Hastaların %87'sinde i organlara metastazlar vardı ve bunların %34'ünde karaciğer metastazları mevcuttu. %86'sında alt üriner sistemde primer bir tümör ve %14'ünde üst üriner sistemde primer bir tümör mevcuttu. Hastaların %15'sinde önceki platin içeren neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiden sonra hastalık progresyonu gelişmişti. Hastaların %21'i metastatik dönem için daha önce 2 sistemik rejim almıştı. Hastaların %76'sı önceden sisplatin, %23'ü önceden karboplatin ve %1'i platine dayalı diğer rejimler almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST v1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen OS ve PFS'ydi. İkincil sonuç ölçütleri ORR (RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir) ve yanıt süresiydi. Tablo 21 ITT popölasyonunun ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS için Kaplan-Meier eğrisi şekil 19'da gösterilmektedir. Çalışma pembrolizumaba randomize edilen hastalarda kemoterapiye göre OS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeleri göstermiştir. PFS açısından pembrolizumab ile kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 21: KEYNOTE-045’te daha önce kemoterapi tedavisi alan ürotelyal karsinom hastalarında 3 haftada bir 200 mg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=270	Kemoterapi n=272
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	200 (%74)	219 (%81)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,70 (0,57, 0,85)	
p-değeri [†]	< 0,001	
Medyan (ay) (%95 GA)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
PFS[‡]		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	233 (%86)	237 (%87)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,96 (0,79, 1,16)	
p-değeri [†]	0,313	
Medyan (ay) (%95 GA)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Objektif yanıt oranı[‡]		
ORR % (%95 GA)	%21 (16, 27)	%11 (8, 15)
p-değeri [§]	<0,001	
Tam Yanıt	%9	%3
Kısmi Yanıt	%12	%8
Stabil Hastalık	%17	%34
Yanıt süresi^{‡,¶}		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Yanıt süresi ≥ 6 ay olan hastaların sayısı (% [#])	46 (%84)	8 (%47)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların sayısı (% [#])	35 (%68)	5 (%35)

* Tehlike oranı (pembrolizumaba karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

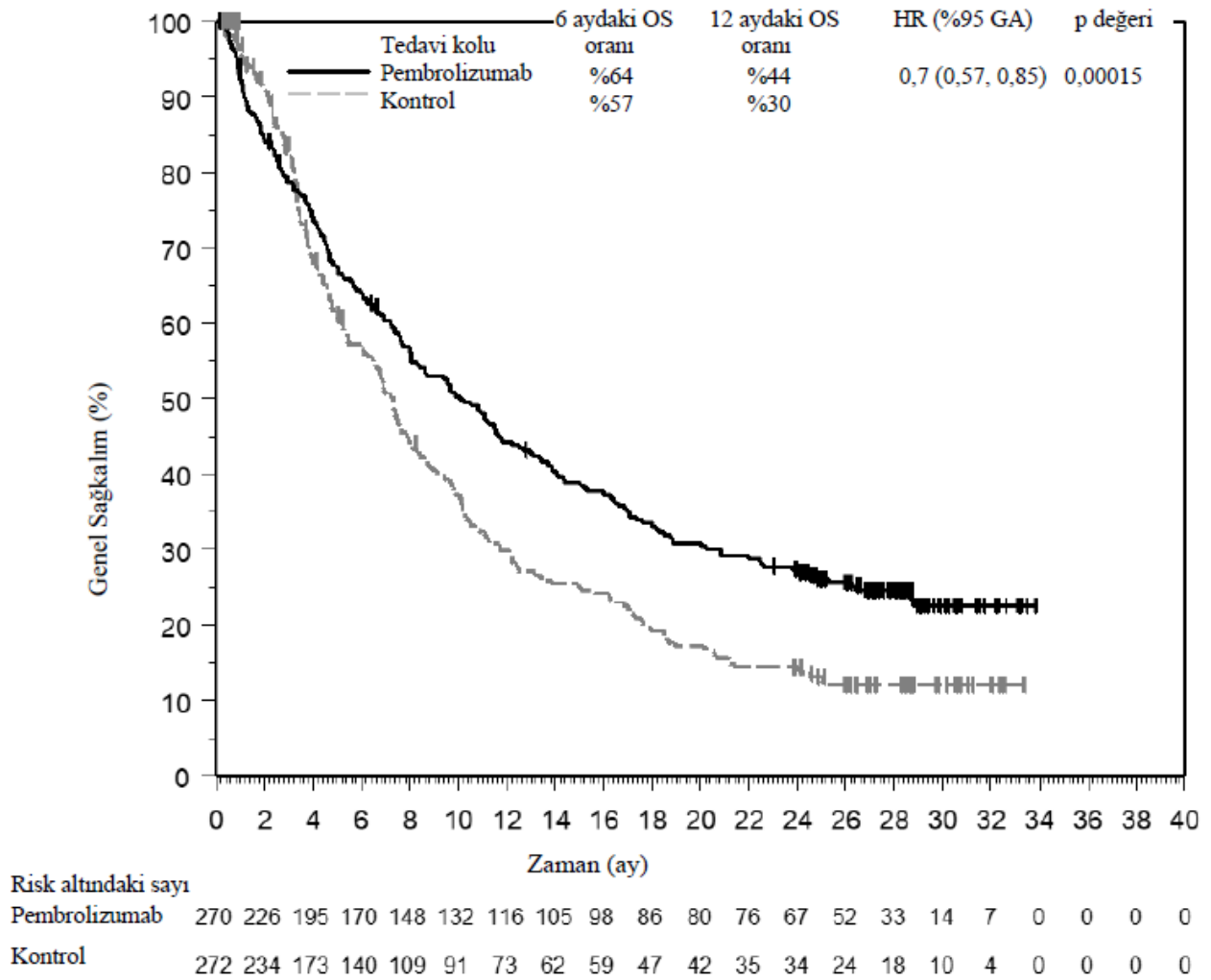
[†] Sınıflandırılmış Log rank testine dayanır

[‡] RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilmiştir

[§] Miettinen – Nurminen yöntemine dayanır

[¶] En iyi genel yanıt doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır

[#] Kaplan-Meier tahminlerine dayanır



Şekil 19: KEYNOTE-045'te tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

KEYNOTE-045'te pembrolizumab ve kemoterapi tedavisi uygulanan kollarda PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (%69) ile kemoterapi: n= 176 (%65) karşılaştırması] veya ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (%27) ile kemoterapi: n= 90 (%33) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 22).

Tablo 22: PD-L1 Ekspresyonuna göre OS

PD-L1 Ekspresyonu	Pembrolizumab	Kemoterapi	
	PD-L1 Ekspresyonuna göre OS Olay yaşayan hastaların sayısı (%) [*]		Tehlike oranı [†] (%95 GA)
CPS < 10	140 (%75)	144 (%82)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (%72)	72 (%80)	0,55 (0,37, 0,81)

^{*} Final analiz sonuçlarına dayalıdır.

[†] Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO) EORTC QLQ-C30 kullanılarak değerlendirilmiştir. Pembrolizumab tedavisi alan hastalarda EORTC QLQ-C30 ile değerlendirilen genel sağlık durumunda/yaşam kalitesinde araştırmacının seçtiği kemoterapiye kıyasla kötüleşmeye kadar geçen sürede uzama gözlenmiştir (HR 0,7; %95 GA 0,55-0,9). 15 haftalık takip döneminde, pembrolizumab tedavisi almış hastaların genel sağlık durumu/yaşam kalitesi stabil kalmış,

araştırmacının seçtiği kemoterapi ile tedavi edilen hastaların genel sağlık durumunda/yaşam kalitesinde ise kötüleşme gözlenmiştir. Bu sonuçlar açık etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalı ve dikkatle değerlendirilmelidir.

KEYNOTE-052: Sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan ürotelyal karsinom hastalarında açık etiketli çalışma

Pembrolizumabın güvenlilik ve etkililiği, sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan hastalarda lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomun tedavisi için çok merkezli, açık etiketli bir çalışma olan KEYNOTE-052’de araştırılmıştır. Hastalar, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab almıştır. Hasta klinik olarak stabilse ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağlandığı düşünülüyorsa progresyon sonrasında tedavi devam edebilmiştir. Hastalık progresyonu olmayan hastalar, 24 aya kadar tedavi edilebilmiştir. Çalışma, otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastaları hariç tutmuştur. Tümör durumunun değerlendirmesi, ilk dozdan sonraki 9. haftada, sonrasında ilk yıl boyunca 6 haftada bir ve ardından 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan ürotelyal karsinomu olan 370 hasta arasında başlangıç karakteristikleri şöyledir: medyan yaş 74 yaş (%82’si 65 yaş veya üzeri); %77’si erkek ve %89’u beyaz ve %7’si Asyalı. %88’inde M1 hastalık ve %12’sinde M0 hastalık mevcuttur. Hastaların yüzde %85’inde, karaciğer metastazları olan %21’lik kesim dahil olmak üzere iç organlara metastazlar mevcuttur. Sisplatine uygun olmama nedenleri şunları kapsamaktadır: başlangıç kreatinin klirensi < 60 mL/dk (%50), ECOG performans durumu 2 (%32), ECOG performans durumu 2 ve < 60 mL/dk başlangıç kreatinin klirensi (%9) ve diğer (Sınıf III kalp yetmezliği, 2. derece veya daha yüksek periferik nöropati ve 2. derece veya daha yüksek işitme kaybı; %9). Hastaların %90’ı hiç tedavi edilmemiştir ve %10’u, daha önce adjuvan veya neoadjuvan platin temelli kemoterapi almıştır. %81’i, alt üriner sistemde bir primer tümöre ve %19’u ise üst üriner sistemde bir primer tümöre sahiptir.

Birincil etkililik sonucu ölçütü, RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilen ORR’dır. İkincil etkililik sonucu ölçütleri, yanıtın süresi, PFS ve OS’dır. Tablo 23’te, 11,4 aylık (aralık: 0,1, 41,2 ay) medyan izleme süresine dayanarak final analizde çalışma popülasyonundaki ana etkililik ölçütleri özetlenmektedir.

Tablo 23: KEYNOTE-052’de sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan ürotelyal karsinom hastalarında 3 haftada bir 200 mg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım noktası	n=370
Objektif yanıt oranı*	
ORR %, (%95 GA)	%29 (24, 34)
Hastalık kontrol oranı [†]	%47
Tam yanıt	%9
Kısmi yanıt	%20
Stabil hastalık	%18
Yanıt süresi	
Ay olarak medyan (aralık)	30,1 (1,4+, 35,9+)
Süresi ≥ 6 ay sürenlerin %’si	%81 [‡]
Yanıta kadarki süre	
Ay olarak medyan (aralık)	2,1 (1,3, 9,0)
PFS*	
Ay olarak medyan (%95 GA)	2,2 (2,1, 3,4)
6 aylık PFS oranı	%33
12 aylık PFS oranı	%22

OS	
Ay olarak medyan (%95 GA)	11,3 (9,7, 13,1)
6 aylık OS oranı	%67
12 aylık OS oranı	%47

* RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir

† Stabil hastalık veya daha iyisini içeren en iyi yanıtı dayanır

‡ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun yanıtı sahip 84 hastayı kapsar

KEYNOTE-052’de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine dayanarak CPS < 10 (n=251; %68) veya ≥ 10 (n=110; %30) ile PD-L1’i eksprese eden tümörlere sahip hastalarda bir analiz gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 24).

Tablo 24: PD-L1 ekspresyonu ile ORR ve OS

Sonlanım noktası	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektif yanıt oranı*		
ORR %, (%95 GA)	%20 (16, 26)	%47 (38, 57)
OS		
Ay olarak medyan (%95 GA)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
12 aylık OS oranı	%41	%61

* RECIST 1.1 kullanılarak BICR

Skumöz Hücreli Baş ve Boyun Karsinomu (SHBBK)

KEYNOTE-048: Tekrarlayan veya metastatik durumda tedavi görmemiş SHBBK hastalarında monoterapi ve kombinasyon tedavisine ilişkin kontrollü çalışma.

Pembrolizumabın etkililiği çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 048’de, ağız boşluğu, farenks veya larenkste histolojik olarak doğrulanmış metastatik veya tekrarlayan SHBBK’sı olan ve daha önce tekrarlayan veya metastatik hastalık için sistemik tedavi almamış ve lokal tedaviler ile tedavi edilemez olarak kabul edilen hastalarda araştırılmıştır. Nazofaringeal karsinomu, tedaviden sonraki iki yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Randomizasyon, tümör PD-L1 ekspresyonu (TPS ≥ %50 veya < %50), HPV durumu (pozitif veya negatif) ve ECOG PS (0’a karşı 1) doğrultusunda tabakalandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine 1:1:1 oranında randomize edilmiştir:

- 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab
- 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab, 3 haftada bir karboplatin EAA 5 mg/mL/dk veya 3 haftada bir 100 mg/m² sisplatin ve 3 haftada bir 4 gün sürekli 1.000 mg/m²/gün 5-FU (maksimum 6 kür platin ve 5 FU)
- 400 mg/m² yükleme dozu olarak setuksimab ardından haftada bir 250 mg/m², 3 haftada bir karboplatin EAA 5 mg/mL/dk veya 3 haftada bir 100 mg/m² sisplatin ve her 3 haftada bir 4 gün sürekli 5 FU 1.000 mg/m²/gün (maksimum 6 kür platin ve 5 FU)

Pembrolizumab ile tedavi, araştırmacı tarafından belirlenen RECIST 1.1’e göre tanımlı hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumab uygulamasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda, RECIST tanımlı hastalık progresyonundan sonra da izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi 9. haftada ve ardından ilk yıl için 6 haftada bir, sonraki 24 ay 9 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE 048’deki 882 hastadan 754’ünde (%85) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden tümörler saptanmıştır. Bu 754 hastanın temel karakteristikleri şunlardır: medyan yaş 61 (aralık: 20 ila 94); %36’sı 65 yaş ve üzeri; %82’si erkek; %74’ü Beyaz

ve %19'u Asyalı; %61'inde ECOG performans durumu 1; ve %77'si eski sigara kullanıcısı/mevcut sigara kullanıcısı. Hastalık karakteristikleri ile şu şekilde saptanmıştır: %21'i HPV pozitif ve %95'inde evre IV hastalık (evre IVa %21, evre IVb %6 ve evre IVc %69).

Birincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve PFS olmuştur (BICR tarafından RECIST 1.1'e göre değerlendirilmiştir). Çalışma, standart tedaviye kıyasla kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilen tüm hastalar için (HR 0,72; %95 GA 0,60-0,87) ve standart tedaviye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilen tümörleri PD-L1 CPS $\geq$ 1 eksprese eden hastalarda, OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 25 ve 26, kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab için 13 aylık medyan takipte ve pembrolizumab monoterapisi için 11,5 aylık medyan takipte yapılan son analizde KEYNOTE 048'de CPS $\geq$ 1 ile PD-L1 eksprese eden tümörleri olan hastalarda pembrolizumab için temel etkililik sonuçlarını özetlemektedir. Son analize dayalı OS için Kaplan Meier eğrileri Şekil 20 ve 21'de gösterilmektedir.

Tablo 25: PD-L1 ekspresyonu (CPS $\geq$ 1) ile KEYNOTE-048’de pembrolizumab artı kemoterapi için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=242	Standart Tedavi* n=235
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	177 (%73)	213 (%91)
Medyan (ay) (%95 GA)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,65 (0,53, 0,80)	
p Değeri [‡]	0,00002	
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	212 (%88)	221 (%94)
Medyan (ay) (%95 GA)	5,1 (4,7, 6,2)	5 (4,8, 6,0)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,84 (0,69, 1,02)	
p Değeri [‡]	0,03697	
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%36 (30,3, 42,8)	%36 (29,6, 42,2)
Tam yanıt	%7	%3
Kısmi yanıt	%30	%33
p Değeri [¶]	0,4586	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	6,7 (1,6+, 39,0+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
Yanıtı ≥ 6 ay sürenlerin %’si	%54	%34

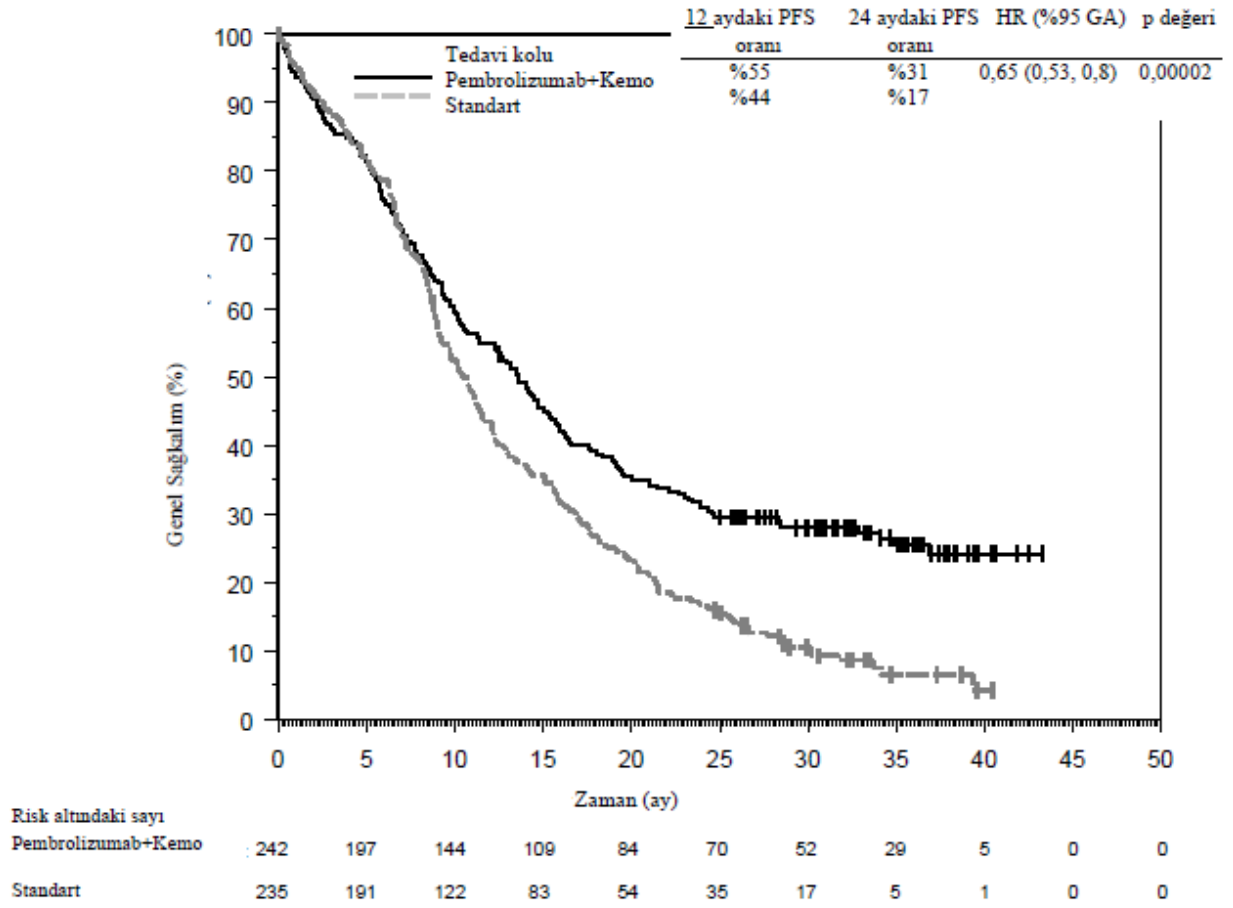
* Setuksimab, platin ve 5-FU

[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

[§] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[¶] ECOG (0’a karşı 1), HPV durumu (pozitif karşı negatif) ve PD-L1 durumuna (güçlü pozitif karşı güçlü pozitif değil) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır.



Şekil 20: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 1) ile KEYNOTE-048’de pembrolizumab artı kemoterapi için genel sağkalıma ilişkin Kaplan Meier eğrisi

Tablo 26: KEYNOTE-048’de PD-L1 ekspresyonu (CPS $\geq$ 1) ile monoterapi olarak pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab n=257	Standart Tedavi* n=255
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	197 (%77)	229 (%90)
Medyan (ay) (%95 GA)	12,3 (10,8, 14,3)	10,3 (9,0, 11,5)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,74 (0,61, 0,90)	
p Değeri [‡]	0,00133	
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	228 (%89)	237 (%93)
Medyan (ay) (%95 GA)	3,2 (2,2, 3,4)	5,0 (4,8, 6,0)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	1,13 (0,94, 1,36)	
p Değeri [‡]	0,8958	
Objektif yanıt oranı		
ORR [§] % (%95 GA)	%19,1 (14,5, 24,4)	%35 (29,1, 41,1)
Tam yanıt	%5	%3
Kısmi yanıt	%14	%32
p Değeri [¶]	1,0000	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	23,4 (1,5+, 43+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
Yanıtı ≥ 6 ay sürenlerin %'si	%81	%36

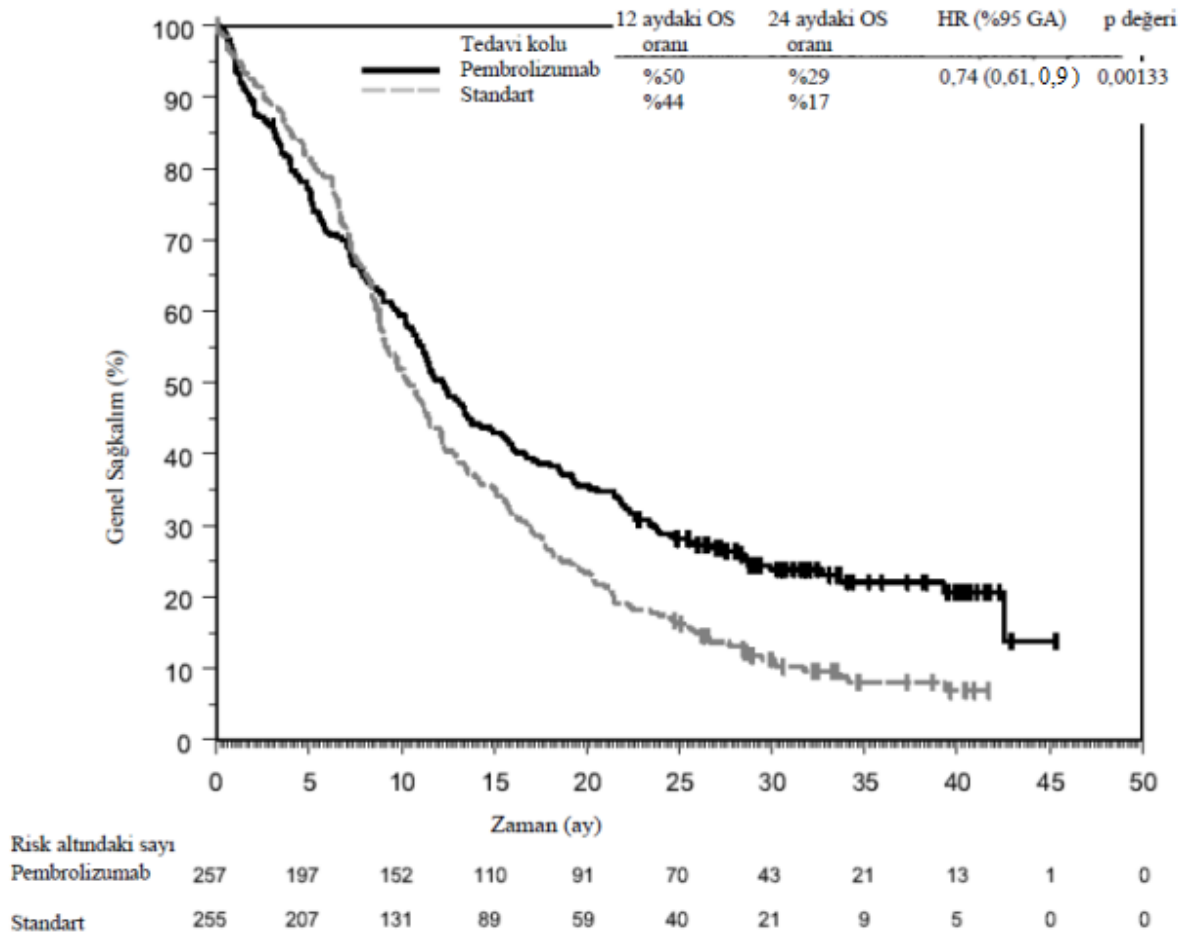
* Setuksimab, platin ve 5-FU

[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

[§] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[¶] ECOG (0’a karşı 1), HPV durumu (pozitif karşı negatif) ve PD-L1 durumuna (güçlü pozitif karşı güçlü pozitif değil) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır.



Şekil 21: PD-L1 ekspresyonuyla (CPS $\geq$ 1) KEYNOTE-048’de monoterapi olarak pembrolizumabın genel sağkalımı için Kaplan Meier eğrisi

KEYNOTE-048’de PD-L1 CPS $\geq$ 20 [pembrolizumab artı kemoterapi: n=126 (%49) ile standart tedavi: n=110 (%43) ve pembrolizumab monoterapisi: n=133 (%52) ile standart tedavi: n=122 (%48)] eksprese eden tümör izlenen hastalarda bir analiz gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 27).

Tablo 27: KEYNOTE-048’de PD-L1 ekspresyonuna (CPS $\geq$ 20) göre monoterapi olarak pembrolizumab ve kemoterapi artı pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=126	Standart Tedavi* n=110	Pembrolizumab Monoterapi n=133	Standart Tedavi* n=122
OS				
Olay görülen hasta sayısı (%)	84 (%66,7)	98 (%89,1)	94 (%70,7)	108 (%88,5)
Medyan (ay) (%95 GA)	14,7 (10,3, 19,3)	11,0 (9,2, 13,0)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,60 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
p Değeri [‡]	0,00044		0,0001	
6 aydaki OS oranı (%95 GA)	74,6 (66,0, 81,3)	80,0 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81,0)	79,5 (71,2, 85,7)
12 aydaki OS oranı (%95 GA)	57,1 (48,0, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,5, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
24 aydaki OS oranı (%95 GA)	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				
Olay görülen hasta sayısı (%)	106 (%84,1)	104 (%94,5)	115 (%86,5)	114 (%93,4)
Medyan (ay) (%95 GA)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
p Değeri [‡]	0,02951		0,46791	
6 aydaki PFS oranı (%95 GA)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41,0)	46,6 (37,5, 55,2)
12 aydaki PFS oranı (%95 GA)	23,9 (16,7, 31,7)	14,0 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
24 aydaki PFS oranı (%95 GA)	14,6 (8,9, 21,5)	5,0 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
Objektif yanıt oranı				
ORR [§] % (%95 GA)	42,9 (34,1, 52,0)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
Yanıt süresi				
Yanıt verenlerin sayısı	54	42	31	44
Medyan (ay) (aralık)	7,1 (2,1+, 39,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

* Setuksimab, platin ve 5 FU

[†] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Sınıflandırılmış log rank testine dayalı

[§] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

KEYNOTE-048’de PD-L1 CPS $\geq$ 1 ila $<$ 20 eksprese eden tümör izlenen hastalarda keşif amaçlı bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir [pembrolizumab artı kemoterapi: n=116 (%45) ve standart tedavi: n=125 (%49) ve pembrolizumab monoterapisi: n=124 (%48) ve standart tedavi: n=133 (%52)] (bkz. Tablo 28).

Tablo 28: KEYNOTE-048’de (CPS ≥ 1 ila < 20) PD-L1 Ekspresyonuna göre monoterapi olarak pembrolizumab ve kemoterapi artı pembrolizumab için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab + Platin Kemoterapi + 5-FU n=116	Standart tedavi* n=125	Pembrolizumab Monoterapi n=124	Standart tedavi* n=133
OS				
Olay görülen hasta sayısı (%)	93 (%80,2)	115 (%92,0)	103 (%83,1)	121 (%91,0)
Medyan (ay) (%95 GA)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
6 aydaki OS oranı (%95 GA)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69,0, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78,0 (70,0, 84,2)
12 aydaki OS oranı (%95 GA)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44,0 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
24 aydaki OS oranı (%95 GA)	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				
Olay görülen hasta sayısı (%)	106 (%91,4)	117 (%93,6)	113 (%91,1)	123 (%92,5)
Medyan (ay) (%95 GA)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6,0)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6,0)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
6 aydaki PFS oranı (%95 GA)	40,1 (31,0, 49,0)	40,0 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32,0)	41,4 (32,8, 49,7)
12 aydaki PFS oranı (%95 GA)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
24 aydaki PFS oranı (%95 GA)	8,5 (4,2, 14,7)	5,0 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
Objektif yanıt oranı				
ORR [‡] % (%95 GA)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22,0)	33,8 (25,9,42,5)
Yanıt süresi				
Yanıt verenlerin sayısı	34	42	18	45
Medyan (ay) (aralık)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	NR (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

* Setuksimab, platin ve 5 FU

† Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline göre

‡ Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

KEYNOTE-040: Platin içeren kemoterapi ile tedavi almış SHBBK hastalarında kontrollü bir çalışma

Pembrolizumab'ın güvenliliği ve etkililiği, histolojik olarak doğrulanmış rekürren veya metastatik ağız boşluğu, farinks veya larinks SHBBK'nin tedavisi için yapılan çok merkezli, açık etiketli, randomize, kontrollü KEYNOTE-040 çalışmasında araştırılmıştır. Bu hastalar, rekürren veya metastatik SHBBK için uygulanan platin içeren kemoterapi esnasında veya sonrasında hastalık ilerlemesi gösteren veya platin içeren kemoterapinin indüksiyon, eşzamanlı veya adjuvan tedavi olarak uygulanması sonrası hastalık ilerlemesi gösteren ve iyileştirici niyetle lokal tedaviye uygun olmayan hastalardır. Hastalar, PD-L1 ekspresyonuna (TPS $\geq$ %50), HPV durumuna ve ECOG performans durumuna göre tabakalandırılmış ve daha sonra 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=247) veya üç standart tedaviden birini (n=248) almak üzere randomize edilmiştir (1:1 oranında): metotreksat haftada bir kez 40 mg/m² (n=64), dosetaksel 3 haftada bir kez 75 mg/m² (n=99) veya setuksimab yükleme dozu olarak 400 mg/m² ve ardından haftada bir kez 250 mg/m² (n=71). Tedavi, hastanın klinik olarak stabil olduğu ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağladığı düşünüldüğü durumda, hastalık ilerlemesi sonrasında da devam edebilir. Nazofarinks karsinomu olan hastalar, tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı olanlar, immünsüpresyon gerektiren tıbbi durumu olanlar veya rekürren ve/veya metastatik SHBBK için önceden 3 veya daha fazla sistemik rejimle tedavi edilenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi 9. haftada, ardından 52 haftaya kadar 6 haftada bir ve ardından 24 aya kadar 9 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE-040'taki 495 hastanın 129'unda (%26), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kiti'ne dayanarak TPS $\geq$ %50 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardır. Bu 129 hastanın başlangıç özellikleri şu şekildedir: ortalama yaş 62 yıl (%40'ı 65 yaş veya daha büyük); %81'i erkek; %78'i beyaz, %11'i Asyalı ve %2'si siyah; %23'ü ve %77'si sırasıyla ECOG performans durumu 0 veya 1 ve %19'u HPV pozitif tümörlere sahiptir. Hastaların %67'sinde M1 hastalığı vardır ve çoğunluğu evre IV'tür (evre IV %32, evre IVa %14, evre IVb %4 ve evre IVc %44). Hastaların %16'sında platin içeren neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi sonrası hastalık ilerlemesi görülmüş ve %84'ü metastatik hastalık için önceden 1-2 sıra sistemik tedavi almışlardır.

Birincil etkililik sonucu ITT popülasyonunda OS olmuştur. İlk analiz, OS için HR'nin 0,82 (%95 GA: 0,67; 1,01) ve tek taraflı bir p-Değeri olarak 0,0316 olduğunu göstermiştir. Medyan OS, pembrolizumab için 8,4 ay iken standart tedavi için 7,1 aydır. Tablo 29, TPS $\geq$ %50 popülasyonu için ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir. TPS $\geq$ %50 popülasyonunda OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 22'de gösterilmiştir.

Tablo 29: KEYNOTE-040'ta daha önce platin kemoterapisi ile tedavi almış TPS $\geq$ %50'ye sahip SHBBK hastalarında 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab tedavisinin etkililiği

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=64	Standart Tedavi* n=65
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	41 (%64)	56 (%86)
Tehlike Oranı† (%95 GA)	0,53 (0,35, 0,81)	
p-değeri‡	0,001	
Medyan (ay) (%95 GA)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
PFS§		

Olay görülen hasta sayısı (%)	52 (%81)	58 (%89)
Tehlike Oranı† (%95 GA)	0,58 (0,39, 0,86)	
p-değeri‡	0,003	
Medyan (ay) (%95 GA)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
6 aydaki OS oranı (%95 GA)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Objektif yanıt oranı§		
ORR % (%95 GA)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
p-değeri¶	0,0009	
Tam yanıt	%5	%2
Kısmi yanıt	%22	%8
Stabil hastalık	%23	%23
Yanıt süresi§,#		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
6 aydan fazla süren hasta sayısı (%P)	9 (%66)	2 (%50)

* Metotreksat, dosetaksel veya setuksimab

† Tehlike oranı (pembrolizumabın standart tedaviye göre) stratifiye Cox oransal tehlike modeline dayanmaktadır

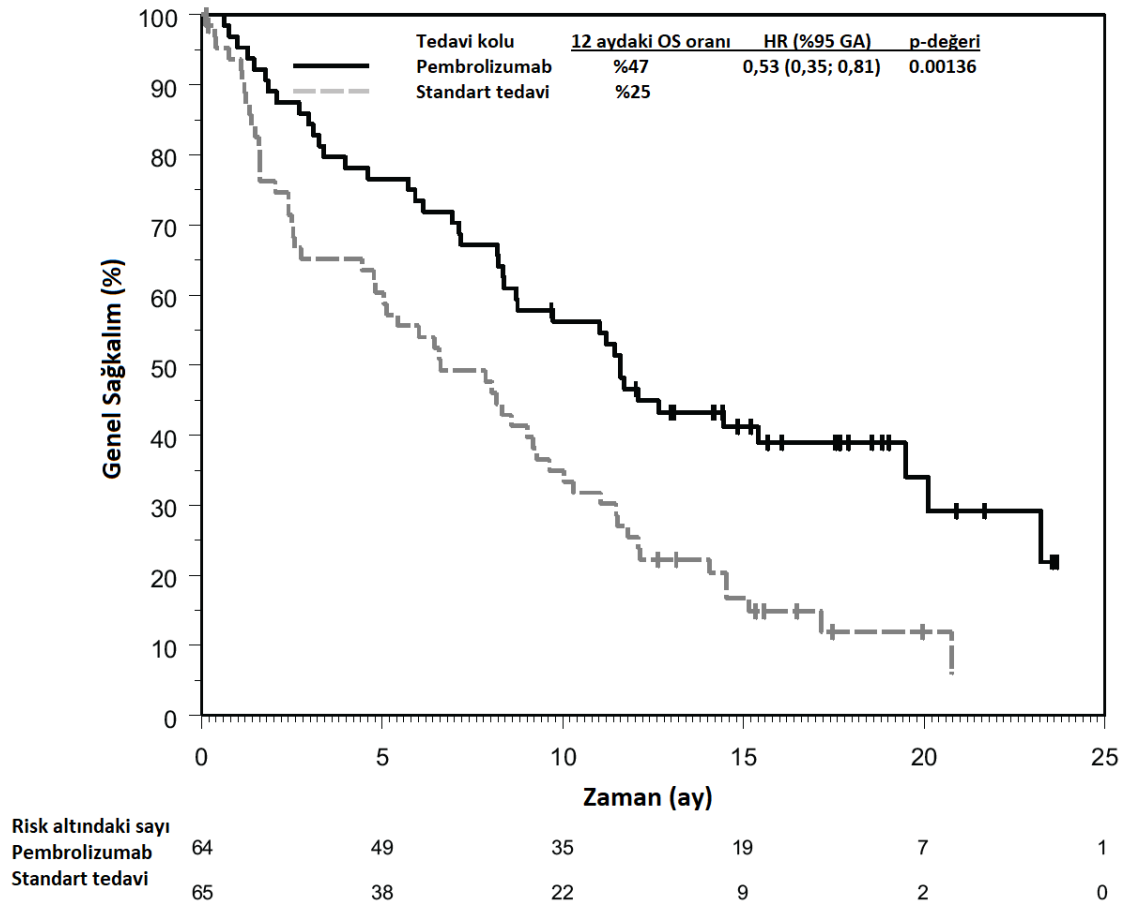
‡ Log-rank testine dayanan tek taraflı p-değeri

§ RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildi

¶ Miettinen ve Nurminen yöntemine dayanmaktadır

Onaylanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı sahip hastalara dayanmaktadır

P Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır



Şekil 22: PD-L1 ekspresyonu olan (TPS ≥ %50) KEYNOTE-040 hastalarında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

Renal hücreli karsinom

KEYNOTE-426: Tedavi görmemiş RCC hastalarında aksitinib ile kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması:

Pembrolizumabın aksitinib ile kombinasyon halinde etkililiği, PD-L1 tümör ekspresyon durumu ve Uluslararası Metastatik RCC Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk grubu kategorileri ne olursa olsun, berrak hücre bileşenine sahip ileri evre RCC'li hastalarda yürütülen randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 426'da araştırılmıştır. Çalışmaya otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar dahil edilmemiştir. Randomizasyon, risk kategorileri (iyiye karşı orta ve kötü) ve coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika ile Batı Avrupa ve "Dünyanın Geri Kalanı") göre katmanlara ayrılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- Her 3 haftada bir intravenöz 200 mg pembrolizumab günde iki kez oral yoldan 5 mg aksitinib ile kombinasyon halinde. Ardışık 2 tedavi siklusu (yani 6 hafta) boyunca günde iki kez 5 mg aksitinibi tolere eden, aksitinib ile > 2. derece tedaviye bağlı advers olay olmayan ve kan basıncı ≤ 150/90 mm Hg'ye kadar iyi kontrol edilen hastalar için aksitinib dozunun günde iki kez 7 mg'a yükseltilmesine izin verilmiştir. Aynı kriterler kullanılarak aksitinib dozunun günde iki kez 10 mg'a yükseltilmesine izin verilmiştir. Aksitinib, toksisiteyi yönetmek için kesilebilir veya günde iki kez 3 mg'a ve ardından günde iki kez 2 mg'a düşürülebilir.
- Sunitinib 50 mg oral yolla, 4 hafta boyunca günde bir kez ve ardından 2 hafta boyunca tedavinin bırakılması

Pembrolizumab ve aksitinib ile tedavi, BICR tarafından doğrulandığı veya araştırmacı tarafından onaylandığı üzere RECIST v1. 1 ile tanımlanan hastalığın ilerlemesine, kabul

edilemez toksisiteye veya pembrolizumab için maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumab ve aksitinib uygulamasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda RECIST tarafından tanımlanan hastalık ilerlemesinin ötesinde izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, başlangıçta, randomizasyondan sonra 12. haftada, ardından 54. Haftaya kadar her 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır.

Toplam 861 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonu özellikleri şöyledi: medyan yaş 62 (aralık: 26 ila 90); %38 65 yaş ve üzeri; %73 erkek; %79 Beyaz ve %16 Asyalı; %80'i Karnofsky Performans Puanı (KPS) 90-100 ve %20'si KPS 70-80; IMDC risk kategorilerine göre hasta dağılımı %31 iyi, %56 orta ve %13 kötüydü.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve PFS idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi). İkincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildiği üzere ORR ve yanıt süresiydi. Çalışma, önceden belirlenmiş ara analizinde sunitinib ile karşılaştırıldığında pembrolizumab kombinasyonuna randomize edilen hastalarda OS (HR 0,53; %95 GA 0,38, 0,74; p Değeri=0,00005) ve PFS'de (HR 0,69; %95 GA 0,56, 0,84; p Değeri=0,00012) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 30, temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir ve Şekil 23 ve 24, ortalama 37,7 aylık takip süresi ile son analize dayalı olarak OS ve PFS için Kaplan Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 30: KEYNOTE-426'daki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	193 (%45)	225 (%52)
Medyan (ay) (%95 GA)	45,7 (43,6, NA)	40,1 (34,3, 44,2)
Tehlike Oranı* (%95 GA)	0,73 (0,60, 0,88)	
p Değeri†	0,00062	
PFS‡		
Olay görülen hasta sayısı (%)	286 (%66)	301 (%70)
Medyan (ay) (%95 GA)	15,7 (13,6, 20,2)	11,1 (8,9, 12,5)
Tehlike Oranı* (%95 GA)	0,68 (0,58, 0,80)	
p değeri†	< 0,00001	
Objektif yanıt oranı		
ORR§ (%95 GA)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Tam yanıt oranı	%10	%3
Kısmi yanıt oranı	%50	%36
p değeri¶	< 0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	23,6 (1,4+, 43,4+)	15,3 (2,3, 42,8+)
≥ 30 ay süreli hastaların sayısı (% #)	%87 (45)	%29 (32)

* Katmanlandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

† Nominal p-Değeri, katmanlandırılmış log-rank testine dayalıdır

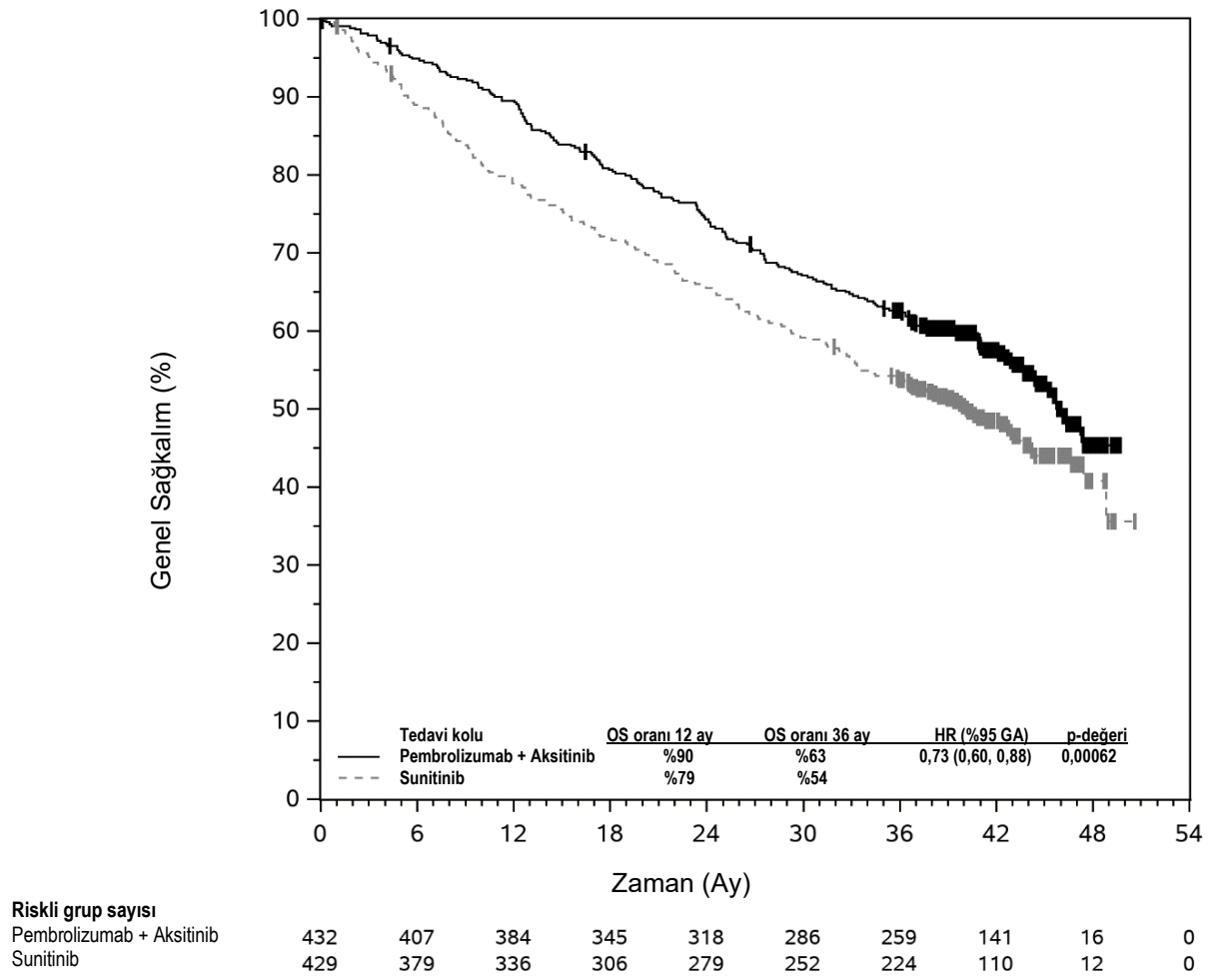
‡ RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilmiştir

§ Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı alan hastalara dayalıdır

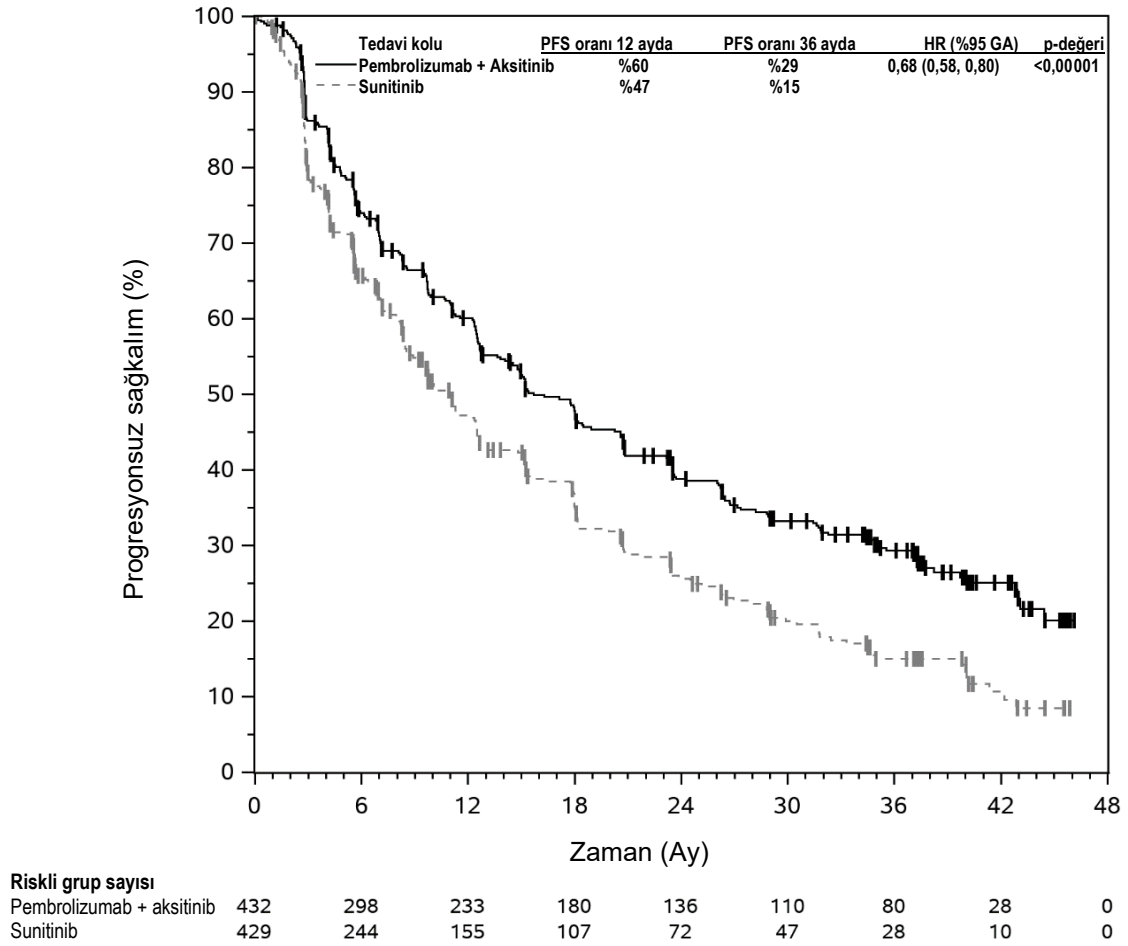
¶ IMDC risk grubu ve coğrafi bölge ile katmanlandırılan Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı nominal p değeri. ORR'nin önceden belirlenmiş ara analizinde (medyan takip süresi 12,8 ay), pembrolizumab artı aksitinib ile sunitinib p Değeri < 0,0001 karşılaştırıldığında ORR için istatistiksel olarak anlamlı üstünlük elde edildi.

Kaplan Meier tahminine dayalı

NA = mevcut değil



Şekil 23: KEYNOTE 426’da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (Tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 24: KEYNOTE 426’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (Tedavi amaçlı popülasyon)

Alt grup analizleri KEYNOTE 426’da PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasyonu: n=243 (%56) - sunitinib: n=254 (%59)] ve CPS < 1 [pembrolizumab/aksitinib kombinasyonu: n=167 (%39) ve sunitinib: n=158 (%37)] popülasyonda gerçekleştirildi. PD-L1 ekspresyon seviyesinden bağımsız olarak OS ve PFS faydaları gözlemlendi.

KEYNOTE 426 çalışması, bireysel alt grupların etkililiğini değerlendirmek için güçlendirilmemiştir.

Önceden belirlenmiş ara analizde, IMDC risk kategorisi için, iyi risk grubunda sunitinib ile karşılaştırıldığında pembrolizumab kombinasyon koluna randomize edilen hastalar için OS tehlike oranı (HR) 0,64 (%95 GA 0,24, 1,68), orta risk grubu için OS HR değeri 0,53 (%95 GA 0,35, 0,82) ve kötü risk grubu için OS HR değeri 0,43 (%95 GA 0,23, 0,81) olmuştur. İyi, orta ve kötü risk grupları için PFS HR (%95 GA) sırasıyla 0,81 (0,53, 1,24), 0,69 (0,53, 0,9) ve 0,58 (0,35, 0,94) idi. İyi, orta ve kötü risk grupları için ORR farkı (%95 GA) sırasıyla %17 (5,3, 28,4), %25,5 (16,7, 33,9) ve %31,5 (15,7, 46,2) idi.

Tablo 31, ortalama 37,7 aylık takipte nihai OS analizine dayalı olarak IMDC risk kategorisine göre etkililik ölçümlerini özetlemektedir.

Tablo 31: IMDC risk kategorisine göre KEYNOTE 426’da etkililik sonuçları

Sonlanım noktası*	Pembrolizumab + Aksitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Aksitinib vs. Sunitinib
OS	12-ay OS oranı, % (%95 GA)		OS HR (%95 GA)
İyi	95,6 (90,5, 98,0)	94,6 (89,0, 97,4)	1,17 (0,76, 1,80)
Orta	90,7 (86,2, 93,8)	77,6 (71,8, 82,3)	0,67 (0,52, 0,86)
Kötü	69,6 (55,8, 79,9)	45,1 (31,2, 58,0)	0,51 (0,32, 0,81)
PFS	Medyan (%95 GA), ay		PFS HR (%95 GA)
İyi	20,7 (15,2, 28,9)	17,8 (12,5, 20,7)	0,76 (0,56, 1,03)
Orta	15,3 (12,5, 20,8)	9,7 (8,0, 12,4)	0,69 (0,55, 0,86)
Kötü	4,9 (2,8, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,53 (0,33, 0,84)
Onaylanmış ORR	% (%95 GA)		ORR farkı, % (%95 GA)
İyi	68,8 (60,4, 76,4)	50,4 (41,5, 59,2)	18,5 (6,7, 29,7)
Orta	60,5 (54,0, 66,8)	39,8 (33,7, 46,3)	20,7 (11,8, 29,2)
Kötü	39,3 (26,5, 53,2)	11,5 (4,4, 23,4)	27,7 (11,7, 42,8)

* pembrolizumab/aksitinib ve sunitinib için iyi, orta ve kötü risk kategorileri için n (%) sırasıyla şöyledir: 138 (%32) ve 131 (%31); 238 (%55) ve 246 (%57); 56 (%13) ve 52 (%12)

KEYNOTE-564: Rezek RCC olan hastaların adjuvan tedavisi için plasebo kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, orta-yüksek veya yüksek risk veya hastalık kanıtı olmaksızın (NED) M1 olarak tanımlanan yüksek rekürans riskli 994 hastada çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-564’te RCC’ye yönelik adjuvan terapi olarak araştırılmıştır. Orta-yüksek risk kategorisi, 4. derece veya sarkomatoid özellikli pT2’yi, nodal tutulumsuz (N0) veya uzak metastazsız (M0) herhangi derece pT3’ü içermektedir. Yüksek risk kategorisi şunları içermektedir: pT4, herhangi bir derece N0 ve M0; herhangi bir pT, herhangi bir derece nodal tutulum ve M0. M1 NED kategorisi, primer ve metastatik lezyonların tam rezeksiyonu yapılmış, metastazı olan hastaları içermiştir. Hastalar, tarama zamanından ≥ 4 hafta önce, negatif cerrahi sınırla kısmi nefrokoruyucu veya radikal tam nefrektomi (ve M1 NED katılımcılarda katı, izole, yumuşak dokulu metastatik lezyonun/lezyonların tam rezeksiyonu) geçirmiş olmalıdır. Çalışma, aktif otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren bir tıbbi durumu olan hastaları hariç tutmuştur. Berrak hücre bileşeni olan RCC hastaları, 1 yıla kadarlık süre boyunca hastalık reküransına veya kabul edilemez toksisiteye kadar 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=496) veya plasebo (n=498) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Randomizasyon, metastaz durumuna (M0, M1 NED) göre ve M0 grubunda ayrıca ECOG PS (0,1) ve coğrafi bölgeye (ABD, ABD dışı) göre tabakalandırılmış. Randomizasyondan başlayarak hastalar, ilk 2 yıl boyunca 12 haftada bir, 3. yıl ila 5. yıl arasında 16 hafta bir ve sonrasında yıllık olarak 24 haftada bir taramadan geçmiştir.

994 hasta arasında başlangıç karakteristikleri şöyledir: medyan yaş 60 (aralık: 25 ila 84); %33’ü 65 yaş ve üzeri; %71’i erkek ve %85’i ECOG PS 0 ve %15’i ECOG PS 1. %94’ü N0’dır; %83’ü, sarkomatoid özelliklere sahip değildir; %86’sı, 4. derece veya sarkomatoid özelliklerle pT2 veya pT3’tür; %8’i, pT4’tür veya nodal tutulum yoktur ve %6’sı M1 NED’dir. Başlangıç karakteristikleri ve demografikler, pembrolizumab ve plasebo kolları arasında genel olarak karşılaştırılabilir.

Primer etkililik sonucu ölçütü, araştırmacı tarafından değerlendirilen hastalıksız sağkalımdır (DFS). Kilit sekonder sonuç ölçütü OS’dır. Çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için DFS ve OS’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir. 23,9 aylık medyan izleme süresi ile önceden belirtilen ara

analizde, DFS HR 0,68 olmuştur (%95 GA 0,53, 0,87; p Değeri= 0,0010). 55,8 aylık medyan izleme süresi ile birlikte etkililik sonuçları Tablo 32 ve Şekil 25 ve 26’da özetlenmiştir.

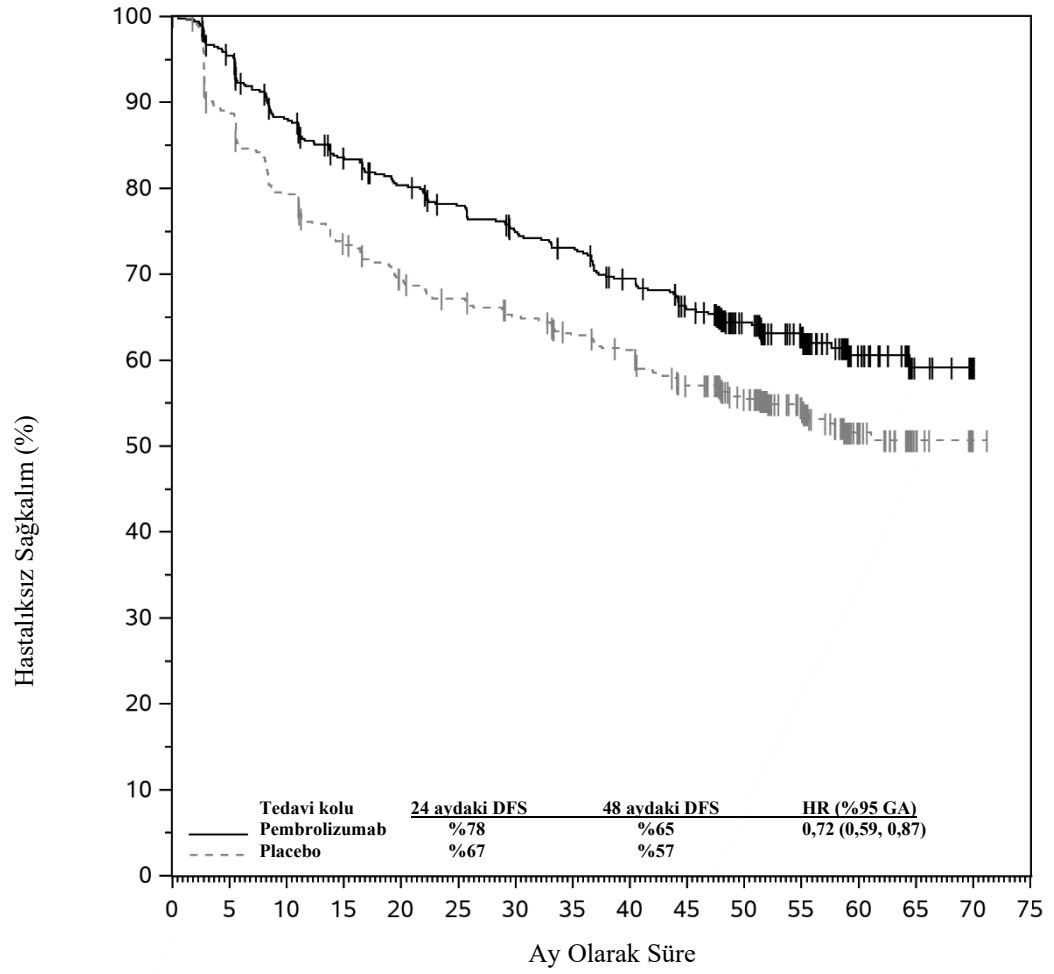
Tablo 32: KEYNOTE-564’te etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=496	Plasebo n=498
DFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	174 (%35)	224 (%45)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (54,9, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,72 (0,59, 0,87)	
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	55 (%11)	86 (%17)
Ay olarak medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,62 (0,44, 0,87)	
p-Değeri†	0,0024	

* Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

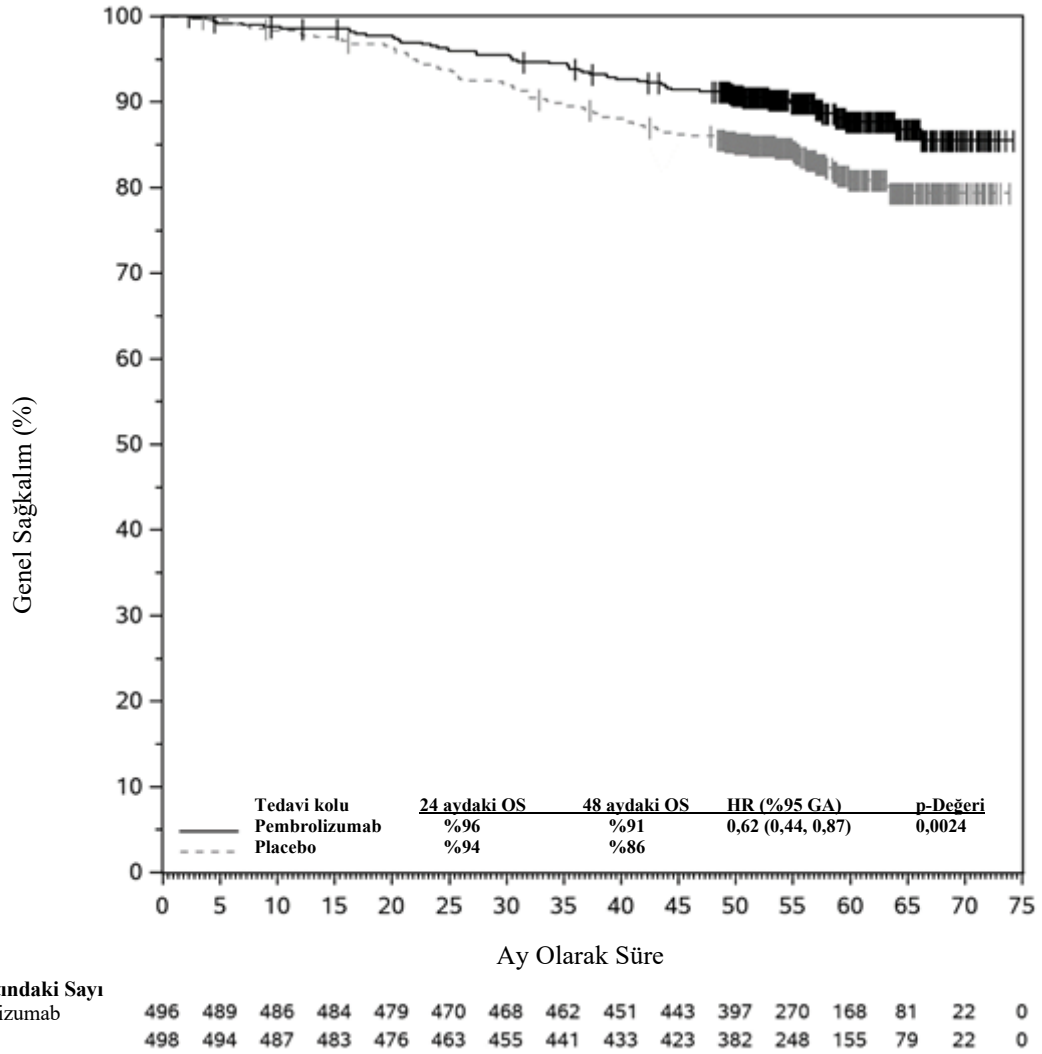
† Tabakalandırılmış log-rank testine göre tek yönlü p-Değeri

NR= ulaşılmadı



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

Şekil 25: KEYNOTE-564'te tedavi koluna göre hastalüksız sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Şekil 26: KEYNOTE-564'te tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

Kolorektal kanser

KEYNOTE 177: Metastatik evrede daha önce tedavi görmemiş MSI-H veya dMMR Kolorektal Kanser hastalarında kontrollü çalışma

Pembrolizumabın etkililiği, daha önce tedavi görmemiş metastatik MSI-H veya dMMR kolorektal kanser hastalarının dahil edildiği çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-177'de araştırılmıştır. MSI veya MMR tümör durumu, sırasıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya IHC kullanılarak lokal olarak belirlenmiştir. Otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastaların çalışmaya katılımı uygun bulunmamıştır.

Hastalar, 3 haftada bir intravenöz olarak 200 mg pembrolizumab veya 2 haftada bir intravenöz olarak araştırmacının seçimine göre aşağıdaki kemoterapi rejimlerinden birini almak üzere randomize edilmiştir (1:1):

- mFOLFOX6 (oksaliptin, lökovorin ve FU) veya bevasizumab veya setuksimab ile kombinasyon halinde mFOLFOX6: 1.Günde 85 mg/m² oksaliptin, 400 mg/m² lökovorin (veya 200 mg/m² levölökovorin) ve 400 mg/m² bolus FU, ardından 46-48 saat boyunca 2400 mg/m² FU. Birinci günde 5 mg/kg va (vücut ağırlığı) bevasizumab veya ilk infüzyonda 400 mg/m² setuksimab, ardından haftada bir 250 mg/m² setuksimab.
- FOLFIRI (irinotekan, lökovorin ve FU) veya bevasizumab veya setuksimab ile kombinasyon halinde FOLFIRI: 1. Günde 180 mg/m² irinotekan, 400 mg/m² lökovorin

(veya 200 mg/m² levölökovorin) ve 400 mg/m² bolus FU, ardından 46-48 saat boyunca 2400 mg/m² FU. Birinci günde 5 mg/kg va (vücut ağırlığı) bevasizumab veya ilk infüzyonda 400 mg/m² setuksimab, ardından haftada bir 250 mg/m² setuksimab.

Pembrolizumab ile tedavi, araştırmacı tarafından belirlenen RECIST v1.1 ile tanımlı hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. Pembrolizumab ile tedavi edilen ve hastalık progresyonu olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi edilebilmiştir. Her 9 haftada bir tümör durumunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Kemoterapiye randomize edilen hastalara hastalık progresyonu sırasında pembrolizumab önerilmiştir.

Toplam 307 hasta çalışmaya kaydedilmiş ve pembrolizumab (n=153) veya kemoterapiye (n=154) randomize edilmiştir. Bu hastaların temel özellikleri şunlar olmuştur: medyan yaş 63 (aralık: 24 ila 93), %47'si 65 yaş veya üstü; %50'si erkek; %75'i Beyaz ve %16'ı Asyalı; %52 ve %48'inin ECOG performans durumu sırasıyla 0 veya 1'dir. Mutasyon durumu: %25'i BRAF V600E, %24 KRAS/NRAS. Kemoterapi ile tedavi edilen 143 hastanın %56'sı bevasizumab veya setuksimab ile birlikte veya tek başına mFOLFOX6 ve %44'ü bevasizumab veya setuksimab ile birlikte veya tek başına FOLFIRI almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST v1.1'e göre ve BICR tarafından değerlendirilen PFS ve OS idi. İkincil sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Çalışma, PFS için önceden belirlenmiş son analizde kemoterapi ile karşılaştırıldığında, pembrolizumab koluna randomize edilen hastalarda PFS'de (HR 0,60; %95 GA 0,45, 0,80; p Değeri 0,0002) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Kemoterapi almak üzere randomize edilen hastaların %60'ının pembrolizumab dahil müteakip anti-PD 1/PD L1 terapilerini almak üzere çapraz geçiş yaptığı son OS analizinde pembrolizumab ve kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamıştır. Tablo 33, temel etkililik önlemlerini özetlemektedir ve Şekil 27 ve 28, medyan takip süresi 38,1 ay (aralık: 0,2 ila 58,7 ay) olan son analize dayalı olarak güncellenmiş PFS ve OS için Kaplan Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 33: KEYNOTE-177'deki Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 200 mg Pembrolizumab n=153	Kemoterapi n=154
PFS*		
Olay görülen hasta sayısı (%)	86 (%56)	117 (%76)
Medyan (ay) (%95 GA)	16,5 (5,4, 32,4)	8,2 (6,1, 10,2)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,59 (0,45, 0,79)	
p Değeri [‡]	0,0001	
OS[§]		
Olay görülen hasta sayısı (%)	62 (%41)	78 (%51)
Medyan (ay) (%95 GA)	NR (49,2, NR)	36,7 (27,6, NR)
Tehlike Oranı [†] (%95 GA)	0,74 (0,53, 1,03)	
p-değeri [§]	0,0359	
Objektif yanıt oranı		
ORR % (%95 GA)	%45 (37,1, 53,3)	%33 (25,8, 41,1)
Tam yanıt oranı	%13	%4
Kısmi yanıt oranı	%32	%29
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	NR (2,3+, 53,5+)	10,6 (2,8, 48,3+)
≥ 24 ay süreli hastaların %'si [¶]	%84	%34

* PFS için önceden belirlenmiş son analizden sonra ek 12 aylık takip ile.

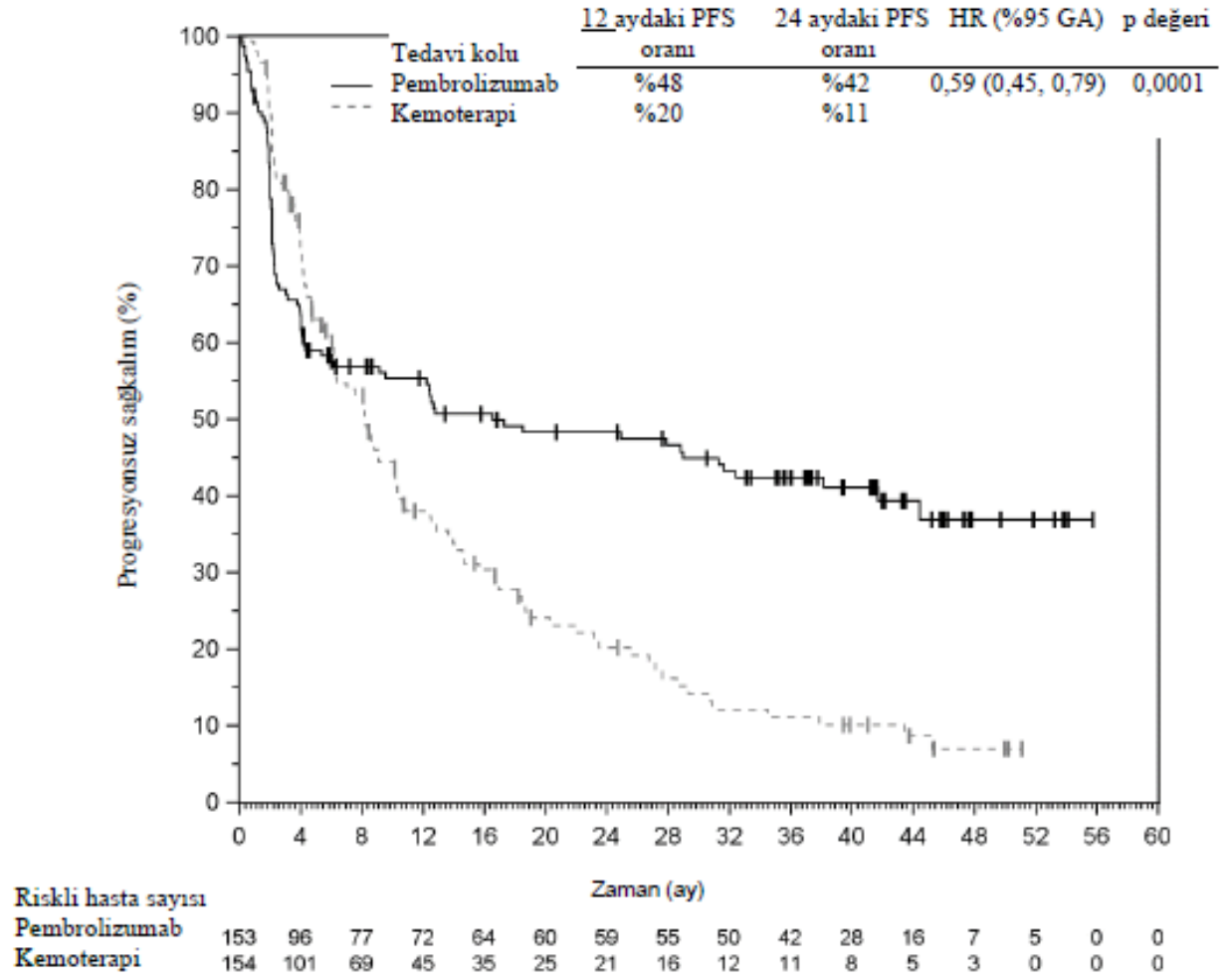
[†] Cox regresyon modeline göre

[‡] p-Değeri nominaldir.

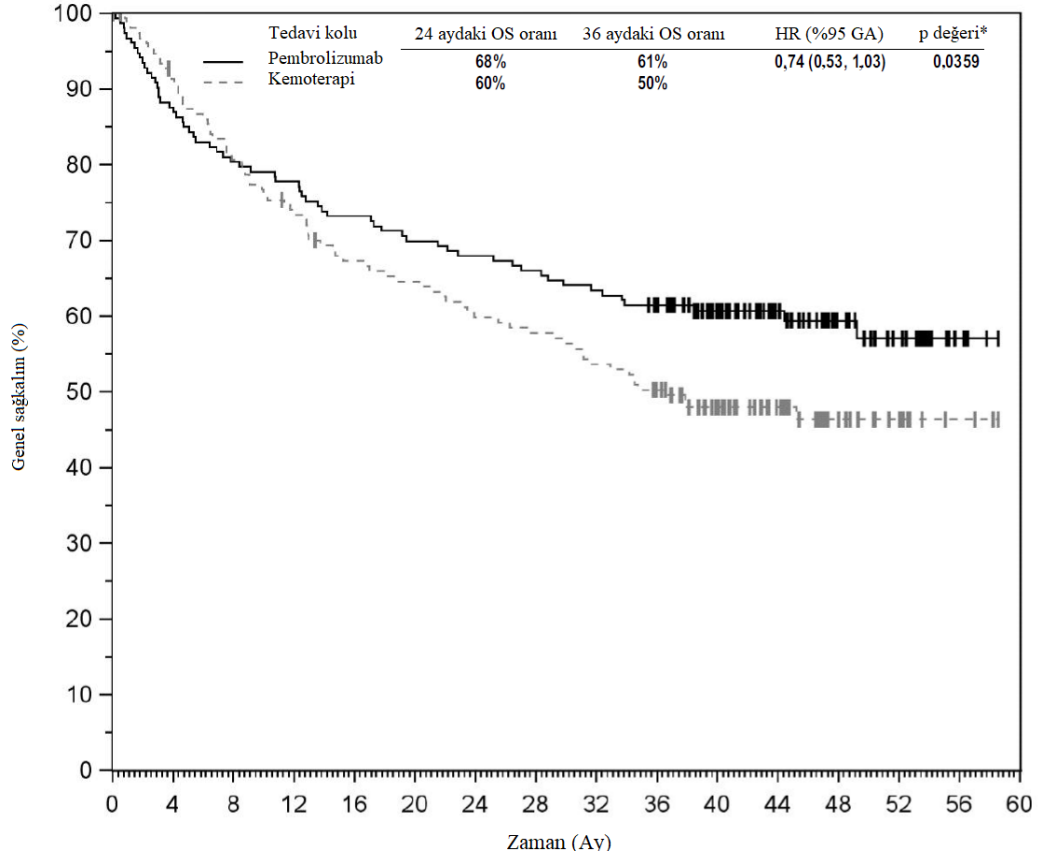
[§] Çokluk için ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı değildir

[¶] Kaplan-Meier tahminine dayalı

NR = ulaşılmadı



Şekil 27: KEYNOTE-177’de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli hasta sayısı	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Pembrolizumab	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Kemoterapi	154	137	121	110	99	95	88	85	79	71	53	36	18	11	3	0

Şekil 28: KEYNOTE-177’de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

* Çokluk için düzelenme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı değildir

Özofagus karsinomu

KEYNOTE-590: Tedavi görmemiş özofagus kanseri hastalarında kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyonunun etkililiği, lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen veya metastatik özofagus karsinomu veya gastroözofageal bileşke karsinomu (Siewert tip I) olan hastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 590’da araştırılmıştır. Aktif otoimmün hastalığı, immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu veya HER-2 pozitif GEJ adenokarsinomu olan hastalar çalışma için uygun değildir. Randomizasyon, tümör histolojisine (skuamöz hücreli karsinom vs. adenokarsinom), coğrafi bölgeye (Asya’ya karşı Asya dışı) ve ECOG performans durumuna (0’a karşı 1) göre katmanlaştırılmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1):

- Her 3 haftalık kürün 1. gününde pembrolizumab 200 mg, her 3 haftalık kürün 1. gününde 80 mg/m² IV sisplatin ile kombinasyon halinde 6 döngüye kadar ve her 3 haftalık döngünün 1. günü ile 5. günü arasında günde 800 mg/m² IV 5-FU veya yerel standarta göre 5-FU uygulaması.
- Plasebo, 80 mg/m² IV sisplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftalık döngünün 1. gününde 6 döngüye kadar ve her 3 haftalık döngünün 1. günü ile 5. günü arasında günde 800 mg/m² IV 5-FU veya yerel standarta göre 5-FU uygulaması.

Pembrolizumab veya kemoterapi ile tedavi, kabul edilemez toksisiteye, hastalık progresyonuna veya maksimum 24 aya kadar devam ettirilmiştir. Pembrolizumab'a randomize edilen hastaların, klinik olarak stabil olmaları durumunda, en az 4 hafta sonra tekrar görüntüleme ile hastalık ilerlemesinin ilk radyografik kanıtı doğrulanana kadar, RECIST v1.1 ile tanımlanan ilk hastalık ilerlemesinin ötesinde tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi her 9 haftada bir yapılmıştır.

KEYNOTE-590'daki 749 hastadan 383'ünde (%51), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS ≥ 10 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardır. Bu 383 hastanın temel özellikleri şöyledir: medyan yaş 63 (aralık: 28 ila 89), %41 65 yaş veya üzeri; %82 erkek; %34 Beyaz ve %56 Asyalı; %43 ve %57'si sırasıyla 0 ve 1'lik bir ECOG performans durumuna sahiptir. %93'ünde M1 hastalığı vardır. %75'inde skuamöz hücreli karsinom tümör histolojisi ve %25'inde adenokarsinom vardır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından skuamöz hücre histolojisinde, CPS ≥ 10 'da ve tüm hastalarda RECIST 1.1'e göre değerlendirildiği üzere OS ve PFS idi. Çalışma, önceden belirlenmiş tüm çalışma popülasyonları için OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilen tüm hastalarda, kemoterapiye kıyasla OS HR 0,73 (%95 GA 0,62-0,86) ve PFS HR 0,65 (%95 GA 0,55-0,76) olmuştur. Araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekliyle RECIST 1.1'e göre ikincil etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresidir. Tablo 34, tümörleri KEYNOTE-590'da CPS ≥ 10 ile PD L1 eksprese eden hastalarda, medyan 13,5 aylık takip süresinde (aralık: 0,5 ila 32,7 ay) uygulanan önceden belirlenmiş analizden elde edilen temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 29 ve 30'da gösterilmektedir.

Tablo 34: PD L1 ekspresyonu (CPS $\geq$ 10) ile KEYNOTE-590’da pembrolizumab artı kemoterapi için etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Sisplatin Kemoterapi 5-FU n=186	Standart Tedavi* n=197
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	124 (%66,7)	165 (%83,8)
Medyan (ay) [†] (%95 GA)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Tehlike Oranı [‡] (%95 GA)	0,62 (0,49, 0,78)	
p Değeri [§]	< 0.0001	
PFS[¶]		
Olay görülen hasta sayısı (%)	140 (%75,3)	174 (%88,3)
Medyan (ay) [†] (%95 GA)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Tehlike Oranı [‡] (%95 GA)	0,51 (0,41, 0,65)	
p değeri [§]	< 0.0001	
Objektif yanıt oranı [¶]		
ORR % (%95 GA) [§]	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Tam yanıt oranı	%5,9	%2,5
Kısmi yanıt oranı	%45,2	%24,4
p değeri [#]	< 0.0001	
Yanıt süresi^{¶, p}		
Medyan (ay) (aralık)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
≥ 6 ay süreli hastaların %'si [†]	%80,2	%47,7
≥ 12 ay süreli hastaların %'si [†]	%43,7	%23,2
≥ 18 ay süreli hastaların %'si [†]	%33,4	%10,4

* Cisplatin ve 5-FU

[†] Kaplan-Meier tahminine dayalıdır

[‡] Katmanlı Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır

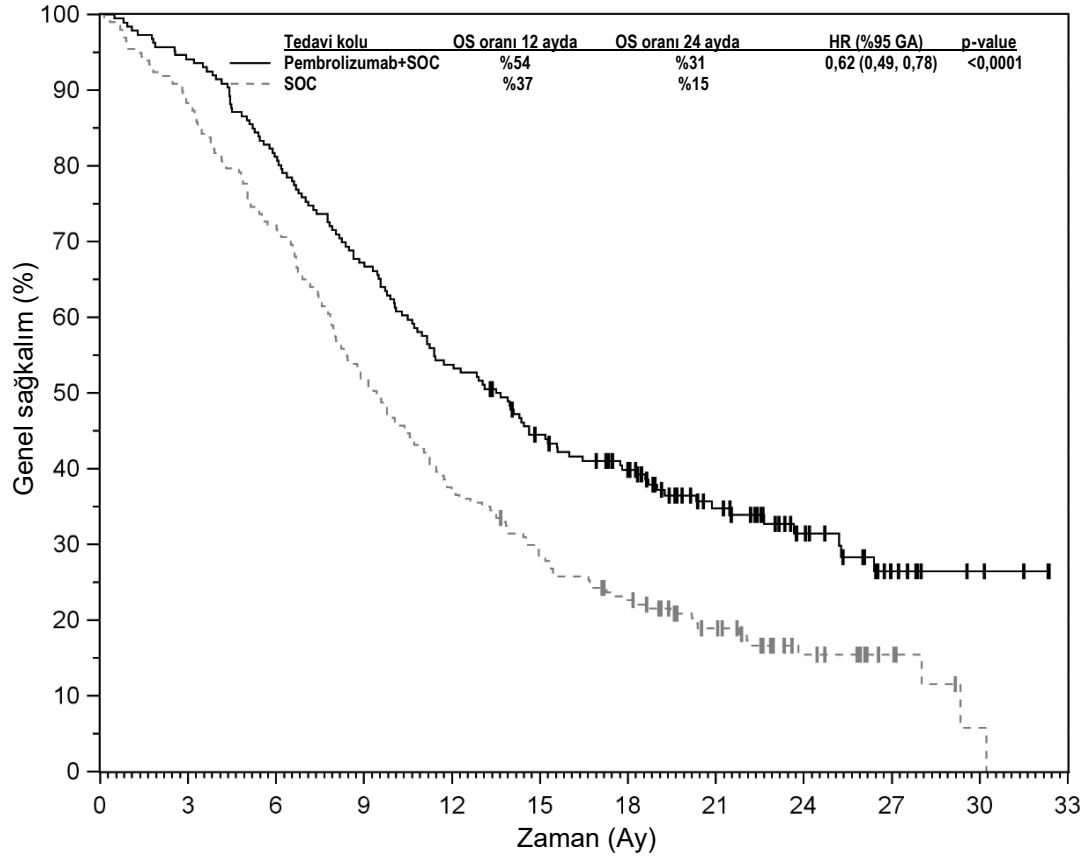
[§] Tek taraflı p-Değeri, coğrafi bölgeye göre katmanlandırılmış log-rank testine dayalıdır (Asya’ya karşı Geri Kalanı Dünya) ve tümör histolojisi (Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom) ve ECOG performans durumu (0’a karşı 1)

[¶] Araştırmacı tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirilmiştir

[#] Test için tek taraflı p-Değeri. H0: % farkı = 0’a karşı H1: % farkı > 0

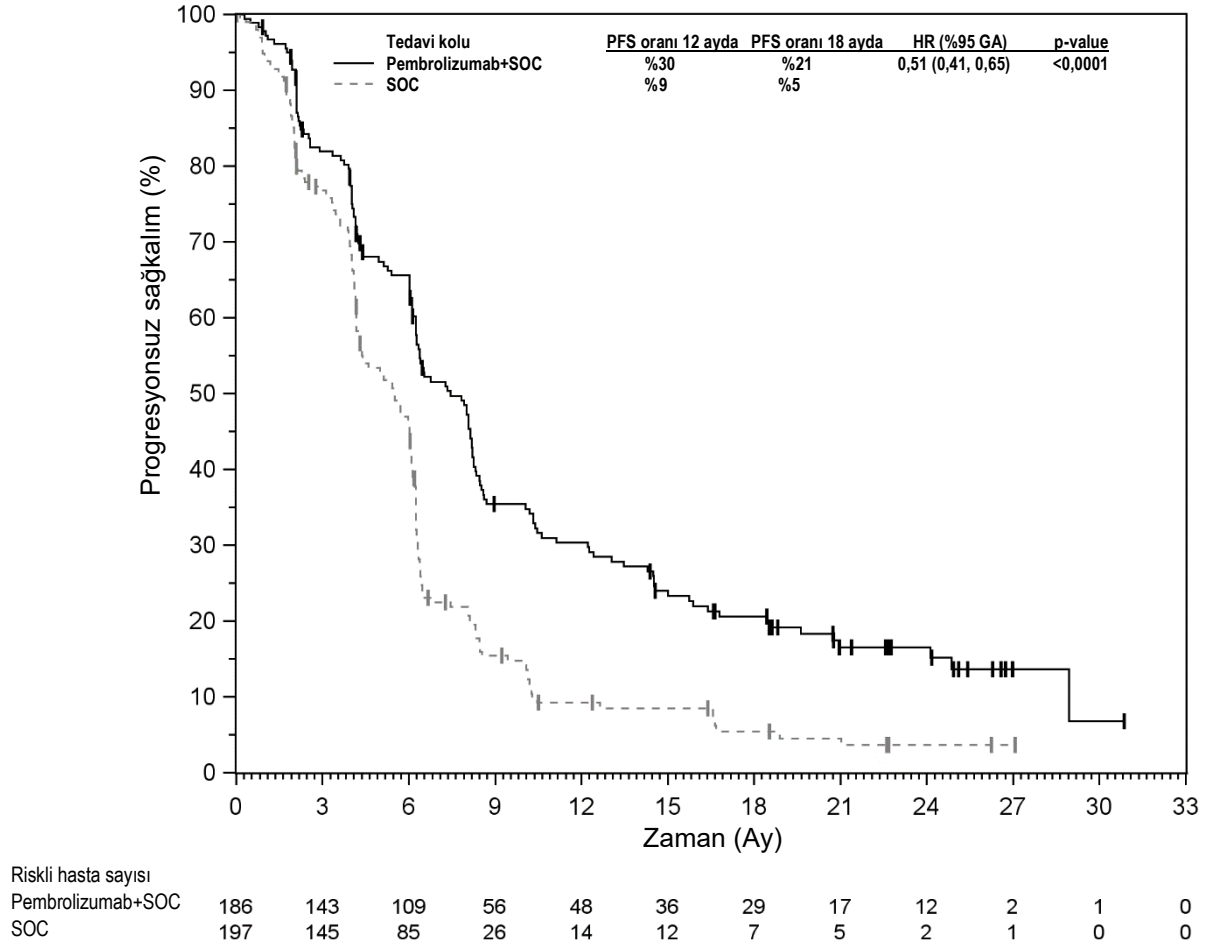
^p Onaylanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt.

PD-L1 CPS $\geq$ 10 için yaşları $\geq$ 75 olan toplam 32 hasta KEYNOTE 590’a dahil edilmiştir (18 pembrolizumab kombinasyonunda ve 14 kontrolde). Bu hasta popülasyonunda kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın etkililiğine ilişkin veriler çok sınırlıdır.



Riskli hasta sayısı												
Pembrolizumab+SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Şekil 29: PD-L1 ekspresyonu (CPS $\geq$ 10) ile KEYNOTE 590’da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



Şekil 30: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 10) ile KEYNOTE 590’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan Meier eğrisi

Üçlü Negatif Meme Kanseri

Lokal Olarak Tekrarlayan Rezeke Edilemeyen veya Metastatik TNBC

KEYTRUDA’nın paklitaksel, proteine bağlı paklitaksel veya gemsitabin ve karboplatin ile kombinasyon halinde etkililiği, metastatik evrede daha önce kemoterapi ile tedavi edilmemiş olan, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak, lokal olarak tekrarlayan rezeke edilemeyen veya metastatik TNBC’li 847 hastada yürütülen çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-355’te (NCT02819518) araştırılmıştır. Tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı veya immünoşupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastaların çalışmaya katılımı uygun bulunmamıştır. Randomizasyon kemoterapi tedavisine (paklitaksel veya proteine bağlı paklitaksel ve gemsitabin ve karboplatin), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx analizine göre tümör PD-L1 ekspresyonuna (CPS ≥ 1 ve CPS < 1) ve neoadjuvan ortamda aynı sınıf kemoterapi alınıp alınmamasına (evet ve hayır) göre sınıflandırılmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (2:1); tüm çalışma ilaçları intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır:

- 28 günde bir, 1., 8. ve 15. günlerde 100 mg/m² protein bağlı paklitaksel ile kombinasyon halinde, 28 günde bir 1, 8. ve 15. günlerde 90 mg/m² paklitaksel ile kombinasyon halinde veya 21 günde bir 1. ve 8. günlerde 1.000 mg/m² gemsitabin ve EAA 2 mg/mL/dk karboplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 200 mg KEYTRUDA.

- 28 günde bir, 1., 8. ve 15. günlerde 100 mg/m² protein bağlı paklitaksel ile kombinasyon halinde, 28 günde bir 1, 8. ve 15. günlerde 90 mg/m² paklitaksel ile kombinasyon halinde veya

21 günde bir 1. ve 8. günlerde 1.000 mg/m² gemsitabin ve EAA 2 mg/mL/dk karboplatin ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 1. gün plasebo.

Tümör durumunun değerlendirilmesi 8., 16. ve 24. haftalarda, ardından ilk yıl için 9 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Ana etkililik sonuç ölçütü, CPS ≥ 10 olan hasta alt grubunda maksimum 10 hedef lezyonu ve test edilen organ başına maksimum 5 hedef lezyonu takip edecek şekilde modifiye edilmiş, RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen OS ve PFS olmuştur. Ek etkililik sonuç ölçütleri, BICR tarafından değerlendirilen ORR ve DoR (yanıt süresi) olmuştur.

Hastalar için çalışma popülasyonu karakteristikleri şu şekildedir: medyan yaş 53 (aralık: 22 ila 85), %21'i 65 yaş veya üzeri; %100'ü kadın; %68'i Beyaz, %21'i Asyalı ve %4'ü Siyah; %60 ECOG PS 0 ve %40 ECOG PS 1; ve %68'i post menopozda. Hastaların %75'inde tümör PD-L1 ekspresyonu CPS ≥ 1 ve %38'inde tümör PD-L1 ekspresyonu CPS ≥ 10 olarak saptanmıştır. Tablo 35 ve Şekil 31 ve 32, KEYNOTE-355 için etkililik sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 35: KEYNOTE-355'teki etkililik sonuçları (CPS ≥ 10)

Sonlanım noktası	KEYTRUDA Kemoterapi ile birlikte haftada bir 200 mg n=220	Kemoterapi ile birlikte 3 haftada bir plasebo n=103
OS*		
Olay görülen hasta sayısı (%)	155 (%70)	84 (%82)
Medyan (ay) (%95 GA)	23 (19,0, 26,3)	16,1 (12,6, 18,8)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,73 (0,55, 0,95)	
p değeri [‡]	0,0093	
PFS§		
Olay görülen hasta sayısı (%)	136 (%62)	79 (%77)
Medyan (ay) (%95 GA)	9,7 (7,6, 11,3)	5,6 (5,3, 7,5)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,65 (0,49, 0,86)	
p değeri [¶]	0,0012	
ORR (Doğrulanmış)*		
Objektif yanıt oranı (%95 GA)	%53 (46, 59)	%41 (31, 51)
Tam yanıt oranı	%17	%14
Kısmi yanıt oranı	%35	%27
DoR*	n=116	n=42
Medyan (ay) (%95 GA)	12,8 (9,9, 25,9)	7,3 (5,5, 15,4)

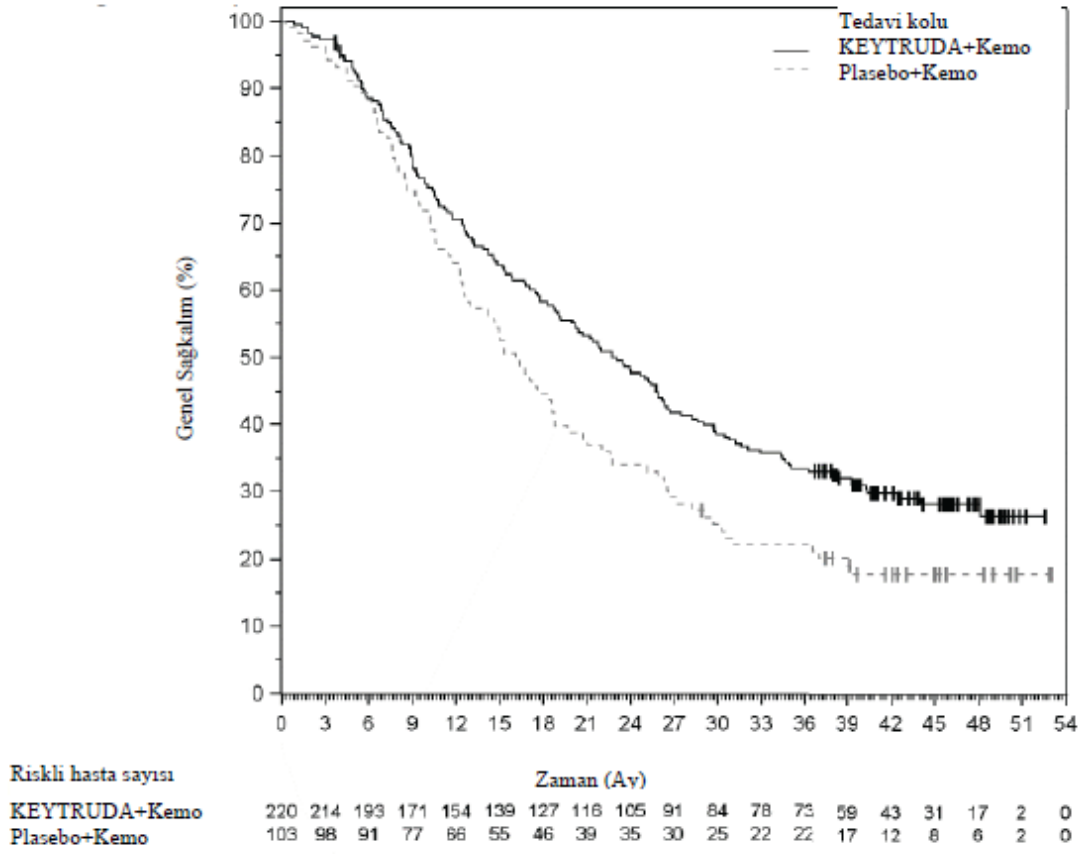
* Önceden belirlenmiş nihai analize göre

[†] Sınıflandırılmış Cox regresyon modeline göre

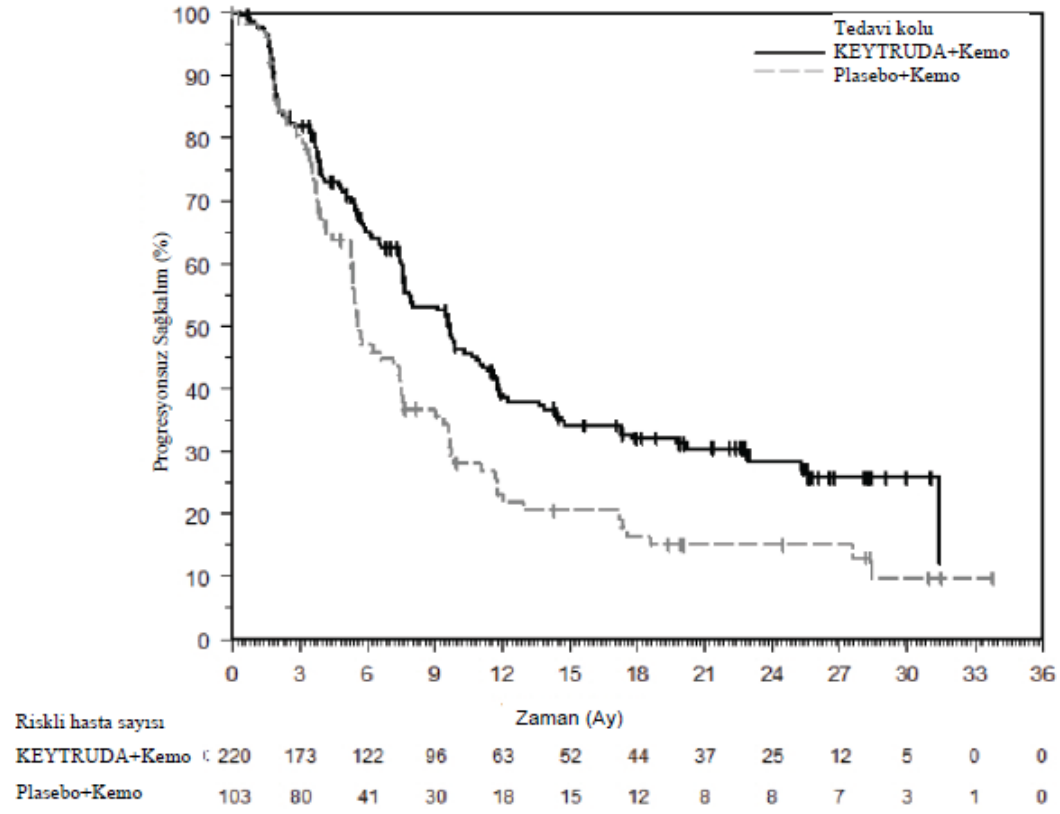
[‡] Sınıflandırılmış log-rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri (0,0113 anlamlılık düzeyine kıyasla)

[§] Önceden belirlenmiş bir ara analize dayalıdır

[¶] Sınıflandırılmış log-rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri (0,00411 anlamlılık düzeyine kıyasla)



Şekil 31: KEYNOTE-355’te genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (CPS ≥ 10)



Şekil 32: KEYNOTE-355'te progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (CPS ≥10)

KEYNOTE-522: Lokal olarak ilerlemiş, inflamatuvar veya erken evre üçlü negatif meme kanseri olan ve yüksek nüks riski taşıyan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavinin kontrollü çalışması

Neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın ve daha sonra cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak monoterapi şeklinde devam etmenin etkililiği, randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü KEYNOTE 522 çalışması ile araştırılmıştır. Eğer endike ise, hastalar adjuvan pembrolizumab veya plasebodan önce veya onunla eş zamanlı olarak adjuvan radyasyon tedavisi almıştır. Bu çalışma için temel uygunluk kriteri, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak yüksek nüks riski taşıyan lokal ileri, inflamatuvar veya erken evre TNBC'dir (tümör boyutu > 1 cm, ancak çapı ≤ 2 cm olan nodal tutulumlu veya tümör boyutu, nodal tutulumdan bağımsız olarak > 2 cm çapında). Tedavideki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren aktif otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar çalışma için uygun değildir. Randomizasyon, nodal duruma (pozitif karşı negatif), tümör boyutuna (T1/T2'ye karşı T3/T4'e) ve karboplatin seçimine (her 3 haftada bire karşı haftalık dozlama) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar intravenöz infüzyon yoluyla pembrolizumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir (2:1):

- Dört siklus her 3 haftada bir neoadjuvan pembrolizumab 200 mg veya plasebo, siklus 1-4'ün 1. gününde kombinasyon halinde:
 - Karboplatin
 - Tedavi rejiminin 1-4 siklusunun 1. gününde her 3 haftada bir EAA 5 mg/mL/dk veya tedavi rejiminin 1-4 siklusunun her hafta 1., 8. ve 15. günlerinde EAA 1,5 mg/mL/dk **ve**
 - 80 mg/m² Paklitaksel tedavi rejiminin 1-4 siklusunun her hafta 1., 8. ve 15. günlerinde
- Bunu takiben dört ek neoadjuvan pembrolizumab siklusu her 3 haftada bir 200 mg veya plasebo, tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde kombinasyon halinde:
 - Doksorubisin 60 mg/m² **veya** epirubisin 90 mg/m² her üç haftada bir tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde **ve**
 - Siklofosfamid 600 mg/m² her 3 haftada bir tedavi rejiminin 5-8 siklusunun 1. gününde
- Ameliyattan sonra, 9 kür adjuvan pembrolizumab 200 mg her 3 haftada bir veya plasebo uygulandı.

Pembrolizumab veya plasebo ile tedavi, tedavinin tamamlanmasına (17 döngü), definitif cerrahiye engelleyen hastalık ilerlemesine, adjuvan fazda hastalık nüksetmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam ettirilmiştir.

Toplam 1.174 hasta randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonu özellikleri şöyledir: medyan yaş 49 (aralık: 22 ila 80); %11 65 yaş ve üzeri; %99,9 kadın; %64 Beyaz; %20 Asyalı, %5 Siyah ve %2 Amerikan Yerlisi veya Alaska Yerlisi; ECOG performans durumu 0 (%87) ve 1 (%13); %56'sı menopoz öncesi durumda ve %44'ü menopoz sonrası durumdadır; %7'si birincil Tümör 1 (T1), %68'si T2, %19'u T3 ve %7'si T4'tür; %49 nodal tutulum 0 (N0), %40 N1, %11 N2 ve %0,2 N3'tür; hastaların %1,4'ünde inflamatuvar meme kanseri vardır; hastaların %75'i genel Evre II ve %25'i Evre III'tür.

İkili birincil etkililik sonuç ölçütleri, patolojik tam yanıt (pCR) oranı ve olaysız sağkalım (EFS) olmuştur. pCR, meme ve lenf düğümlerinde (ypT0/Tis ypN0) invaziv kanserin olmaması olarak tanımlanmış ve definitif cerrahi sırasında körlenmiş yerel patolog tarafından değerlendirilmiştir. EFS, randomizasyondan aşağıdaki olaylardan herhangi birinin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır: definitif cerrahiye engelleyen hastalığın

ilerlemesi, lokal veya uzak nüks, ikinci primer malignite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm. İkincil etkililik sonuç ölçütü OS'dir.

Çalışma, %13,6 (%95 GA: %5,4, %21,8; p Değeri 0,00055) tedavi farkı ile önceden belirlenmiş birincil analizinde (n=602) pCR oranı farkında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. pCR oranları pembrolizumab kolunda %64,8 (%95 GA: %59,9, %69,5) ve plasebo kolunda %51,2 (%95 GA: %44,1, %58,3) olmuştur. Çalışma ayrıca önceden belirlenmiş analizinde EFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir (tüm hastalar için medyan takip süresi 37,8 ay (aralık:2,7-48,0 ay), HR=0,63 (%95 GA: 0,48, 0,82; p Değeri 0,00031)). Tüm hastalar için 73,1 aylık medyan takip süresinde (aralık: 2,7-83,9 ay), çalışma ayrıca OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

Önceden belirlenmiş pCR final analizinden (n=1002) bildirilen sonuçlar ve tüm hastalar için 73,1 aylık medyan takip süresinde (aralık: 2,7-83,9 ay) önceden belirlenmiş EFS ve OS ara analizinden elde edilen temel etkililik ölçümleri Tablo 36'da özetlenmektedir. EFS ve OS için Kaplan Meier eğrileri Şekil 33 ve Şekil 34'te gösterilmektedir.

Tablo 36: KEYNOTE 522'de etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Kemoreterapi ile birlikte/Pembrolizumab	Plasebo Kemoterapi ile birlikte/Plasebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
pCR'lı hasta sayısı	428	182
pCR oranı (%),(%95 GA)	64,0 (60,2, 67,6)	54,7 (49,1, 60,1)
Tedavi farklılığı (%) yaklaşık (%95 GA)†	9,2 (2,8, 15,6)	
p-Değeri‡	0,00221	
EFS§	n=784	n=390
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	159 (%20,3)	114 (%29,2)
Tehlike oranı (%95 GA)¶	0,65 (0,51, 0,83)	
OS¶	n=784	n=390
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	115 (%14,7)	85 (%21,8)
Tehlike oranı (%95 GA)¶	0,66 (0,50, 0,87)	
p-Değeri #	0,00150	

* Önceden belirlenmiş bir pCR nihai analizine dayalıdır (0,0028 anlamlılık düzeyine kıyasla)

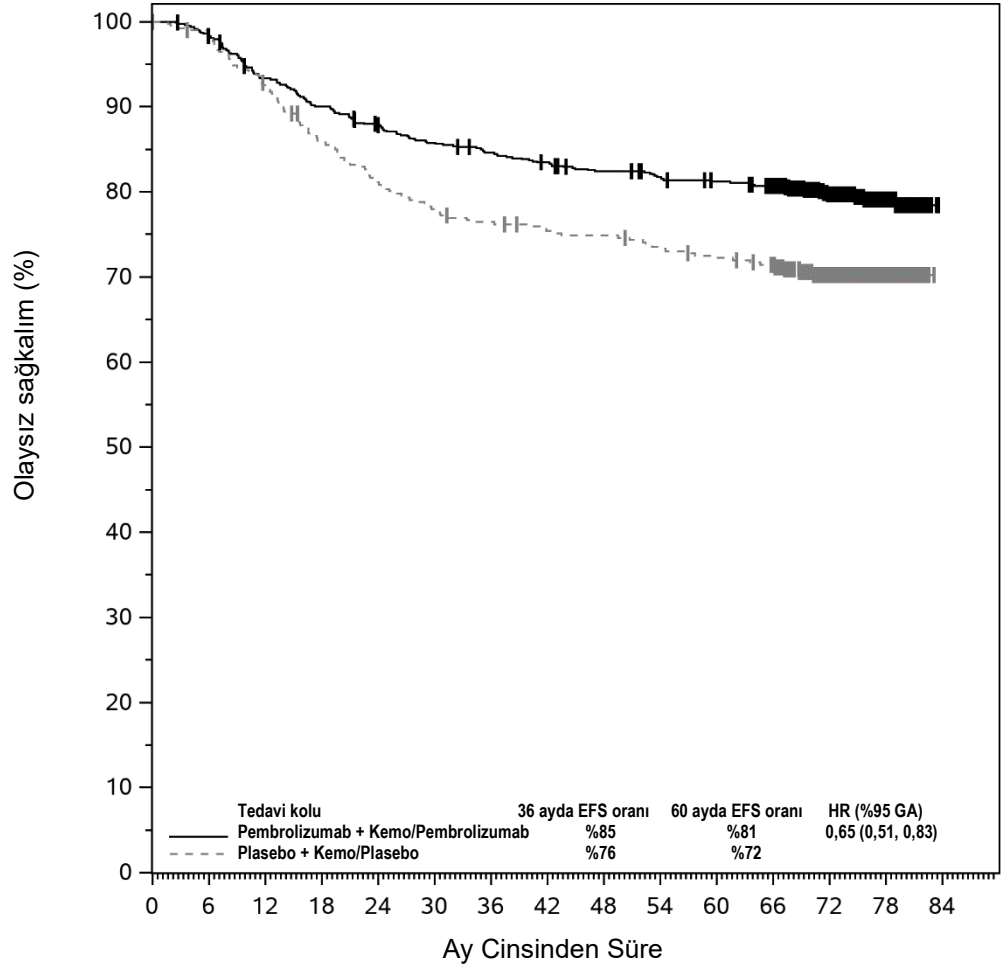
† Nodal durum, tümör boyutu ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır

‡ Test için tek taraflı p Değeri. H0: % farkı = 0 ve H1: % farkı > 0

¶ Efron'un bağ işleme yöntemiyle Cox regresyon modeline dayalı nodal durum, tümör boyutu ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan bir ortak değişken olarak tedavi

¶ Önceden belirlenmiş bir OS ara analizine dayalıdır (0,00503 anlamlılık düzeyine kıyasla)

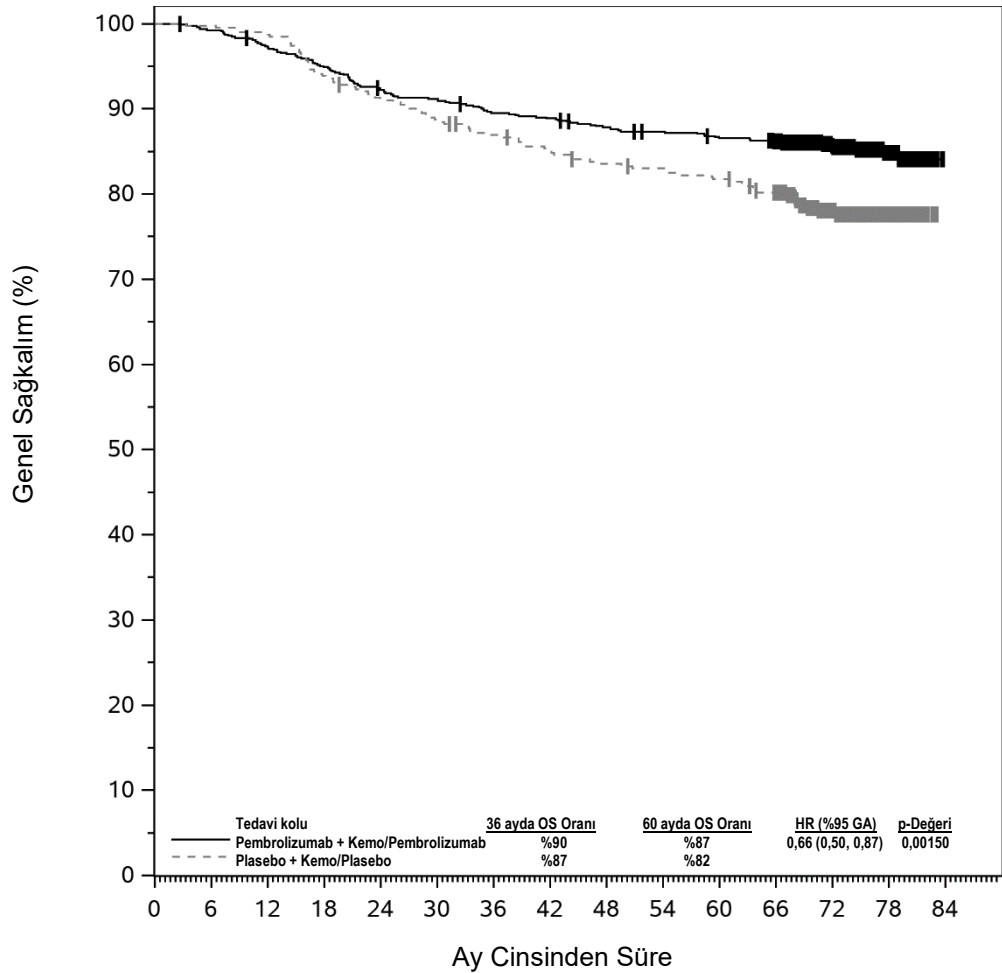
Nodal durum, tümör boyutu ve karboplatin seçimine göre katmanlandırılan log rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri



Risk Altındaki Sayı

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

Şekil 33: KEYNOTE 522’de (tedavi amaçlı popülasyon) tedavi koluna göre olaysız sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



Risk Altındaki Sayı

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

Şekil 34: KEYNOTE 522’de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) Olan Kanser

KEYTRUDA’nın etkililiği, iki çok merkezli, randomize olmayan, açık etiketli, çok kohortlu Faz II çalışmaya (KEYNOTE 158 ve KEYNOTE 164) kayıtlı kanserli 497 hastada araştırılmıştır. Histolojiden bağımsız olarak MSI veya MMR tümör durumu, sırasıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya immünohistokimya (IHC) kullanılarak belirlenmiştir. Etkililik, floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan tedavisinin ardından ilerlemiş ileri MSI-H veya dMMR kolorektal kanser (CRC) olan KEYNOTE 164’e kayıtlı 124 hastada değerlendirilmiştir. Etkililik, ayrıca KEYNOTE 158’e kayıtlı ileri MSI-H veya dMMR kolorektal olmayan kanser (CRC dışı) olan ve önceki tedaviyi takiben hastalık ilerlemesi gösteren 373 hastada da değerlendirilmiştir. Otoimmün hastalığı veya bağışıklık sisteminin baskılanmasına sebep tıbbi durumu olan hastalar her iki deneme için de uygun değildir.

Hastalar, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonuna kadar 3 haftada bir 200 mg KEYTRUDA almıştır. Başlangıçta hastalık ilerlemesi kanıtı olan klinik olarak stabil hastaların, hastalığın ilerlemesi doğrulanana kadar tedavide kalmalarına izin verildi. Hastalıkta ilerleme olmayan hastalar 24 aya kadar tedavi almıştır. Pembrolizumab tedavisi, daha sonraki hastalık ilerlemesi nedeniyle yeniden başlatılabilir ve 1 yıla kadar daha uygulanabilir. Tümör durumunun değerlendirilmesi ilk yıl boyunca her 9 haftada bir, daha sonra ise her 12 haftada bir gerçekleştirildi. Başlıca etkililik sonuç ölçütleri RECIST 1.1’e göre ORR ve yanıt süresiydi.

MSI-H kanserli 497 hasta arasında temel özellikler şunlardır: ortalama yaş 60 (%36'sı 65 yaş veya üzeri); %44'ü erkek; %78 Beyaz, %14 Asyalı; ve ECOG PS 0 (%45) ve 1 (%55). Hastaların %92'sinde M1 hastalığı, %4'ünde M0 hastalığı vardı. Hastaların %37'si daha önce bir ve %61'i ise daha önce iki veya daha fazla tedavi basamağı almıştı.

KEYTRUDA ile tedavi edilen 497 hastanın ortalama takip süresi 20,5 aydır. Etkililik sonuçları Tablo 37 ve Tablo 38'de özetlenmiştir.

Tablo 37 -MSI-HIGH/dMMR Kanserli Hastalar İçin Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA n=497*
Objektif Yanıt Oranı	
ORR (% 95 GA)	%33,8 (29,7; 38,1)
Tam yanıt oranı	%10,5
Kısmi yanıt oranı	%23,3
Yanıt Süresi	n=168
Medyan yanıt süresi (ay) (aralık)	63,2 (1,9+, 63,9+)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların %'si	%77
Yanıt süresi ≥ 24 ay olan hastaların %'si	%51
Yanıt süresi ≥ 36 ay olan hastaların %'si	%39

*Ortalama takip süresi 20,5 ay (0,1 ile 71,4 ay arası)

+Devam eden yanıtı belirtir

Tablo 38: Tümör Tipine Göre Yanıt

	N	Objektif Yanıt Oranı n (%)	% 95 GA	Objektif Yanıt Oranı (ay)
CRC	124	42 (%34)	(%26, %43)	(4,4, 58,5+)
CRC olmayan	373	126 (%34)	(%29, %39)	(1,9+, 63,9+)
<u>Rahim</u> kanseri	94	47 (%50)	(%40, %61)	(2,9, 63,2)
Mide veya MÖ bileşke kanseri	51	20 (%39)	(%26, %54)	(1,9+, 63,0+)
İnce bağırsak kanseri	27	16 (%59)	(%39, %78)	(3,7+, 57,3+)
Yumurtalık kanseri	25	8 (%32)	(%15, %54)	(4,2, 56,6+)
Safra kesesi kanseri	22	9 (%41)	(%21, %64)	(6,2, 49,0+)
Pankreas kanseri	22	4 (%18)	(%5, %40)	(8,1, 24,3+)
Beyin kanseri	21	1 (%5)	(%0, %24)	18,9
Sarkoma	14	3 (%21)	(%5, %51)	(35,4+, 57,2+)
Meme kanseri	13	1 (%8)	(%0, %36)	24,3+
Diğer*	12	4 (%33)	(%10, %65)	(6,2+, 32,3+)
Servikal kanser	11	1 (%9)	(%0, %41)	63,9+
Nöroendokrin kanser	11	1 (%9)	(%0, %41)	13,3
Prostat kanseri	8	1 (%13)	(%0, %53)	24,5+
Adenokortikal kanser	7	1 (%14)	(%0, %58)	4,2
Mezotelyoma	7	0 (%0)	(%0, %41)	
Tiroit kanseri	7	1 (%14)	(%0, %58)	8,2
Küçük hücreli akciğer kanseri	6	2 (%33)	(%4, %78)	(20,0, 47,5)
Mesane kanseri	6	3 (%50)	(%12, %88)	(35,6+, 57,5+)
Tükürük kanseri	5	2 (%40)	(%5, %85)	(42,6+, 57,8+)
Renal hücreli kanser	4	1 (%25)	(%1, %81)	22,0

*Tümör tipini (n) içerir: anal (3), SHBBK (1), nazofaringeal (1), retroperitoneal (1), testis (1), vajinal (1), vulvar (1), apendiks adenokarsinomu, NOS (1), hepatoselüler karsinom (1) ve kaynağı bilinmeyen karsinom (1).

+ Devam eden yanıtı belirtir

Rahim ağzı kanseri

KEYNOTE-A18: Lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri hastalarında KRT ile kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Pembrolizumabın sisplatin ve harici ışın radyasyon tedavisinin (EBRT) ardından brakiterapi (BT) ile kombinasyon halinde etkililiği, daha önce definitif ameliyat, radyasyon ya da sistemik tedavi görmemiş olan 1060 lokal olarak ilerlemiş serviks kanseri hastasının kaydedildiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-A18'de araştırılmıştır. 601 nod-pozitif ya da nod-negatif hastalıkla beraber FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Kadın Doğum Federasyonu) 2014 Evre III - IVA (pelvisin yan duvarına uzanan ya da uzanmayan alt vajinanın tümör tutulumu veya hidronefroz/işlevsiz böbrek olması veya bitişikteki pelvik organlara yayılım olması) hastası ve 459 nod-pozitif hastalıkla beraber FIGO 2014 Evre IB2 - IIB (uterusun ötesine yayılmış fakat pelvis duvarına veya vajinanın alt üçte birlik kısmına uzanmayan >4 cm tümör lezyonları veya klinik olarak görülebilir lezyonlar) hastası bulunmaktadır. Tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi rahatsızlığı olan hastalar uygun olarak kabul edilmemiştir. Randomizasyon, planlı EBRT tipine (Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi [IMRT] veya volümetrik ayarlı ark terapiye [VMAT] kıyasla IMRT dışı ve VMAT dışı), serviks kanserinin taramasındaki evreye (FIGO 2014 Evre IB2 – IIB'ye kıyasla Evre III - IVA) ve planlı toplam radyoterapi dozuna (eşdeğer doz [EQD2] gereğince [EBRT + BT dozu] <70 Gy'ye kıyasla ≥70 Gy) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar, iki tedavi kolundan birine (1:1) randomize edilmiştir:

- Haftalık 40 mg/m² IV sisplatin (5 döngü, yerel uygulama gereğince isteğe bağlı altıncı bir infüzyon uygulanabilir) ve radyoterapi (EBRT'yi takiben BT) ile eş zamanlı olarak 3 haftada bir (5 döngü) 200 mg IV pembrolizumab, ardından 6 haftada bir (15 döngü) 400 mg IV pembrolizumab.

- Haftalık 40 mg/m² IV sisplatin (5 döngü, yerel uygulama gereğince isteğe bağlı altıncı bir infüzyon uygulanabilir) ve radyoterapi (EBRT'yi takiben BT) ile eş zamanlı olarak 3 haftada bir (5 döngü) plasebo, ardından 6 haftada bir (15 döngü) IV plasebo.

Tedavi, araştırmacının belirlediği RECIST v1.1 tanımlı hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. İlk iki yıl boyunca 12 haftada bir, 3. yılda 24 haftada bir ve ardından yılda bir kez tümör durumu değerlendirilmesi yapılmıştır.

KEYNOTE-A18'e kaydedilmiş 601 FIGO 2014 Evre III - IVA hastaları arasında başlangıç özellikleri şunlardı: medyan yaş 51 (aralık: 22 ila 87), %16 65 yaş veya üzeri; %36 Beyaz, %1 siyah, %34 Asyalı, %38 Hispanik veya Latin kökenli; %68 ECOG performans durumu 0 ve %32 ECOG performans durumu 1; %93 CPS $\geq$ 1; %71'de pozitif pelvik ve/veya pozitif para-aortik lenf bez(ler)i, %29'da ne pozitif pelvik ne de para-aortik lenf bezi, %86 IMRT veya VMAT EBRT, %90 $\geq$ 70 Gy (EQD2). Yüzde seksen dördünde skuamöz hücre karsinomu ve %16'sında skuamöz dışı histoloji vardır.

Birincil etkililik sonuçları (RECIST v1.1'e veya histopatolojik doğrulamaya göre araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere) PFS ve OS idi. Çalışma genel popülasyonda KRT ile pembrolizumaba randomize edilmiş hastalarda KRT ile plaseboya randomize edilenlere kıyasla önceden belirtilmiş birinci ara analize göre PFS'de [0,70 (%95 GA 0,55, 0,89; p-Değeri 0,0020)] ve önceden belirtilmiş ikinci ara analize göre OS'de [0,67 (%95 GA 0,50, 0,90; p-Değeri 0,0040)] istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sergilemiştir. Tablo 39'da, FIGO 2014 Evre III - IVA hastalarında 26,6 aylık medyan takip süresinde (aralık: 0,9 ila 41,7 ay) önceden belirlenmiş ikinci ara analizin temel etkililik ölçümleri özetlenmektedir. FIGO 2014 Evre III - IVA hastalarında OS ve PFS için bu analize dayanan Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 35 ve 36'da gösterilmektedir.

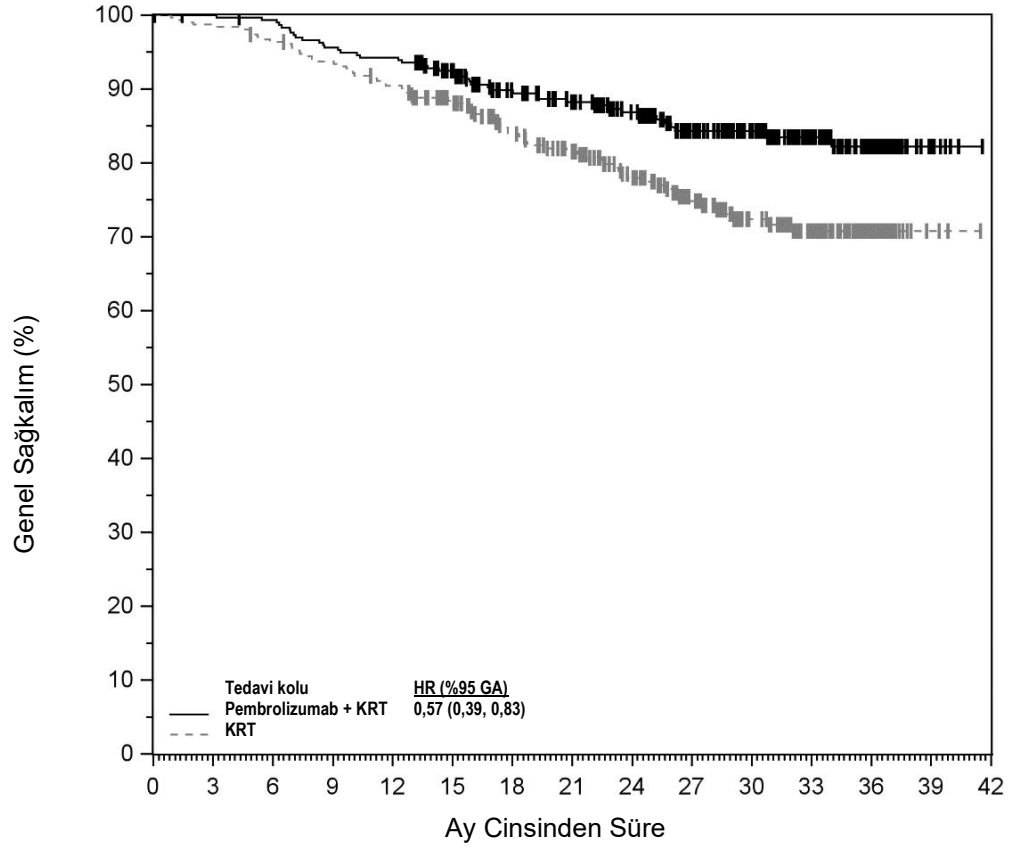
Tablo 39: FIGO 2014 Evre III – IVA serviks kanseri hastaları için KEYNOTE-A18’deki etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	KRT ile birlikte her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab ve her 6 haftada bir 400 mg pembrolizumab n=296	KRT ile birlikte plasebo n=305
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	43 (%15)	73 (%24)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,57 (0,39, 0,83)	
Araştırmacıya göre PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	79 (%27)	125 (%41)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	NR (NR, NR)	NR (26,3, NR)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,57 (0,43, 0,76)	

* Tabakalandırılmış Cox orantısall tehlike modeline dayanmaktadır

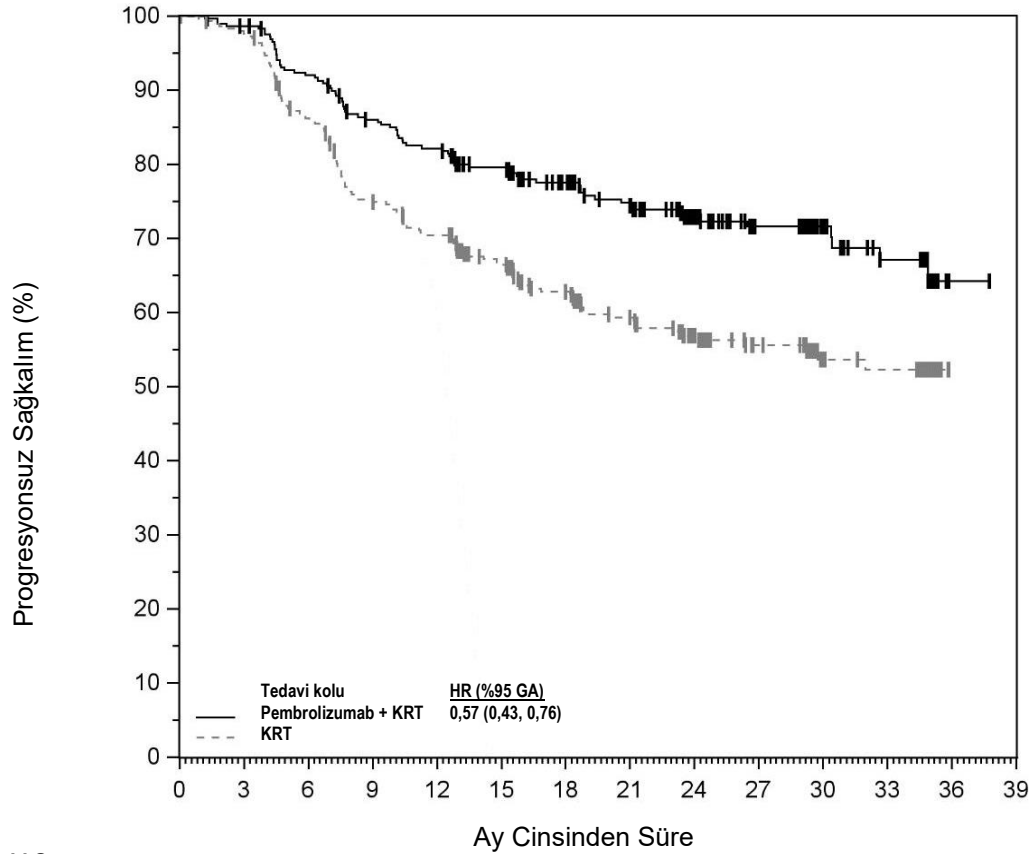
KRT = Kemoradyoterapi

NR = ulaşılmadı



Risk Altındaki Sayı																
Pembrolizumab + KRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0	
KRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0	

Şekil 35: KEYNOTE-A18’de FIGO 2014 Evre III - IVA serviks kanseri hastaları için tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Risk Altındaki Sayı														
Pembrolizumab + KRT	296	285	264	243	232	205	180	160	127	101	53	41	1	0
KRT	305	292	254	218	202	177	149	128	93	78	41	37	0	0

Şekil 36: KEYNOTE-A18’de FIGO 2014 Evre III - IVA serviks kanseri hastaları için tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

KEYNOTE 826: Dirençli, nükseden veya metastatik servikal kanserli hastalarda kombinasyon tedavisine ilişkin kontrollü çalışma

Pembrolizumabın paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin ile kombinasyonu halinde, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumabsız etkililiği, radyo duyarlılaştırıcı ajan olarak aynı anda kullanılmadığı sürece kemoterapi ile tedavi edilmemiş, dirençli, tekrarlayan veya birinci basamak metastatik serviks kanseri olan 617 hastada çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE 826’da araştırılmıştır. Hastalar, tümör PD-L1 ekspresyon durumundan bağımsız olarak çalışmaya alınmıştır. Tedavideki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi bir durumu olan hastalar uygun değildir. Randomizasyon, ilk tanıdaki metastatik duruma, araştırmacının bevasizumab kullanma kararına ve PD-L1 durumuna (CPS < 1 vs. CPS 1 ila < 10 vs. CPS ≥ 10) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar iki tedavi grubundan birine randomize edilmiştir (1:1):

- Tedavi Grubu 1: Pembrolizumab 200 mg artı kemoterapi bevacizumab ile birlikte veya bevacizumabsız
- Tedavi Grubu 2: Plasebo artı kemoterapi bevacizumab ile birlikte veya bevacizumabsız

Araştırmacı, randomizasyondan önce aşağıdaki dört tedavi rejiminden birini seçmiştir:

1. Paklitaksel 175 mg/m² + sisplatin 50 mg/m²
2. Paklitaksel 175 mg/m² + sisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin EAA 5 mg/mL/dk
4. Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin EAA 5 mg/mL/dk + bevacizumab 15 mg/kg

Tüm çalışma ilaçları intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Tüm çalışma tedavileri, her 3 haftalık tedavi döngüsünün 1. gününde uygulanmıştır. Sisplatin, her 3 haftalık tedavi döngüsünün 2. gününde uygulanabilir. Bevasizumab kullanma seçeneği, randomizasyondan önce araştırmacı tarafından tercih edilmiştir. Pembrolizumab ile tedavi, RECIST v1.1 hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Pembrolizumabın uygulanmasına, hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından klinik yarar sağladığı kabul edilmesi durumunda, RECIST tanımlı hastalık progresyonunun ötesinde izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, 9. haftada ve ardından ilk yıl için her 9 haftada bir, ardından her 12 haftada bir yapılmıştır.

Kayıtlı 617 hastanın 548'inde (%89) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kitine göre CPS ≥ 1 olan PD-L1 eksprese eden tümörler vardır. PD-L1 eksprese eden tümörleri olan bu 548 kayıtlı hasta arasında 273 hasta, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumabsız kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilmiş ve 275 hasta, bevasizumab ile veya onsuz kemoterapi ile kombinasyon halinde plaseboya randomize edilmiştir. Bu 548 hastanın temel özellikleri şunlardır: medyan yaş 51 (aralık: 22 ila 82), %16 65 yaş veya üzeri; %59 Beyaz, %18 Asyalı ve %1 Siyah; %37 Hispanik veya Latin; Sırasıyla %56 ve %43'lük 0 veya 1 ECOG performans durumu; %63'ü çalışma tedavisi olarak bevacizumab aldı; adenokarsinomlu %21 ve adenoskuamöz histolojili %5; uzak metastazı olan veya olmayan dirençli veya tekrarlayan hastalığı olan hastalar için, %39'u daha önce sadece kemoradyoterapi almış ve %17'si önceden kemoradyoterapi artı cerrahi almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından RECIST v1.1'e göre değerlendirildiği üzere OS ve PFS olmuştur. İkincil etkililik sonuç ölçütleri, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, RECIST v1.1'e göre ORR ve yanıt süresidir. Çalışma, önceden belirlenmiş bir ara analizde, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumabsız kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilen, tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden hastalarda, bevasizumab ile veya bevasizumabsız kemoterapi ile kombinasyon halinde plaseboya kıyasla, OS (HR 0,64; %95 GA 0,50, 0,81; p-Değeri = 0,0001) ve PFS'de (HR 0,62; %95 GA 0,50, 0,77; p-Değeri < 0,0001) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Çalışma aynı zamanda, genel popülasyonda da OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Tablo 40, tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden hastalar için KEYNOTE 826'da 21,3 aylık medyan takip süresine sahip final analize ait temel etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Final analize göre OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 37 ve 38'de gösterilmektedir.

Tablo 40: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS $\geq$ 1) hastalar için KEYNOTE 826'daki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab 200 mg 3 haftada bir Artı Kemoterapi* bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan n=273	Plasebo Artı Kemoterapi* , bevasizumablı veya bevasizumabsız n=275
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	153 (%56)	201 (%73)
Medyan, ay (%95 GA)	28,6 (22,1, 38,0)	16,5 (14,5, 20,0)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,60 (0,49, 0,74)	
p-Değeri [‡]	0,0001	
PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	171 (%63)	220 (%80)
Medyan, ay (%95 GA)	10,5 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)
Tehlike oranı [†] (%95 GA)	0,58 (0,47, 0,71)	
p-Değeri [‡]	< 0,0001	
Objectif cevap oranı		
ORR [¶] % (%95 GA)	%69 (63, 74)	%51 (45, 57)
Tam yanıt	%26	%15
Kısmi yanıt	%43	%36
Yanıt süresi		
Medyan, ay (aralık)	19,2 (1,3+, 40,9+)	10,4 (1,5+, 40,7+)
Süre ≥ 12 ay sayısı ile % [#]	56	45
Süre ≥ 24 ay sayısı ile % [#]	48	30

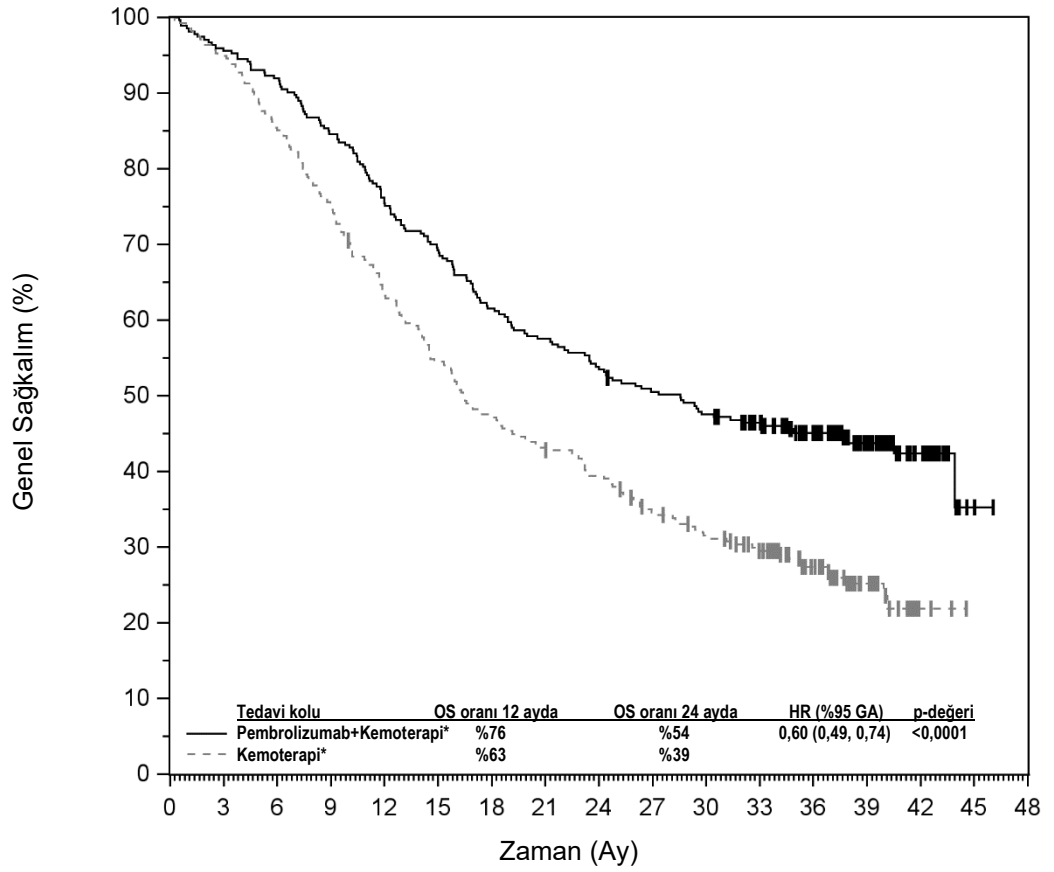
* Kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)

[†] Katmanlı Cox orantılı tehlike modeline dayalı

[‡] Katmanlı log sıra testine dayalı nominal p-değeri

[¶] Yanıt: Onaylanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

[#] Kaplan Meier tahminine dayalı

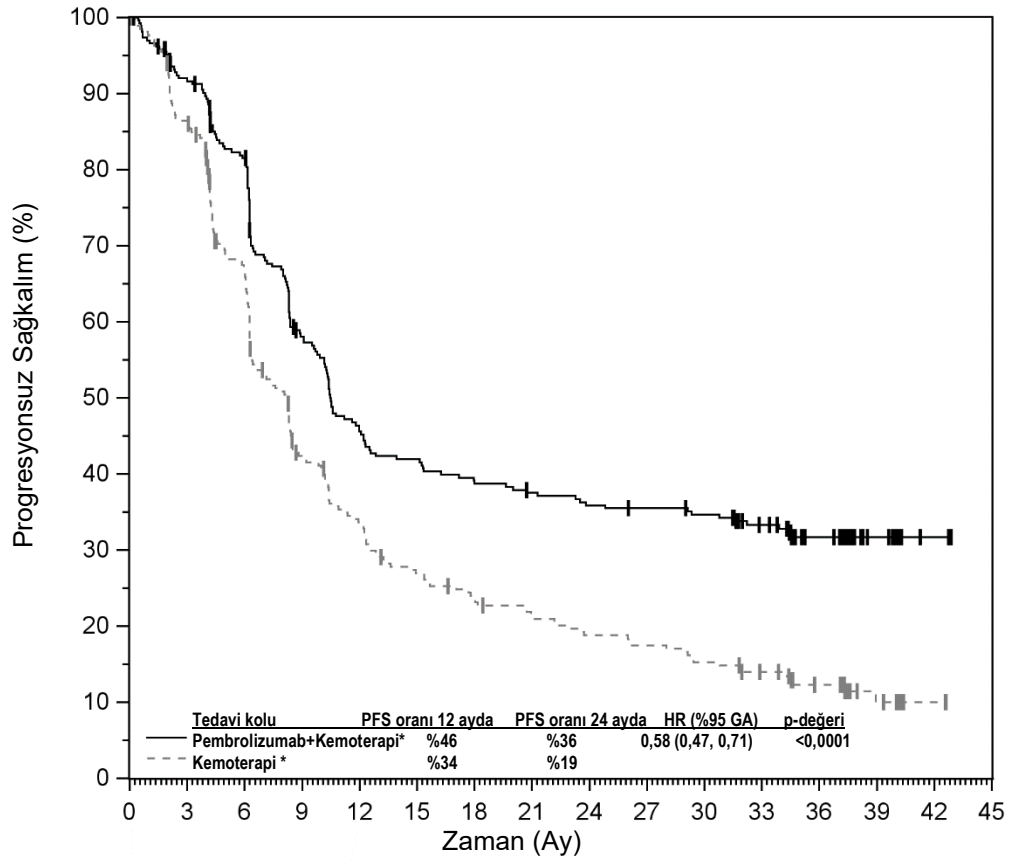


Riskli hasta sayısı

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

Şekil 37: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS $\geq$ 1) KEYNOTE 826 hastalarında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

* Bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan uygulanan kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)



Riskli hasta sayısı

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

Şekil 38: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS ≥ 1) KEYNOTE 826 hastalarında tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

* Bevasizumab ile veya bevasizumab olmadan uygulanan kemoterapi (paklitaksel ve sisplatin veya paklitaksel ve karboplatin)

Gastrik veya gastroözofageal bileşke (GEJ) adenokarsinomu

KEYNOTE-811: Daha önce tedavi almamış, lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-pozitif gastrik veya gastroözofajiyal bileşke adenokarsinomu olan hastalarda kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Trastuzumab artı floropirimidin ve platin içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın etkililiği, PD-L1 ekspresyon durumuna bakılmaksızın daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi almamış olan HER2 pozitif ilerlemiş mide veya GEJ adenokarsinomu olan 698 hastayı kapsayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-811'de araştırılmıştır. Tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren otoimmün hastalığı veya immünosupresyon gerektiren tıbbi rahatsızlığı olan hastalar uygun olarak kabul edilmemiştir.

Randomizasyon, PD-L1 ekspresyonuna (CPS ≥ 1 veya <1), kemoterapi rejimine (5-FU artı sisplatin [FP] veya kapesitabin artı oksaliplatin [CAPOX]) ve coğrafi bölgeye (Avrupa / İsrail / Kuzey Amerika / Avustralya, Asya veya Dünyanın Geri Kalanı) göre tabakalandırılmıştır. Hastalar, aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1); oral kapesitab hariç tüm çalışma ilaçları, her 3 haftalık tedavi döngüsünde intravenöz infüzyon olarak verilmiştir:

- İlk infüzyonda Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg ve sonraki döngülerde 6 mg/kg, ardından araştırmacının seçimine göre 6 döngüye kadar sisplatin 80 mg/m² ve 5 gün (FP) boyunca 5-FU 800 mg/m²/gün veya 6-8

döngüye kadar 130 mg/m² oksaliplatin ve 14 gün boyunca günde iki kez 1 000 mg/m² kapesitabin (CAPOX) kombinasyon kemoterapisi. Her döngünün 1. gününde trastuzumab ve kemoterapiden önce pembrolizumab verilmiştir.

- İlk infüzyonda plasebo, 8 mg/kg trastuzumab ve sonraki döngülerde 6 mg/kg, ardından araştırmacının seçimine göre 6 döngüye kadar sisplatin 80 mg/m² ve 5 gün boyunca 5-FU 800 mg/m²/gün (FP) veya 6-8 döngüye kadar 130 mg/m² oksaliplatin ve 14 gün boyunca günde iki kez 1.000 mg/m² kapesitabin (CAPOX) kombinasyon kemoterapisi. Her döngünün 1. gününde rastuzumab ve kemoterapiden önce plasebo verilmiştir.

Pembrolizumab, trastuzumab ve kemoterapi veya plasebo, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi, BICR'ye göre belirlenen RECIST v1.1 tanımlı hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Her 6 haftada bir tümör durumu değerlendirilmesi yapılmıştır.

KEYNOTE-811'de randomize edilen 698 hastadan 594'ünde (%85) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kitine göre CPS ≥ 1 ile PD-L1'i eksprese eden tümörler vardı. Tümör PD-L1 ekspresyonu CPS ≥ 1 olan 594 hastanın başlangıç özellikleri şunları içeriyordu: Medyan yaş 63 (aralık: 19 ila 85), %43 65 yaş veya üzeri; %80 erkek; %63 beyaz ırk, %33 Asyalı ve %0,7 siyah ırk; %42 ECOG PS 0 ve %58 ECOG PS 1. Hastaların yüzde doksan sekizinde metastatik hastalık (evre IV) vardı ve %2'sinde lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen hastalık vardı. Yüzde doksan beşinde (n=562) MSI H olmayan tümör vardı, %1'inde (n=8) MSI H olan tümör vardı ve %4'ünde (n=24) durum bilinmiyordu. Hastaların yüzde seksen beşi CAPOX almıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçümleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR'ye dayalı PFS ve OS idi. İkincil etkililik sonuç ölçümleri RECIST 1.1 kullanılarak BICR'ye dayalı ORR ve DoR'yi içeriyordu. Çalışma, genel popülasyonda yapılan ikinci ara analizde trastuzumab ve kemoterapiyle kombinasyon halinde plaseboya kıyasla trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab koluna randomize edilen hastalar için PFS'de (HR 0,72; %95 GA 0,60, 0,87; p Değeri 0,0002) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Bu ara analizde OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Medyan takip süresi 15,4 aydı (aralık: 0,3 ila 41,6 ay). Genel popülasyonda randomize edilen ilk 264 hasta (pembrolizumab kolunda 133 hasta ve plasebo kolunda 131 hasta) üzerinde gerçekleştirilen ilk ara analizde, ORR'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (ORR'de %22,7 farka karşılık gelen %74,4'e kıyasla 51,9, [%95 GA: 11,2, 33,7]; p Değeri 0,00006).

Tablo 41'de, tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1'i eksprese eden hastaların önceden belirlenmiş alt grubu için ikinci ara analizdeki temel etkililik sonuçları özetlenmektedir ve Şekil 39 ile 40'ta, PFS ve OS için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmektedir.

Tablo 41: PD-L1 ekspresyonu olan hastalar için KEYNOTE-811'in etkililik sonuçları (CPS $\geq$ 1)

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab Trastuzumab ve Kemoterapi n=298	Plasebo Trastuzumab ve Kemoterapi n=296
PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	199 (%67)	215 (%73)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	10,8 (8,5, 12,5)	7,2 (6,8, 8,4)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,70 (0,58, 0,85)	
p Değeri [†]	0,0001	
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	167 (%56)	183 (%62)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	20,5 (18,2, 24,3)	15,6 (13,5, 18,6)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,79 (0,64, 0,98)	
p Değeri [†]	0,0143	
Objektif yanıt oranı		
ORR [‡] % (%95 GA)	%73,0 (67,7, 78,1)	%58,0 (52,6, 64,1)
Tam yanıt	%14	%10
Kısmi yanıt	%59	%49
p Değeri [#]	0,00008	
Yanıt süresi		
Ay cinsinden medyan (aralık)	11,3 (1,1+, 40,1+)	9,5 (1,4+, 38,3+)
$\geq$ 6 ay süreyle % [¶]	%75	%67
$\geq$ 12 ay süreyle % [¶]	%49	%41

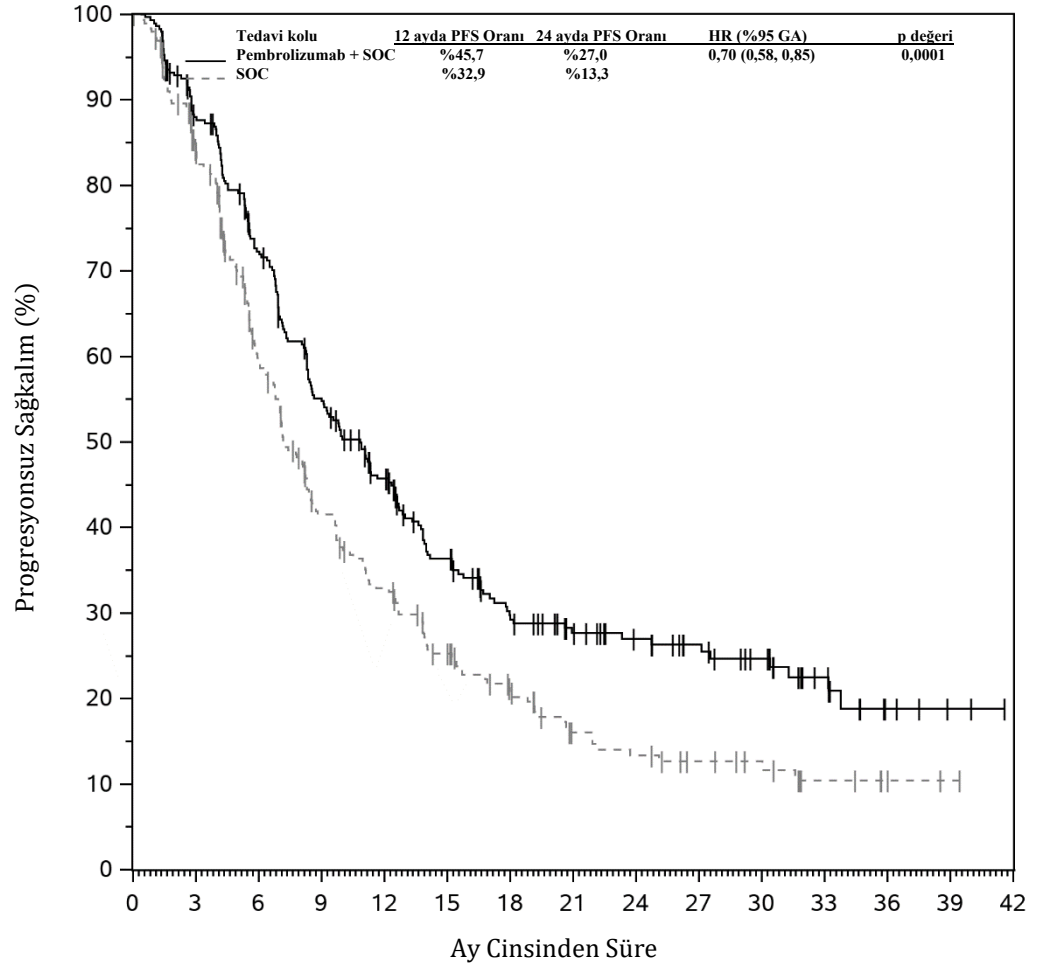
* Tabakalandırılmamış Cox orantısal tehlike modeline dayanmaktadır.

[†] Tabakalandırılmamış log-sıra testine dayalı nominal p değeri; PD-L1 ekspresyonu olan (CPS $\geq$ 1) hastalarda formal test yapılmamıştır.

[‡] Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

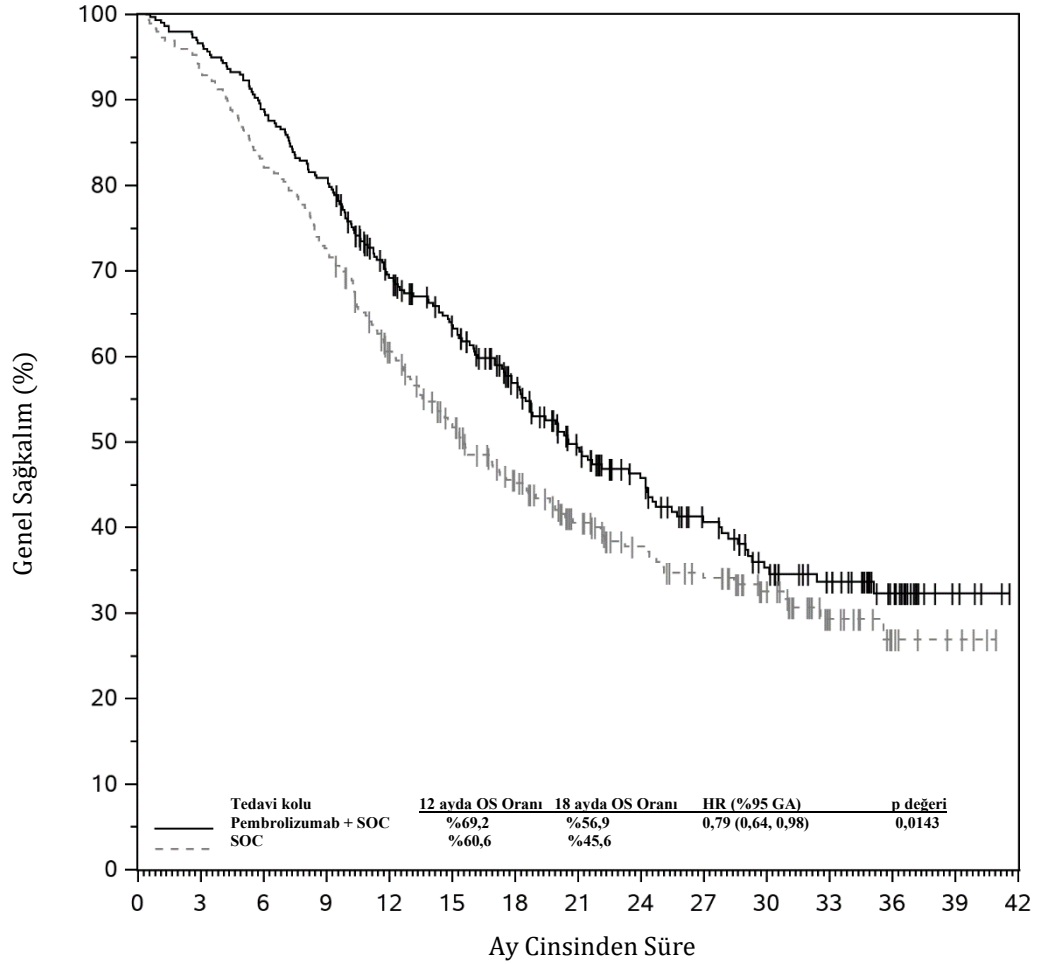
[#] Tabakalandırılmamış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı nominal p değeri; PD-L1 ekspresyonu olan (CPS $\geq$ 1) hastalarda formal test yapılmamıştır.

[¶] Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır.



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

Şekil 39: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS ≥ 1) KEYNOTE-811 hastalarında tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



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

Şekil 40: PD-L1 ekspresyonu olan (CPS ≥ 1) KEYNOTE-811 hastalarında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

KEYNOTE-859: Daha önce tedavi almamış, lokal olarak ileri evre, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-negatif gastrik veya gastroözofajiyal bileşke adenokarsinomu hastalarında kombinasyon tedavisinin kontrollü çalışması

Pembrolizumabın floropirimidin ve platin kemoterapisi ile kombinasyonunun etkililiği, PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın, daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi almamış olan HER2-negatif ilerlemiş gastrik veya GEJ adenokarsinomu olan 1.579 hastayı kapsayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-859'da araştırılmıştır. Önceki neoadjuvan ve/veya adjuvan tedaviye, randomizasyondan en az 6 ay önce tamamlanmış olması halinde izin verilmiştir. Tedaviden sonraki 2 yıl içinde sistemik tedavi gerektiren otoimmün hastalığı olan hastalar, immünosupresyon gerektiren tıbbi rahatsızlığı olan hastalar veya daha önce immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi görmüş hastalar uygun kabul edilmemiştir.

Randomizasyon, PD-L1 ekspresyonuna (CPS ≥ 1 veya <1), kemoterapi rejimine (5-FU artı sisplatin [FP] veya kapesitabin artı oksaliplatin [CAPOX]) ve coğrafi bölgeye (Avrupa/İsrail/Kuzey Amerika/Avustralya, Asya veya Dünyanın Geri Kalanı) göre tabakalandırılmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1:1); oral kapesitabin dışındaki tüm çalışma ilaçları, her 3 haftalık tedavi döngüsünde intravenöz infüzyon olarak verilmiştir:

- Pembrolizumab 200 mg, araştırmacının seçimine göre 35 döngüye kadar 5 gün boyunca sisplatin 80 mg/m² ve 5-FU 800 mg/m²/gün kombinasyon kemoterapisi (FP) veya 14 gün boyunca günde iki kez oksaliplatin 130 mg/m² ve kapesitabin 1.000 mg/m² (CAPOX). Sisplatin veya oksaliplatin tedavisinin süresi, yerel ülke kılavuzları uyarınca 6 döngüyle sınırlandırılabilir. Her döngünün 1. gününde kemoterapiden önce pembrolizumab verilmiştir.
- Plasebo, araştırmacının seçimine göre 35 döngüye kadar 5 gün boyunca sisplatin 80 mg/m² ve 5-FU 800 mg/m²/gün kombinasyon kemoterapisi (FP) veya 14 gün boyunca günde iki kez oksaliplatin 130 mg/m² ve kapesitabin 1.000 mg/m² (CAPOX). Sisplatin veya oksaliplatin tedavisinin süresi, yerel ülke kılavuzları uyarınca 6 döngüyle sınırlandırılabilir. Her döngünün 1. gününde kemoterapiden önce plasebo verilmiştir.

Pembrolizumab ve kemoterapi veya plasebo ve kemoterapi ile tedavi, BICR'ye göre belirlenen RECIST v1.1 tanımlı hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya maksimum 24 aya kadar devam etmiştir. Her 6 haftada bir tümör durumu değerlendirilmesi yapılmıştır.

KEYNOTE-859'daki 1.579 hastanın 1.235'inde (%78) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kitine göre CPS ≥ 1 ile PD-L1'i eksprese eden tümörler vardı. Tümör PD-L1 ekspresyonu CPS ≥ 1 olan 1.235 hastanın başlangıç özellikleri şunları içeriyordu: Medyan yaş 62 (aralık: 24 ila 86), %40 65 yaş veya üzeri; %70,4 erkek; %55,5 beyaz ırk; %33,1 Asyalı; %36,5 ECOG PS 0 ve %63,5 ECOG PS 1. Hastaların %96'sında metastatik hastalık (Evre IV) vardı ve %4'ünde lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen hastalık vardı. %5'inde (n=66) MSI-H tümörleri vardı. Hastaların %86'sı CAPOX almıştır.

Birincil etkililik sonuç lm OS'dir. Ek ikincil etkililik sonuç lmleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilen PFS, ORR ve DOR'yi içermiştir.

Çalışma, genel popülasyonda kemoterapi ile kombinasyon halinde plaseboya kıyasla kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumaba randomize edilen hastalarda OS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (HR 0,78; %95 GA 0,70, 0,87; p-Değeri <0,0001), PFS (HR 0,76; %95 GA 0,67, 0,85; p-Değeri <0,0001) ve ORR (%51 [%95 GA 47,7, 54,8] ve %42 [%95 GA 38,5, 45,5]; p-Değeri 0,00009). Medyan takip süresi 12 aydır (aralık: 0,1 ila 45,9 ay). Tablo 42'de, tümörleri CPS ≥ 1 ile PD-L1 eksprese eden önceden belirlenmiş hasta alt grubu için temel etkililik sonuçları özetlenmektedir ve şekil 41 ile 42'de OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri gösterilmektedir.

Tablo 42: PD L1 ekspresyonu (CPS $\geq$ 1) olan hastalar için KEYNOTE-859'daki etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab Floropirimidin ve Platin Kemoterapisi n=618	Plasebo Floropirimidin ve Platin Kemoterapisi n=617
OS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	464 (%75)	526 (%85)
Ay cinsinden medyan* (%95 GA)	13,0 (11,6, 14,2)	11,4 (10,5, 12,0)
Tehlike oranı† (%95 GA)	0,74 (0,65, 0,84)	
p-Değeri‡	<0,0001	
PFS		
Olay yaşayan hasta sayısı (%)	443 (%72)	483 (%78)
Ay cinsinden medyan* (%95 GA)	6,9 (6,0, 7,2)	5,6 (5,4, 5,7)
Tehlike oranı† (%95 GA)	0,72 (0,63, 0,82)	
p-Değeri‡	<0,0001	
Objektif yanıt oranı		
ORR§ (%95 GA)	%52 (48,1, 56,1)	%43 (38,7, 46,6)
Tam yanıt	%10	%6
Kısmi yanıt	%42	%37
p-Değeri¶	0,00041	
Yanıt süresi		
Ay cinsinden medyan* (aralık)	8,3 (1,2+, 41,5+)	5,6 (1,3+, 34,2+)
$\geq$ 12 ay süreyle %*	%41	%26

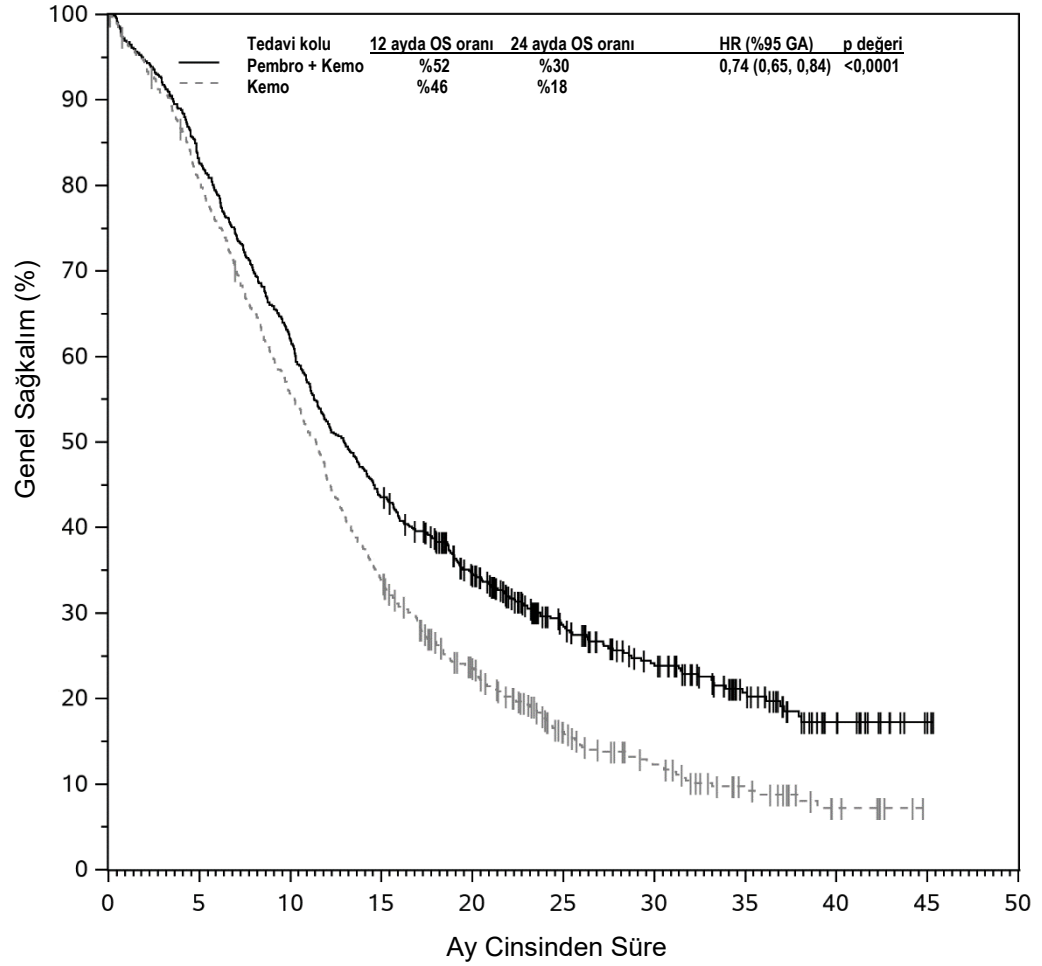
* Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır

† Tabakalandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanmaktadır

‡ Tabakalandırılmış log-rank testine dayalı tek taraflı p-Değeri.

§ Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

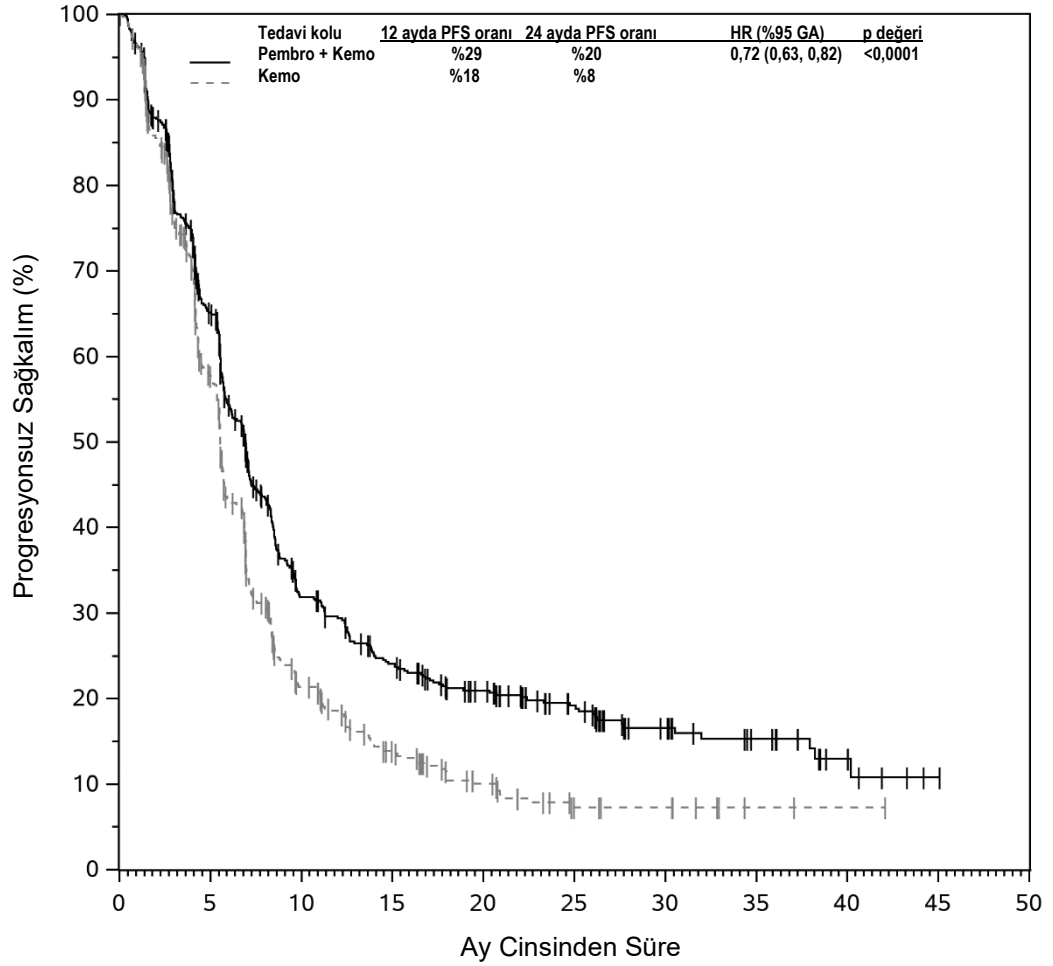
¶ Tabakalandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı tek taraflı p-Değeri



Risk Altındaki Sayı

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

Şekil 41: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 1) olan KEYNOTE-859 hastalarında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Risk Altındaki Sayı

Pembro + Kemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Şekil 42: PD-L1 ekspresyonu (CPS ≥ 1) olan KEYNOTE-859 hastalarında tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi

KEYNOTE-859’da, tümörleri PD-L1 eksprese eden ve her iki kolda da CPS ≥ 1 ila <10 veya CPS ≥ 10 olan hastalarda bir analiz gerçekleştirilmiştir (bkz. Tablo 43).

Tablo 43: KEYNOTE-859’da PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi n=337	Kemoterapi n=345	Pembrolizumab kombinasyon tedavisi n=279	Kemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 ila <10		CPS ≥ 10	
OS HR (%95 GA)	0,83 (0,70, 0,98)*		0,65 (0,53, 0,79)†	
PFS HR (%95 GA)	0,83 (0,70, 0,99)*		0,62 (0,51, 0,76)†	
ORR§ (%95 GA)	%45 (39,7, 50,6)	%42 (37,0, 47,7)	%61 (54,6, 66,3)	%43 (37,1, 49,1)

* Tabakalandırılmamış Cox orantılı tehlike modeline dayalı tehlike oranı (kemoterapiye kıyasla pembrolizumab kombinasyon tedavisi)

† Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayalı tehlike oranı (kemoterapiye kıyasla pembrolizumab kombinasyon tedavisi)

§ Yanıt: Doğrulanmış tam yanıt veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıt

Yaşlı popülasyon

Pembrolizumab monoterapisi alan daha genç hastalara kıyasla ≥ 75 yaşındaki hastalarda güvenlik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir. ≥ 75 yaşındaki hastalardan alınan sınırlı güvenlik verilerine dayanarak, kemoterapi ile birlikte uygulandığında pembrolizumab, ≥ 75 yaşındaki hastalarda daha genç hastalara kıyasla daha az tolere edilebilirlik göstermiştir. ≥ 75 yaşındaki hastalarda etkililik verileri için lütfen her endikasyonun ilgili bölümüne bakın.

Pediyatrik popülasyon

KEYNOTE-051’de, ileri evre melanoma veya PD-L1 pozitif ileri evre, nükseden veya dirençli solid tümörleri veya lenfoması olan 161 pediyatrik hastaya (9 aylık ila 12 yaşından küçük 62 çocuk ve 12 ila 17 yaş arası 99 adolesan) 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab uygulanmıştır. Tüm hastalar medyan 4 doz pembrolizumab (aralık 1-35 doz) alırken, 138 hasta (%85,7) 2 veya daha fazla doz pembrolizumab almıştır. Katılımcılar, primer tanıya göre 28 tümör tipinde dahil edilmiştir. Histolojik olarak en sık görülen tümör tipleri cHL (%13,7), glioblastoma multiforme (%9,3), nöroblastom (%6,2), osteosarkom (%6,2) ve melanoma (%5,6) idi. 161 hastanın 137’si solid tümörlü, 22’si cHL ve 2’si diğer lenfomalarla kaydedildi. Solid tümörleri ve diğer lenfomaları olan hastalarda ORR %5,8 iken, hiçbir hastada tam yanıt yoktu ve 8 hastada (%5,8) kısmi yanıt vardı. cHL popülasyonunda (n=22), 11 ila 17 yaş arasındaki hastalarda temel karakteristikler şunlardır: Medyan yaş 15, %64’ü erkek, %68’i beyaz, %77’sinde Lansky/Karnofsky ölçeği 90-100 ve %23’ünde 70-80. %86’sı daha önce iki veya daha fazla basamak tedavi almışken ve %64’ünde evre 3 veya daha yüksek hastalık izlenmekteydi. cHL’li bu pediyatrik hastalarda, BICR tarafından IWG 2007 kriterlerine göre değerlendirilen ORR %54,5 olurken, 1 hastada (%4,5) tam yanıt ve 11 hastada (%50) kısmi yanıt gözlenmiştir. Lugano 2014 kriterlerine göre değerlendirilen ORR ise %63,6 olmuş, 4 hastada (%18,2) tam, 10 hastada (%45,5) kısmi yanıt saptanmıştır. Ergen melanom hastalarında yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler çok sınırlıdır ve etkililiği belirlemek için yetişkin verilerinden ekstrapolasyon kullanılmıştır. KEYNOTE-051’de tedavi edilen ileri evre melanomlu 5 ergen katılımcı arasında hiçbir hastada tam veya kısmi yanıt yoktur ve 1 hastada hastalığın seyri stabildir.

Avrupa İlaç Ajansı, cHL tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda pembrolizumab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pembrolizumabın farmakokinetik özellikleri 2 haftada bir 1-10 mg/kg arasında, 3 haftada bir 2 - 10 mg/kg arasında değişen dozlar veya 3 haftada bir 200 mg alan metastatik veya rezeke edilemeyen melanoma, KHDAK veya karsinomlu 2.993 hastada çalışılmıştır.

Emilim:

Pembrolizumab intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım:

Sınırlı ekstrasvasküler dağılımla uyumlu olarak, kararlı durumda pembrolizumabın dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 6 L; varyasyon katsayısı (CV): %20). Bir antikordan bekleneceği gibi, pembrolizumab plazma proteinlerine spesifik biçimde bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Pembrolizumab spesifik olmayan yollarla katabolize edilir, metabolizma pembrolizumabın klirensine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon:

Pembrolizumabın klirensi ilk doza kıyasla (252 mL/gün [CV%: %37]) kararlı durumda maksimal değişikliğe ulaştıktan sonra yaklaşık %23 oranında daha düşüktür (geometrik ortalama, 195 mL/gün [CV%: %40]), zaman içinde klirenste gözlenen bu azalma klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir. Terminal yarı ömrün geometrik ortalama değeri (CV%) kararlı durumda 22 gündür (%32).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Zirve konsantrasyon (C_{maks}) veya zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen pembrolizumabın maruz kalımı etkililik açısından doz aralığında dozla orantılı şekilde artmıştır. 3 haftada bir uygulama rejimiyle tekrarlı dozlamadan sonra 16. haftada pembrolizumabın kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılmış ve sistemik birikim 2,1 kat olmuştur. Kararlı durumda medyan vadi konsantrasyonlar (C_{min}), 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda yaklaşık 22 mcg/mL ve 3 haftada bir 200 mg dozunda yaklaşık 29 mcg/mL bulunmuştur. 3 hafta boyunca kararlı durum konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi altındaki medyan alan, 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda 794 mcg gün/mL ve 3 haftada bir 200 mg dozunda 1,053 mcg gün/mL bulunmuştur.

cHL hastalarında her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab uygulamasını takiben, kararlı durumda gözlenen medyan C_{min} , aynı dozla tedavi edilen diğer tümör tiplerindekinden %40'a kadar daha yüksek olmuştur, ancak çukur konsantrasyonların aralığı benzer bulunmuştur. cHL ve diğer tümör tipleri arasında medyan C_{maks} 'ta kayda değer bir fark saptanmamıştır. cHL ve diğer tümör tiplerindeki mevcut güvenilirlik verilerine dayanarak, bu farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Özel Popülasyonlar

Çeşitli eş değişkenlerin pembrolizumabın farmakokinetikleri üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Bu faktörler pembrolizumabın klirensi üzerinde klinik yönden önemli hiçbir etkiye yol açmamıştır; yaş (aralık: 15-94 yaş), cinsiyet, ırk, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği ve tümör yükü. Vücut ağırlığı ve klirens arasındaki ilişki, maruziyetin yeterli ve benzer kontrolünü sağlamak için sabit dozu veya vücut ağırlığına dayalı dozlamayı desteklemektedir.

Pediyatrik hastalarda (> 3 ila 17 yaşı) her 3 haftada bir 2 mg / kg ağırlığa dayalı dozaj ile pembrolizumab maruziyeti, aynı dozdaki yetişkinlerinkine benzerdir.

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin pembrolizumabın klirensine etkisi, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığı popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klirensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin pembrolizumabın klirensine etkisi, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır) olan hastalar karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırılarak popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla karaciğer fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klirensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Pembrolizumabın güvenliliği makak maymunlarında yürütülen 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir; 1 aylık çalışmada maymunlara haftada bir kez 6, 40 veya 200 mg/kg intravenöz dozlar, 6 aylık çalışmada ise aynı dozlar iki haftada bir verilmiş ve dozajı 6 aylık tedavisiz dönem izlemiştir. Toksikolojik yönden anlamlı bulgular gözlenmemiş ve her iki çalışmada hiçbir advers etkinin gözlenmediği düzey (NOAEL) $\geq$ 200 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Bu doz insanlarda 10 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarıyla ulaşılan maruz kalımdan sırasıyla 19 kat ve 94 kat daha yüksek maruz kalımlara yol açmıştır. NOAEL dozuna maruz kalım ile insanlara uygulanan 200 mg dozunun ulaştığı maruz kalım arasında 74 kat fark vardır.

Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir. PD-1/PD-L1 yolağının gebelik döneminde fetusa toleransın sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalizasyonunun bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir.

Pembrolizumab ile hayvanlarda fertilité çalışmaları yürütülmemiştir. Maymunlarda 1 ay ve 6 ay süren tekrarlı dozlu toksikoloji çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde kayda değer etkiler saptanmamıştır, ancak bu çalışmalardaki hayvanların çoğu cinsel yönden olgun değildir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat-80
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen ürün dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 96 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 96 saatlik süre 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C - 8°C'de saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

KEYTRUDA 10 mL tip I renksiz cam flakon içerisinde 4 mL konsantre şeklinde sunulur, flakonda gri klorobutil tıpa ve alüminyum kapak ile birlikte lacivert renkte flip-off kapak mevcuttur, flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Her karton kutuda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyonun hazırlanması ve uygulanması

- Flakonu çalkalamayınız.
- KEYTRUDA flakonunun oda sıcaklığına (25°C veya daha düşük) ulaşmasını bekleyiniz.
- Seyreltmeden önce sıvı flakon 24 saate kadar süreyle buzdolabı dışında saklanabilir (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta).
- Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol edilmelidir. Konsantre, renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan bir çözeltidir. Partiküller gözlenirse flakonu atınız.
- Gereken hacimde (4 mL'ye (100 mg) kadar) konsantreyi çekiniz ve 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya 50 mg/mL (%5) glukoz içeren bir intravenöz torbasına aktararak son konsantrasyonu 1-10 mg/mL arasında değişen bir seyreltik solüsyon hazırlayınız. 4 mL konsantrenin çekilebilmesi için her flakonda fazladan 0,25 mL (flakon başına toplam miktar 4,25 mL) bulunur. Seyreltilen solüsyonu yavaşça alt-üst ederek karıştırınız.
- Mikrobiyolojik yönden ürün seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen solüsyon dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 96 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 96 saatlik süre 6

saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

- Seyreltilmiş çözeltide yarı saydam ila beyaz proteinasöz partiküller görülebilir. İnfüzyon çözeltisini steril, pirojenik olmayan, proteinlere düşük oranda bağlanan 0,2-5 mikrometrelik bir hat içi ya da ilave filtre kullanarak 30 dakika süreyle intravenöz yolla uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka tıbbi ürünleri aynı anda uygulamayınız.
- KEYTRUDA tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2016/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi:17.06.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ