

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYTRUDA 100 mg/4 ml İnfüzyonluk 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) antikordur (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

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

KEYTRUDA'nın, ECOG performans skoru 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, yassı hücreli olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde EGFR ve ALK mutasyonları bulunmayan, eş zamanlı immüsupresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, 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 performans skoru 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, EGFR ya da ALK mutasyonları bulunmayan ve eş zamanlı immüsupresif veya kortikosteroid tedavisi almayan metastatik yassı hücreli 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 performans skoru 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, eş zamanlı immünesupresif ve kortikosteroid tedavisi olmayan, metastatik yassı hücreli 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.

KEYTRUDA, ECOG performans skoru 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.

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.

KHDAK veya ürotelyal karsinoma hastalarında PD-L1 testi

KHDAK hastalarında geçerliliği gösterilmiş bir test kullanılarak PD-L1 tümör ekspresyonu testinin yapılması önerilir. PD-L1 ekspresyonu yüksek düzeyde olan KHDAK hastalarında pembrolizumab monoterapisine kıyasla kombine tedaviyle advers reaksiyon riski göz önüne alınmalı ve kombine tedavinin yarar/risk oranı bireysel hasta temelinde değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.1, 4.4, 4.8 ve 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi olarak önerilen KEYTRUDA dozu 3 haftada bir 200 mg veya 6 haftada bir 400 mg olup, 30 dakika süresince intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

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.

Uygulama şekli:

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

KEYTRUDA kemoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanacağı zaman önce KEYTRUDA uygulanmalıdır. Ayrıca birlikte uygulanan kemoterapi ajanlarının ürün bilgilerine de başvurunuz.

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

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

Tablo 1: KEYTRUDA için tavsiye edilen tedavi değişiklikleri

İmmün sistem ilişkili 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 - ≤ 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	Semptomatik hipofizit Derece ≥3 hiperglisemi (glukoz 250 mg/dL veya >13,9 mmol/L) veya ketoasidoz ile ilişkili Tip 1 diyabet Derece ≥3 hipertiroidizm	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, tedaviye ara verilmeksizin replasman tedavisiyle iyileştirilebilir.
Hepatit	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 ≥%50 artışlar	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Deri	Derece 3 veya şüpheli Stevens-	Advers reaksiyonlar Derece 0-

reaksiyonları	Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece 4 veya teşhisi konmuş SJS veya TEN	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Diğer immün sistem ilişkili 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: Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser 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 sistem ile ilişkili miyokardit geçiren hastalarda pembrolizumab tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Tablo 1'de aksi belirtilmediği sürece, KEYTRUDA tedavisi Derece 4 veya tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar için kalıcı olarak bırakılmalıdır.

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 bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

KEYTRUDA'nın güvenlilik ve etkililiği 18 yaşından küçük çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Metastatik KHDAK'lı 75 yaş ve üzeri hastalarda pembrolizumab ile kemoterapi kombinasyonuna ilişkin veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Oküler melanom:

Oküler melanomu olan hastalarda KEYTRUDA'nın güvenlilik ve etkililiğine dair sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1).

Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu skoru ≥ 2

ECOG performans durumu skoru ≥ 2 olan hastalar melanoma ve KHDAK klinik çalışmalarına alınmamıştır (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

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 sistem ilişkili advers reaksiyonlar

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

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlardan kuşulanıldığında, etiyojolojiyi 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 sistem ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda yürütülen klinik çalışmaların sınırlı verilerine dayanarak, diğer sistemik immün supresanların 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 Derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyon ve herhangi bir Derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyon toksisitesi durumunda pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan hastalarda pnömonit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömonit belirtileri 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); Derece 2 pnömonitte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 3, Derece 4 veya nüks eden Derece 2 pnömonitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili 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); Derece 2 veya Derece 3 kolitte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 4 ve tekrarlayan derece 3 kolitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Potansiyel gastrointestinal perforasyon riski göz önüne alınmalıdır.

İmmün sistem ilişkili 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. Derece 2 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 dayanarak pembrolizumaba ara verilmeli veya pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili 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 dayanarak Derece 2 nefritte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 3 veya Derece 4 nefritte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

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

İmmün sistem ilişkili 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 semptomları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Adrenal yetmezlik tedavisi için kortikosteroidler ve diğer hormon replasman tedavisi klinik yönden endike olan şekilde uygulanmalıdır. Derece 2 adrenal yetmezlikte veya hipofizitte olay hormon replasmanı ile kontrol altına alınıncaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Derece 3 veya Derece 4 adrenal yetmezlikte veya semptomatik hipofizitte pembrolizumaba ara verilmeli veya

durdurulmalıdır. Pembrolizumaba devam edilmesi (gerekirse), kortikosteroid azaltımından sonra 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 Derece 3 hiperglisemi 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 yassı hücreli baş ve boyun karsinomlu 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 belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm; tedaviye ara verilmeden ve kortikosteroidler uygulanmadan replasman tedavisiyle yönetilebilir. Hipertiroidizm; semptomatik tedaviyle yönetilebilir.

Derece 3 veya daha yüksek dereceli hipertiroidizmde durum Derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Derece 3 veya Derece 4 hipertiroidizmi Derece 2 veya daha düşük derecelere gerileyen hastalarda, pembrolizumaba devam edilmesi (gerekirse), kortikosteroid azaltımından sonra düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Uygun hormon replasmanını sağlamak için tiroid fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

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

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

Advers reaksiyonun şiddetine ve tipine bağlı olarak, Derece 2 veya Derece 3 olaylar için pembrolizumab durdurulmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Advers reaksiyon Derece 1 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 Derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda ve herhangi bir Derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda pembrolizumab tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Derece 3 veya 4 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 veno-tıkaçıcı 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 ölümcül graft versus host hastalığı (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 yararını muhtemel GVHD riskiyle karşılaştırınız.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda hipersensivite ve anafilaksiyi de içeren, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Derece 3 veya 4 infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Derece 1 veya 2 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.

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 katkılarına yansımaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı pembrolizumab monoterapisi ile doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Hekimler, tümörleri PD-L1 eksprese eden, küçük hücreli dışı akciğer kanseri 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).

Klinik çalışmalara alınmayan hastalar

Aşağıdaki durumları olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: aktif Merkezi Sinir Sistemi (MSS) metastazları; ECOG PS (performans durumu) ≥ 2 (ürotelyal karsinom hariç); HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu; aktif sistemik otoimmün hastalığı; interstisyel akciğer hastalığı; daha önceden geçirilmiş, sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren pnömonit; başka bir monoklonal antikora karşı şiddetli aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar; immün supresif tedavi alan hastalar ve ipilimumab tedavisi sırasında şiddetli immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar yaşamış hastalar (12 haftadan daha uzun süreyle kortikosteroid tedavisi (> 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) gerektiren herhangi bir Derece 3 veya Derece 4 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 $> 1,5$ x ÜNL) veya karaciğer anormallikleri (bilirubin $> 1,5$ x ÜNL, ALT, AST $> 2,5$ x ÜNL, karaciğer metastazları yokluğunda) olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır; bu nedenle, şiddetli böbrek bozukluğu ve orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu 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 Kılavuzlarına aşina olmalıdır. Reçeteleyen hekimin, hasta ile KEYTRUDA tedavisinin risklerini tartışmaları gerekmektedir. Hastaya her reçete ile Hasta Uyarı Kartı sağlanacaktır.

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

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-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Pembrolizumaba başlamadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immün supresanların kullanımından kaçınılmalıdır çünkü bunların pembrolizumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile etkileşim potansiyeli mevcuttur. Ancak pembrolizumaba başladıktan sonra, immün sistem ilişkili advers reaksiyonları tedavi etmek için, sistemik kortikosteroidler veya diğer immün supresanlar 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 kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pembrolizumabın kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir; ancak farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalleşmesinin 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. Kadının klinik durumu pembrolizumab tedavisini mutlaka gerektirmedikçe pembrolizumab 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 kaydedeğer 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).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pembrolizumab en sık olarak immün sistem ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun ilaç tedavisi başlandıktan sonra veya pembrolizumabın bırakılmasından sonra ortadan kalkmıştır (bkz. aşağıda “Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı”). 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 ileri evre melanomalı, rezeke edilmiş Evre III melanomalı (adjuvan tedavi), KHDAK’li, klasik Hodgkin Lenfoma’lı, ürotelyal karsinomlu veya yassı hücreli baş ve boyun karsinomlu, kolorektal kanserli, endometriyal, mide, ince bağırsak, safra yolları, pankreas kanserli veya adjuvan tedavi alan börek hücreli kanserli 7.148 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 7,9 aydı (aralık: 1 gün - 39 ay) ve pembrolizumab ile görülen en sık advers reaksiyonlar yorgunluk (%31), bulantı (%21), diyare (%22) dir. Monoterapi için bildirilen advers reaksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya 2 şiddetindedir. En ciddi advers reaksiyonlar immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4). Adjuvan dönemde (n=1.480) pembrolizumab monoterapisi ile görülen bağışıklıkla ilgili advers reaksiyonların insidansı tüm Dereceler için %36,1 ve Derece 3-5 için %8.9 iken metastatik dönemde (n=5.375) tüm Dereceler için %24,2 ve Derece 3-5 için %6.4 idi. Adjuvan uygulamasında bağışıklıkla ilgili hiçbir yeni advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Kombinasyon halindeki Pembrolizumab ile kemoterapi (bkz. bölüm 4.2)

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

Kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanan pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda 3 haftada bir 200 mg, 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab alan KHDAK’li, yassı hücreli baş ve boyun karsinomlu, özofagus karsinomlu veya Üçlü negatif meme kanserli 2033 hastada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda en sık advers reaksiyonlar anemi (%52), bulantı (%52), yorgunluk (%37), kabızlık (%34), nütropeni (%33), ishal (%32), iştah azalması (%30) ve kusma (%28) idi. KHDAK’lı hastalarda derece 3-5 advers reaksiyonların insidansı pembrolizumab kombinasyon tedavisiyle %67 ve tek başına kemoterapiyle %66 idi, ayrıca yassı hücreli baş ve boyun karsinomlu hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %85 ve kemoterapi artı setuksimab için %84 ve özofagus karsinomu olan hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %86 ve tek başına kemoterapi için %83 ve üçlü negatif meme kanserli hastalarda pembrolizumab kombinasyonu için %78 idi ve tek başına kemoterapi için %74’dü.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda KHDAK veya BBSHK'li 3 haftada bir 200 mg, 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab alan 2,033 hastada değerlendirilmiştir. Aşağıda yer alan ve Tablo 2'de gösterilen sıklıklar araştırmacının nedensellik değerlendirmesinden bağımsız olarak raporlanan tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır. Bu hasta popülasyonunda en sık advers reaksiyonlar anemi (%52), bulantı (%52), yorgunluk (%37), konstipasyon (%34), diyare (%32), nötropeni (%33), iştah azalması (%30) ve kusmadır (%28). KHDAK'li hastalarda Derece 3-5 advers reaksiyon insidansı pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %67 ve tek başına kemoterapi için %66 idi ve BBSHK'li hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %85 ve kemoterapi artı setuksimab için %84 ve özofagus karsinomu olan hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %86 ve tek başına kemoterapi için %83 idi ve TNBC'li hastalarda pembrolizumab kombinasyon tedavisi için %78 ve tek başına kemoterapi için %74 idi.

Advers reaksiyonların özetinin tablolaştırılmış listesi

Klinik çalışmalarda pembrolizumab monoterapisiyle veya kemoterapiyle 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

	Monoterapi	Kemoterapiyle kombinasyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok yaygın		Pnömoni
Yaygın	Pnömoni	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi	Nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni
Yaygın	Trombositopeni, nötropeni, lenfopeni	Febril nötropeni, lenfopeni
Yaygın olmayan	lökopeni, eozinofili	Eozinofili
Seyrek	İmmün trombositopeni, hemolitik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, hemofagositik lenfositosis	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a
Yaygın olmayan	Sarkoidoz	
Bilinmiyor	Solid organ transplantasyonu reddi	
Endokrin hastalıklar		
Çok yaygın	Hipotiroidizm ^b	Hipotiroidizm
Yaygın	Hipertiroidizm	Hipertiroidizm ^c

Yaygın olmayan	Adrenal yetersizlik ^f , hipofizit ^d , tiroidit ^e	Adrenal yetersizlik ^f , hipofizit ^d , tiroidit ^e
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	İştah azalması	Hipokalemi, iştah azalması
Yaygın	Hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi	Hiponatremi, hipokalsemi
Yaygın olmayan	Tip 1 diabetes mellitus ^g	Tip 1 diabetes mellitus
Psikiyatrik hastalıklar		
Çok yaygın		Uykusuzluk
Yaygın	Uykusuzluk	
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı	Baş dönmesi, periferik nöropati, baş ağrısı
Yaygın	Baş dönmesi, periferik nöropati, letarji, tat alma duyumunda bozulma	Letarji, tat alma duyumunda bozulma
Yaygın olmayan	Epilepsi	Epilepsi
Seyrek	Guillain-Barré sendromu ⁱ , miyastenik sendrom ^h , miyelit ^k , menenjit (aseptik) ^l , ensefalit ^j	Ensefalit ^h , Guillain-Barré sendromu ⁱ
Göz hastalıkları		
Yaygın	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu
Yaygın olmayan	Uveit ^m	
Seyrek	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu	Uveit ^m
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın	Kardiyak aritmi [†] (atriyal fibrilasyon dahil)	Kardiyak aritmi [†] (atriyal fibrilasyon dahil)
Yaygın olmayan	Miyokardit, Perikardiyal efüzyon, perikardit	Miyokardit ⁿ , Perikardiyal efüzyon, perikardit
Vasküler hastalıklar		
Yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon
Yaygın olmayan		Vaskulit ^o
Seyrek	Vaskulit ^o	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastin hastalıkları		
Çok yaygın	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük
Yaygın	Pnömonit ^p	Pnömonit ^p
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Diyare, abdominal ağrı ^q , bulantı, kusma, konstipasyon,	Diyare, bulantı, kusma, konstipasyon, abdominal ağrı ^q
Yaygın	Kolit ^r , ağız kuruluğu	Kolit ^k , ağız kuruluğu, Gastrit
Yaygın olmayan	Pankreatit ^s , Gastrit, gastrointestinal ülserasyon ^t	Pankreatit ^s , gastrointestinal ülserasyon ^t
Seyrek	İnce bağırsak perforasyonu	
Hepato-bilier hastalıkları		
Yaygın		Hepatit ^u
Yaygın olmayan	Hepatit ^l	
Seyrek	Sklerozan Kolanjit	Sklerozan Kolanjit
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Döküntü ^v , kaşıntı ^w	Döküntü ^v , saç dökülmesi, kaşıntı ^w
Yaygın	Şiddetli deri reaksiyonları ^x , eritem, dermatit, vitiligo ^y , deride kuruluk, alopesi, egzama, akneiform dermatit	Şiddetli deri reaksiyonları ^x , eritem, dermatit, deride kuruluk
Yaygın olmayan	Psoriyazis, Likenoid keratoz ^z , papül, saç renginde değişiklikler	Psoriyazis, vitiligo ^y , likenoid keratoz ^z , egzama, akneiform

		dermatit
Seyrek	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Eritema nodozum	Eritema nodozum, papül, saç renginde değişiklikler
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı ^{aa} , artralji	Kas-iskelet ağrısı ^{bb} , artralji
Yaygın	Miyozit ^{bb} , ekstremitte ağrısı, artrit ^{cc}	Miyozit ^{bb} , ekstremitte ağrısı, artrit ^{cc}
Yaygın olmayan	Tenosinovit ^{dd}	Tenosinovit ^{dd}
Seyrek	Sjogren's sendromu	Sjogren's sendromu
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Yaygın		Akut böbrek hasarı
Yaygın olmayan	Nefrit ^{ee}	Nefrit ^{ee}
Seyrek	Bulaşıcı olmayan sistit	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		
Çok yaygın	Yorgunluk, asteni, ödem ^{ff} , ateş	Yorgunluk, asteni, ödem ^{ff} , ateş
Yaygın	Gribe benzer hastalık, üşüme	Gribe benzer hastalık, üşüme
Tetkikler		
Çok yaygın		Alanin aminotransferaz artışı, Aspartat aminotransferaz artışı, kanda kreatinin artışı
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hiperkalsemi, kanda alkalin fosfataz artışı, kanda kreatinin artışı, kanda bilirubin artışı	Kanda bilirubin artışı, hiperkalsemi, kanda alkalin fosfataz artışı
Yaygın olmayan	Amilaz artışı	Amilaz artışı

*Tablo 2'de sunulan advers reaksiyon sıklıkları tek başına pembrolizumaba tamamen atfedilemez ve alta 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.

a. infüzyona bağlı reaksiyon (ilaç aşırı duyarlılığı, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık ve sitokin salınım sendromu)

b. hipotiroidizm (miksoödem)

c. hipertiroidizm (Basedow hastalığı)

d.) tiroidit (otoimmün tiroidit ve tiroid bozukluğu)

e.) tiroidit (otoimmün tiroidit, tiroid bozukluğu ve akut tiroidit)

f. adrenal yetmezlik (Addison hastalığı, adrenokortikal yetmezlik akut, sekonder adrenokortikal yetmezlik)

g. tip 1 diabetes mellitus (diyabetik ketoasidoz)

h. Miyastenik sendrom (alevlenme dahil miyastenia gravis)

i. Guillain-Barré sendromu (aksonal nöropati ve demiyelinizan polinöropati)

j. miyelit (transvers miyelit dahil ensefalit (otoimmün ensefalit, infektif olmayan ensefalit))

k. Miyelit (transvers miyelit)

l. aseptik menenjit (menenjit, enfektif olmayan menenjit)

m. üveit (koryoretinit, iritis ve iridosiklit)

n. miyokardit (otoimmün miyokardit)

o. Vaskülit (merkezi sinir sistemi vaskülit, aortit, dev hücreli arterit)

p. pnömonit (interstiyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, immün aracılı pnömoni)

q. karın ağrısı (karın rahatsızlığı, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı)

r. kolit (kolit mikroskobik, enterokolit, hemorajik enterokolit, otoimmün kolit ve immün aracılı enterokolit)

s. pankreatit (otoimmün pankreatit ve akut pankreatit)

t. gastrointestinal ülserasyon (mide ülseri ve duodenum ülseri)

u. hepatit (otoimmün hepatit, immün aracılı hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve akut hepatit)

v. döküntü (eritematöz döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler döküntü ve genital döküntü)

- w. Döküntü (eritemli döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, makülo papüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler ve genital döküntü)
- x. şiddetli cilt reaksiyonları (dermatit büllöz, eksofoliyatif jeneralize dermatit, eksofoliyatif döküntü, pemfigus ve Aşağıdakilerden derece>3 olan akut ateşli nötrofilik dermatoz, kontüzyon, dekübit ülseri, eksofoliyatif dermatit, Psöriaziform dermatit ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, sarılık, liken planus, oral liken planus, pemfigoid, Kaşıntı, genital kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, makülo-papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, cilt lezyonu, cilt nekrozu ve toksik cilt döküntüsü)
- y. vitiligo (cilt depigmentasyonu, cilt hipopigmentasyonu ve göz kapağı hipopigmentasyonu)
- z. likenoid keratoz (likan planus ve liken sklerozus)
- aa. kas-iskelet ağrısı (kas-iskelet rahatsızlığı, sırt ağrısı, kas-iskelet sistemi sertliği, kas-iskelet göğüs ağrısı ve tortikolis)
- bb. miyozit (miyalji, miyopati, nekrotizan miyozit, polimiyalji romatika ve rabdomiyoliz)
- cc. artrit (eklem şişmesi, poliartrit ve eklem efüzyonu)
- dd. tenosinovit (tendonit, sinovit ve tendon ağrısı)
- ee. nefrit (otoimmün nefrit, tubulointerstisyel nefrit ve böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği akut veya Nefrit bulgusu ile akut böbrek hasarı, nefrotik sendrom, glomerülonefrit ve membranöz glomerülonefrit)
- ff. ödem (periferik ödem, genelize ödem, aşırı sıvı yüklenmesi, sıvı tutulması, göz kapağı ödemi ve dudak ödemi, yüz ödemi, lokalize ödem ve periorbital ödem)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan 286 hastada (%4,6) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 128 (%2,1), 73 (%1,2), 17 (% 0,3) ve 9 (% 0,1) hastada görülen Derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. Pnömonit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,5 aydır (aralık: 2 gün – 26,7 ay). Medyan süre 2 aydır (aralık: 1 gün – 33+ ay). Daha önce göğüs bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalarda (% 8,2), daha önce göğüs bölgesine radyasyon almamış hastalara (% 4,2) göre pnömonit daha sık görülmüştür. Pnömonit 117 (% 1,9) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. 4'ü sekelli olmak üzere 166 hastada pnömoni tamamen iyileşmiştir.

KHDAK hastalarında 160 hastada (%5,7) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 62 (%2,2), 47 (%1,7), 14 (%0,5) ve 10 (%0,4) hastada görülen Derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. KHDAK hastalarında daha önce göğüs bölgesine radyasyon uygulanan hastaların %8,9'unda pnömonit görülmüştür. KHL hastalarında pnömonit insidansı (tüm Dereceler), KEYNOTE-087 (n=210) ve KEYNOTE-204'te (n=148) KHL hastaları için sırasıyla %5,2 ile %10,8 arasında değişmiştir.

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan 121 hastada (%2) kolit görülmüştür, bunlara sırasıyla 35 (%0,6), 67 (%1,1) ve 5 (%0,1) hastada görülen Derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Kolit gelişimine kadar geçen medyan süre 4,7 aydır (aralık: 7 gün – 24,3 ay). Medyan süre 1 aydır (aralık: 1 gün – 12,4 ay). Kolit 34 (%0,5) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Kolit 2 hastada sekelli olmak üzere 99 hastada tamamen iyileşmiştir. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen KRK'li hastalarda (n = 153) kolit insidansı, %2 Derece 3 ve %1,3 Derece 4 ile %6,5'tir (tüm Dereceler).

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan 61 hastada (%1) hepatit görülmüştür; bunlara sırasıyla 8 (%0,1), 41 (%0,7) ve 8 (%0,1) hastadaki Derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Hepatit gelişimine kadar geçen medyan süre 3,8 aydır (aralık: 8 gün – 26,3 ay). Medyan süre 1,1 aydır (aralık: 1 gün – 20,9+ ay). Hepatit 24 (%0,4) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hepatit 46 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan 25 hastada (%0,4) nefrit görülmüştür; bunlara sırasıyla 5 (%0,1), 15 (%0,2) ve 2 (< %0,1) Derece 2,3 veya 4 vakalar dahildir. Nefrit gelişimine kadar geçen medyan süre 5,1 aydır (aralık: 12 gün – 21,4 ay). Medyan süre 3,3 aydır (aralık: 6 gün – 19,6 ay). Nefrit 10 hastada (%0,2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Nefrit 4 hastada sekelli olmak üzere 15 hastada tamamen iyileşmiştir. Pemtrekset ve platin kemoterapisi ile kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen skuamöz olmayan KHDAK hastalarında (n = 488), nefrit insidansı %0.8 Derece 3 ve %0.4 Derece 4 ile tüm derecelerde %1.4'tür.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab alan 52 (%0,8) hastada adrenal yetmezlik görülmüştür; bunlara sırasıyla 23 (%0,4), 21 (%0,3) ve 4 (%0,1) hastada görülen Derece 2, 3 veya 4 vakalar dahildir. Adrenal yetmezlik başlangıcına kadar geçen medyan süre 5,5 aydır (aralık 1 gün - 23,7 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık 3 gün- 32.4+ ay). Adrenal yetmezlik 5 (%0,1) hastada pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Adrenal yetmezlik 5 hastada sekelli olmak üzere 18 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 38 hastada (%0,6) hipofizit görülmüştür; bunlara 15 hastadaki (%0,2), 19 hastadaki (%0,3) ve 1 hastadaki (<%0,1) Derece 2,3 veya 4 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 – 30,4+ ay). Hipofizit 9 hastada (%0,1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipofizit 8 hastada sekelli olmak üzere 17 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 261 hastada (%4,2) hipertiroidizm görülmüştür; bunlara 64 hastadaki (%1) ve 7 hastadaki (%0,1) Derece 2 veya 3 vakalar dahildir. Hipertiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 1,4 aydır (aralık: 1 gün – 23,2 ay). Medyan süre 1,8 aydır (aralık: 4 gün – 27,6+ ay). Hipertiroidizm 3 hastada (<%0,1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipertiroidizm 5 hastada sekelli olmak üzere 207 hastada (%79,3) tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 699 hastada (%11,3) hipotiroidizm görülmüştür; bunlara sırasıyla 510 hastadaki (%8,2) ve 7 hastadaki (%0,1) Derece 2 veya 3 vakalar dahildir. Hipotiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 3,4 aydır (aralık: 1 gün – 25,9 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık: 2 gün – 53,9+ ay). İki hasta (<%0,1) hipotiroidizm nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Hipotiroidizm 14 hastada sekelli olmak üzere 171 hastada (%24,5) tamamen iyileşmiştir. kHL hastalarında (n=389) hipotiroidizm insidansı %17 idi, bunların tümü Derece 1 veya 2 idi. Monoterapi olarak pembrolizumab ile tedavi edilen BBSHK hastalarında (n=909), hipotiroidizm insidansı % 0,3 Derece 3 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 Derece 1 veya 2 idi.

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan 102 hastada (%1,6) immün sistem ilişkili ciddi deri reaksiyonları görülmüştür; bunlara 11 (%0,2), 77 (%1,2) ve 1 (<%0,1%) hastadaki Derece 2,3 veya 5 vakalar dahildir. Ciddi deri reaksiyonlarının gelişimine kadar geçen medyan süre 3,5 aydır (aralık: 3 gün – 25,5 ay). Medyan süre 1,9 aydır (aralık: 1 gün – 33+ ay). 13 hasta (%0,2) ciddi deri reaksiyonları nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Ciddi deri reaksiyonları 1 hastada sekelli olmak üzere 71 hastada tamamen iyileşmiştir.

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

kHL'de allojenik HKHN'nin komplikasyonları

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

Pembrolizumab ile tedaviden sonra allojenik HKHN'ye ilerleyen KEYNOTE-087'deki 32 hastadan 16 hasta akut GVHD bildirmiştir ve 7 hasta kronik GVHD rapor etmiştir, bunların ikisi ölümcüldür. Hiçbir hasta Hepatik VOH yaşamamıştır. Hiçbir hasta nakil sonrası engraftment sendromu yaşamamıştır.

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

Laboratuvar anormallikleri

Pembrolizumab monoterapisiyle tedavi edilen hastalarda başlangıçtan sonra bir Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyledi: Lenfositlerde azalma için %9,9, sodyum azalmasında %7,9, hemoglobinin azalmasında %6,2, glukoz artışında %5,5, fosfat azalmasında %5,4, AST artışında %3,2, ALT artışında %3,3, alkalın fosfataz artışında %2,7, Potasyum azalmasında %2,4, potasyum artışında %2,1, nötrofil azalmasında %2,0, trombosit azalmasında %1,9, kalsiyum artışında %1,9, bilirubin artışında %1,8, albümin azalmasında %1,5, kalsiyum azalmasında kreatinin artışında %1,4, glukoz azalmasında %1,0, lökositlerin azalmasında %0,9, magnezyum artışında %0,8, hemoglobinin artışında %0,5, sodyum artışında %0,5 ve magnezyum azalması için %0,2'dir.

Kemoterapiyle kombinasyon halinde pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıçtan sonra bir Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine sapma gösteren hastaların oranı şöyledi: nötrofillerde azalma için %37,7, lenfositlerde azalma için %25,8, lökositlerde azalma için %25,2, Hemoglobinde azalma için %20,3, trombositte azalma için %13,3, sodyum azalması için %11,3, fosfat azalması için %8,9, potasyum azalması için %7,2, glukoz artışı için %6,7, ALT artışı için %5,8, AST artışı için %5,4, kalsiyum azalması için %3,6, potasyum artışı için %3,4, albümin azalması için %2,8, kreatinin artışı için %2,7, alkalın fosfataz artışı için %2,3, bilirubin artışı için %1,9, kalsiyum artışı için %1,7, glukoz azalması için %1,0, sodyum artışı için %0,6 ve hemoglobinin artışı için %0,1.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda üç haftada bir 2 mg/kg, üç haftada bir 200 mg veya iki haftada ya da üç haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab ile tedavi edilen değerlendirilebilir nitelikteki 2034 hasta arasından, 9 hastada (% 0,4) pembrolizumab'a karşı nötralize edici antikorlar da olan, 36 (%1,8) hastada tedavi döneminde pembrolizumaba karşı antikorlar için yapılan test 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, ilerlemiş melanom, lenfoma veya PD-L1 pozitif ilerlemiş, nüks veya dirençli solid tümörleri olan 161 pediyatrik hastada her 3 haftada bir 2 mg/kg canlı ağırlıkta 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 Derece 1 veya 2 şiddetindeydi. Yetmiş altı (%47.2) hastada 1 veya daha fazla Derece 3 ila 5 advers reaksiyon vardı ve bunların 5'inde (%3.1) ölümle sonuçlanan 1 veya daha fazla advers reaksiyon vardı. Sıklıklar, araştırmacının nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarına dayanmaktadır.

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 antikorlar
ATC kodu: L01XC18

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 monoklonal antikordur. 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 güvenlilik

Melonama veya önceden tedavisi 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 güvenlilik 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 değerlendirilmesi 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.

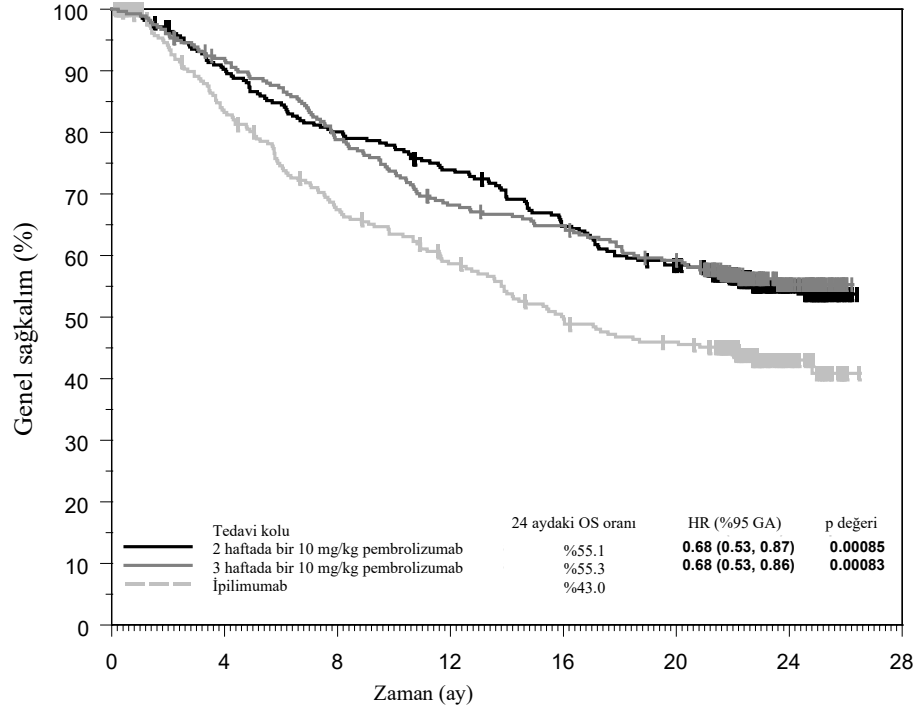
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

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

§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.

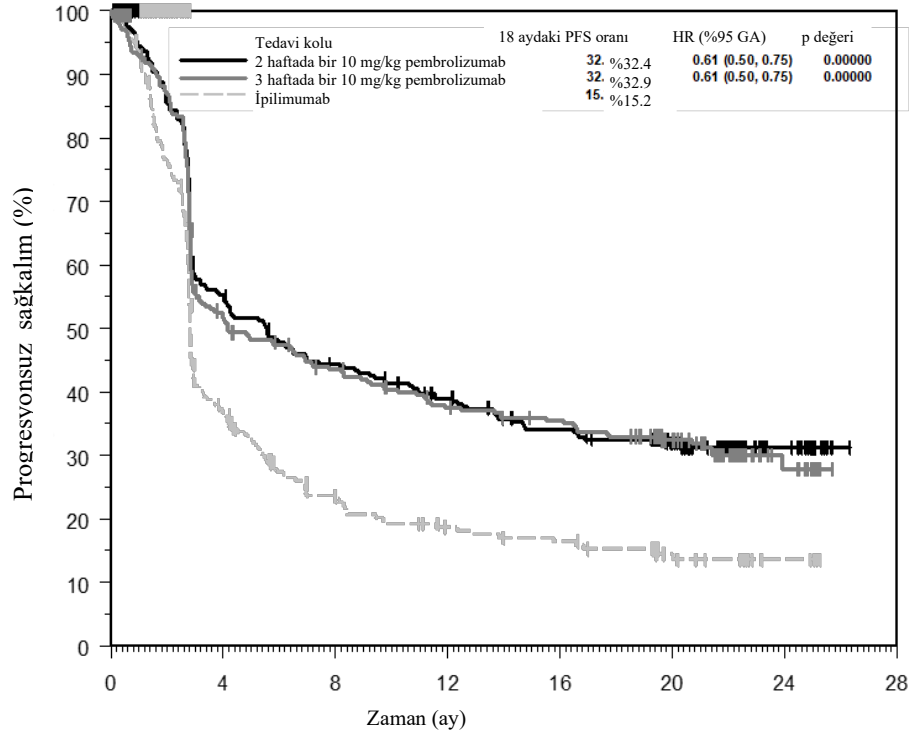
NA = mevcut değil

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



Risk altındaki sayı	0	4	8	12	16	20	24	28
2 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	279	249	221	202	176	156	44	0
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	277	251	215	184	174	156	43	0
İpilimumab	278	213	170	145	122	110	28	0

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



Risk altındaki sayı								
2 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	279	148	116	98	82	52	16	0
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	277	136	111	91	84	60	13	0
İpilimumab	278	88	48	34	29	16	5	0

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 immün supresif tedavi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır; diğer dışlama kriterleri, kortikosteroid tedavisi gerektiren herhangi bir Derece 4 toksisite veya 12 haftadan daha uzun süre kortikosteroid tedavisi gerektiren (günde 10 mg’dan fazla prednizon ya da eşdeğeri) Derece 3 toksisite şeklinde tanımlanan, ipilimumab tedavisiyle ilişkili şiddetli veya yaşamı tehdit eden immün sistem ilişkili advers reaksiyon öyküsü; önceki ipilimumab tedavisinden sonra devam eden \geq Derece 2 advers reaksiyonlar; diğer monoklonal antikörelere geçmişte şiddetli aşırı duyarlılık; pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı öyküsü; HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu ve ECOG Performans Durumu \geq 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.

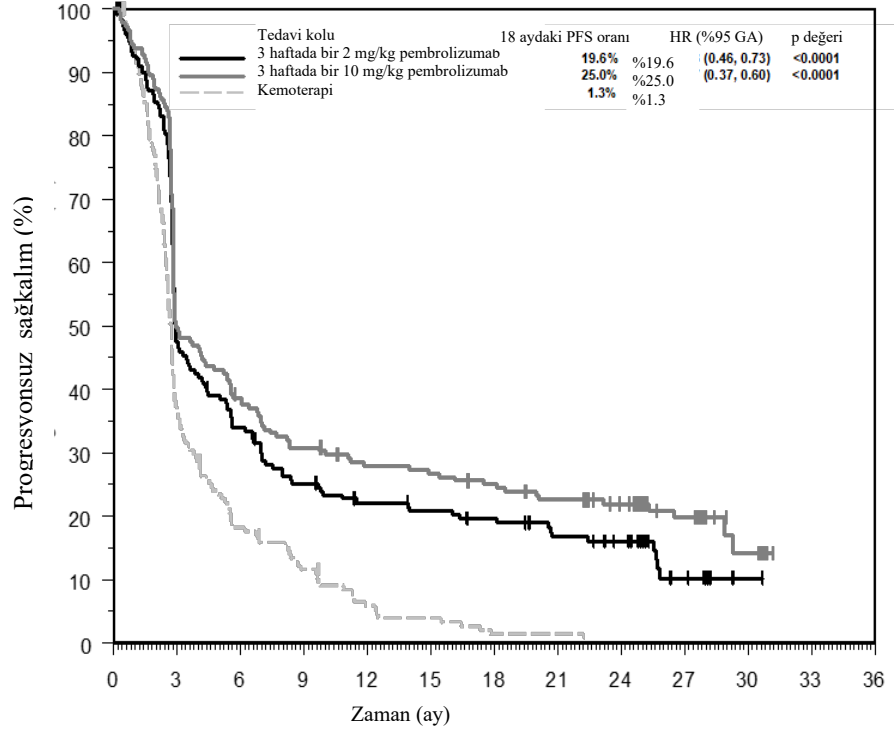
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ Çoklu ayarlama sonrası istatistiksel olarak anlamlı değildir.

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

¶ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır.

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



Risk altındaki sayı	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab	80	59	36	29	19	1	0						
3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab	81	69	48	42	30	5	0						
Kemoterapi	79	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Daha önce ipilimumab almamış ve önceden ipilimumab alan melanomalı hastalarda açık etiketli çalışma

İlerlemiş melanomalı hastalarda pembrolizumabın güvenliliği ve etkinliği 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 geçirme ile 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, mevcut değil)	28,0 (14, 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 geçirme ile 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.

KHDAK

KEYNOTE-024: Tedavi deneyimi olmayan 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) sahiptir. Hastalar 3 haftada bir 200 mg

pembrolizumab (n=154) veya araştırmacının seçtiği platin içeren kemoterapi (n=151; pemetreksed+karboplatin, pemetreksed+sisplatin, gemitabin+sisplatin, gemitabin+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize edilmiştir (1:1).Yassı hücreli 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, immün supresyon 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 doğrulan hastalık progresyonu yaşayan hastaların diğer kola geçerek pembrolizumab almaları mümkündür.

KEYNOTE-024 çalışmasındaki 305 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: 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 non-skuamöz (%82); M1 (%99) ve beyin metastazlarını (%9) içermiştir.

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen PFS'ydi. İkincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve ORR'ydi (RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir). Tablo 10 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 10: KEYNOTE-024'ün Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	116 (%77)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-değerı†	<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-değerı†	0,002	
Medyan (ay) (%95 GA)	30 (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

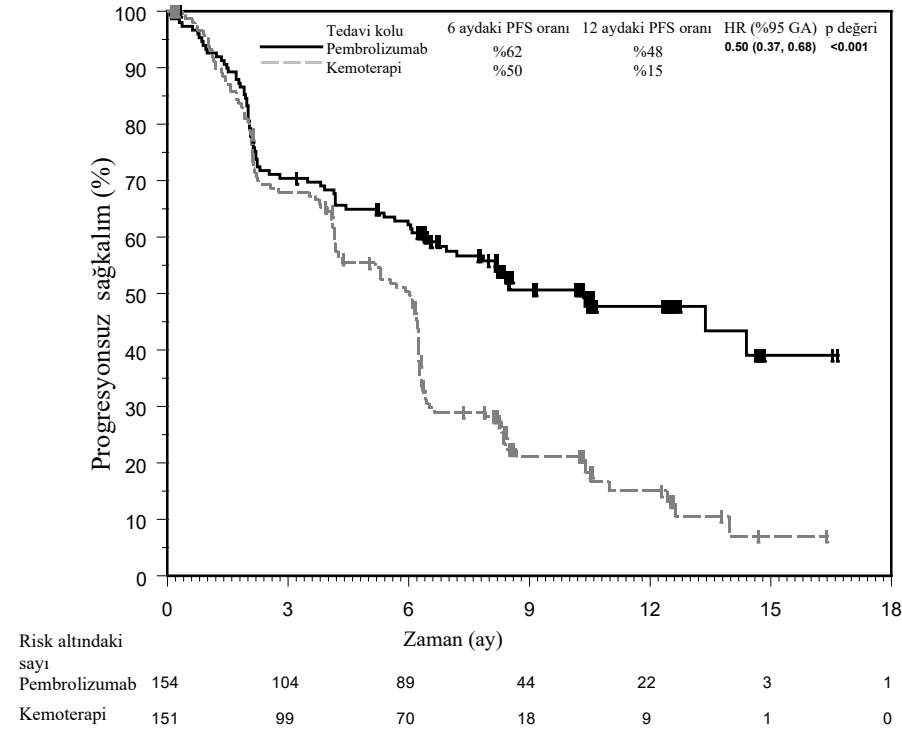
‡ En iyi genel yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır

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

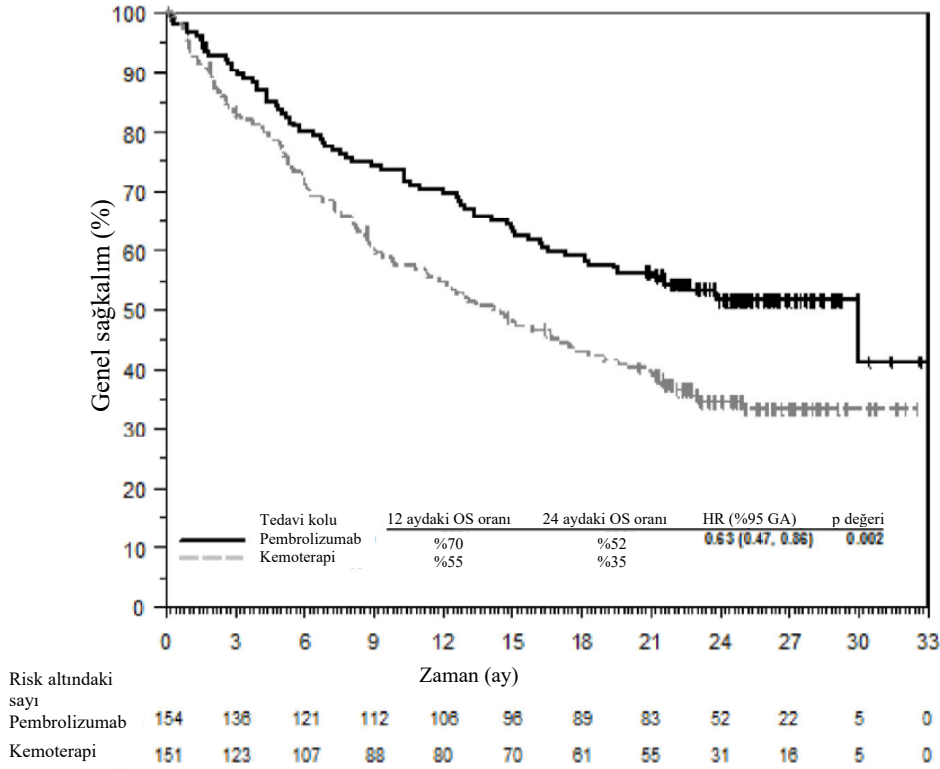
¶ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtla sahip olan 16 hastayı içerir

NA = mevcut değil

Şekil 5: KEYNOTE-024'de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)



Şekil 6: KEYNOTE-024’de 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 pharmDx™ Kitine göre >%1 TPS ile PD-L1 ekspresyonuna sahip olması dışında KEYNOTE-024'ünkine benzerdi. Hastalar, her 3 haftada bir 200 mg pembrolizumab (n=637) veya araştırmacının tercih ettiği platin içeren kemoterapi (n=637; pemetrekset+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 pharmDx™ Kitine göre TPS ≥ %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 skuamsız (%63); evre IIIA (%0.8); evre IIIB (%9); evre IV (%90); ve tedavi edilen beyin metastazları (%6).

Birincil etkinlik sonuç ölçüsü OS idi. İkincil etkinlik 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 CI 0.71, 0.93) ve tümörleri PD eksprese eden hastalarda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. -L1 TPS \geq %50, kemoterapiye kıyasla pembrolizumab monoterapisine randomize edilmiştir. Tablo 11, 15.4 aylık medyan takipte gerçekleştirilen son analizde TPS > %50 popülasyonu için temel etkinlik ölçümlerini özetlemektedir. Son analize dayalı olarak TPS \geq %50 popülasyonu için OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 6'da gösterilmektedir.

Tablo 11: KEYNOTE-042'de etkinlik sonuçları (PD-L1 TPS > %50)

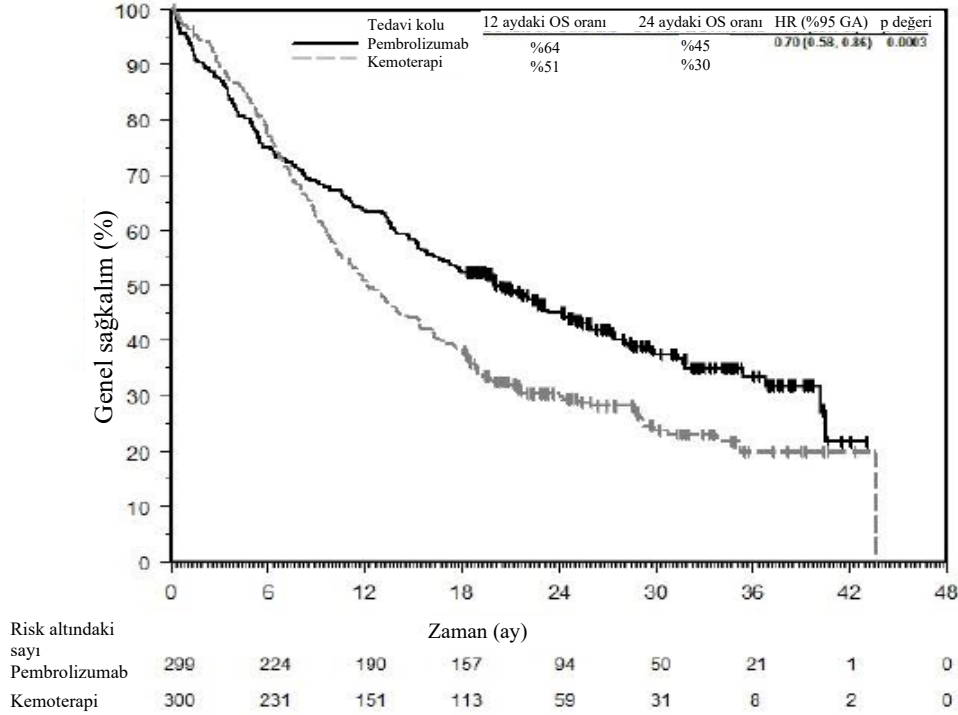
Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	180 (%60)	220 (%73)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,70 (0,58, 0,86)	
p-değeri [†]	0,003	
Medyan (ay) (%95 GA)	20,0 (15,9 24,2)	12,2 (10,4 14,6)
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	238(%80)	250 (%83)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0,84 (0,70, 1,01)	
Medyan (ay) (%95 GA)	30 6,5 (5,9 8,5)	14,2 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 > 18ay 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 7: KEYNOTE-042'de tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu TPS ≥ %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 yassı hücreli olmayan KHDAK 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 yassı hücreli olmayan KHDAK, metastatik KHDAK 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, immün supresyon 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 grdgn düşünmesi halinde pembrolizumab uygulamasına krlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeye (BICR) RECIST 1.1 kullanılarak tanımlanan hastalık progresyonundan sonra veya pemetreksed kesildikten sonra devam edilmesine izin verilmiştir. 24 aylık tedaviyi tamamlayan veya tam yanıtta ulaşan 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 doğrulanmiş 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 etkinlik sonuç ltleri OS ve PFS idi (BICR tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirildiği gibi).

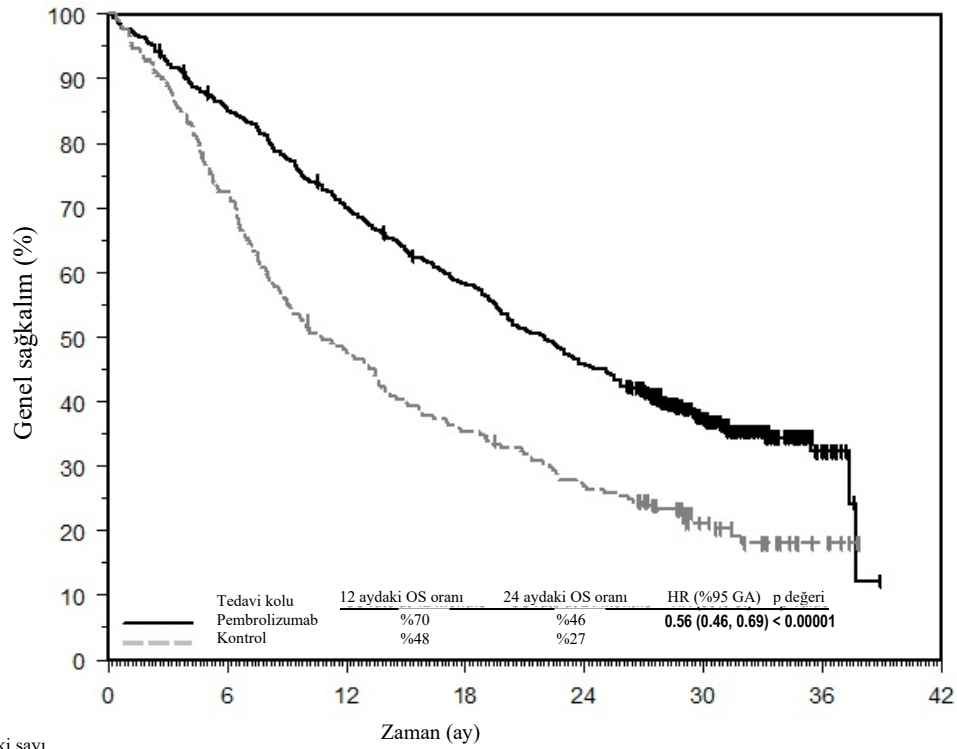
İkincil etkililik sonuç ltleri, RECIST 1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirildiği üzere ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 12, temel etkinlik ölçümlerini özetlemektedir ve şekil 8 ve 9, medyan # 18.8 aylık takip ile nihai analize dayalı olarak OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini göstermektedir.

Tablo 12: KEYNOTE-189'nın 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

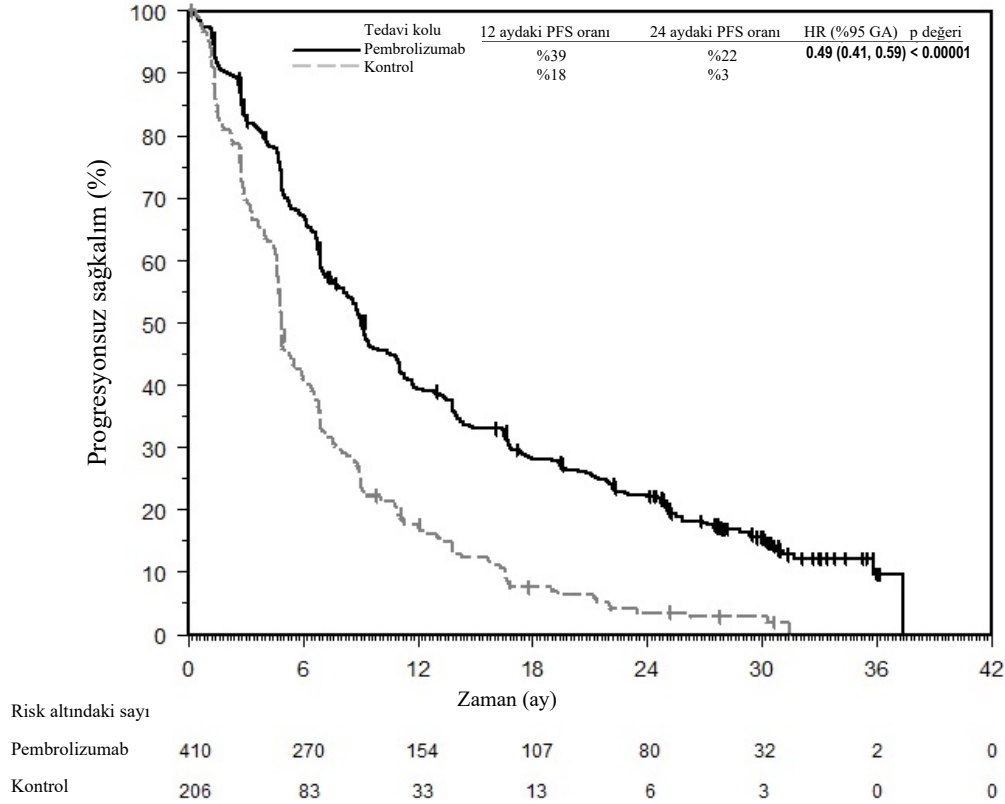
p-değeri §	< 0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4+, 27,8+)
Yanıt süresi ≥ 12 ay olan hastaların %'si#	%53	%27
<p>* Plasebo artı kemoterapi kolunda çalışma tedavisini bırakan toplam 113 hasta (%57) Sonraki tedavi olarak pembrolizumab monoterapisi veya bir kontrol noktası inhibitörü almak için çapraz geçiş yaptı.</p> <p>† Tabakalanmış Cox orantılı tehlike modeline dayalıdır</p> <p>‡ Tabakalanmış log-sıralama testine dayalıdır.</p> <p>§ Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı olan hastalara dayalıdır</p> <p>¶ PD L1 durumu, platin kemoterapisi ve sigara içme durumuna göre tabakalandırılmış Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalıdır</p> <p># Kaplan Meier tahminine dayalı olarak</p>		

Şekil 8: KEYNOTE-189’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontrol	206	149	98	72	55	25	5	0

Şekil 9: 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 12).

Tablo 13: 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

* Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

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 yassı hücreli 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 yassı hücreli KHDAK ve metastatik hastalık için daha önce hiçbir sistemik tedavi almamış olmasıdır. Çalışmaya son 2 yılda sistemik tedavi gerektiren bir otoimmün hastalığı olan hastalar, immün supresyon 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-paklitaxel 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 ayda 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 13 ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS ve PFS'nin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 8 ve 9'da gösterilmektedir.

Tablo 14: KEYNOTE-407'nin Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaksel/Nab-paklitaksel n=278	Plasebo Karboplatin Paklitaksel/Nab-paklitaksel n=281
OS		
Olay 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 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 yanıt süresi (ay) (aralık)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4.9 (1,3+, 28,3+)
Yanıt süresi ≥ 6 ay olan hastaların %'si [§]	%38	%25

* Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

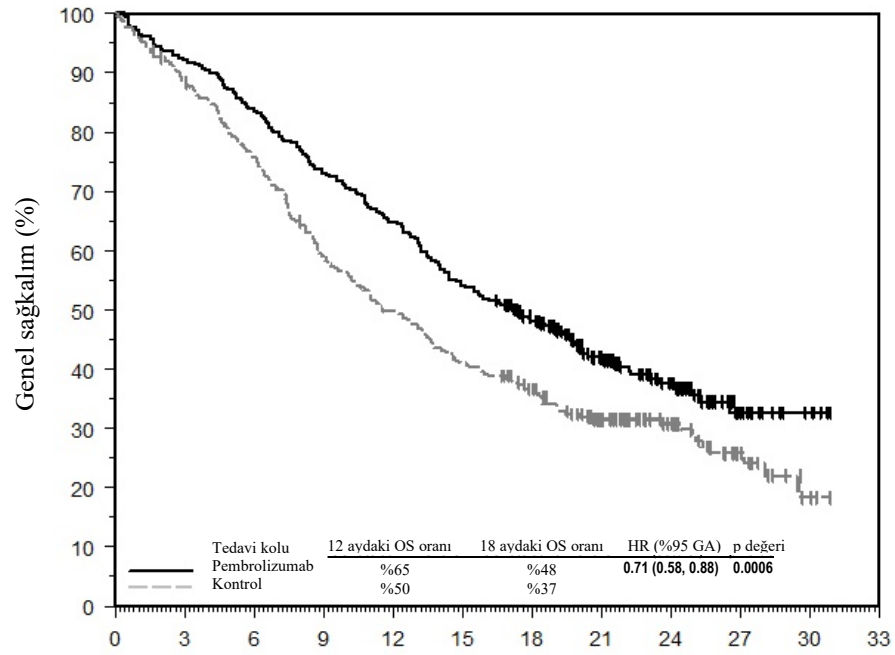
† Sınıflandırılmış Log rank testine dayanır

‡ Miettinen-Nurminen yöntemine dayanır

§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanır

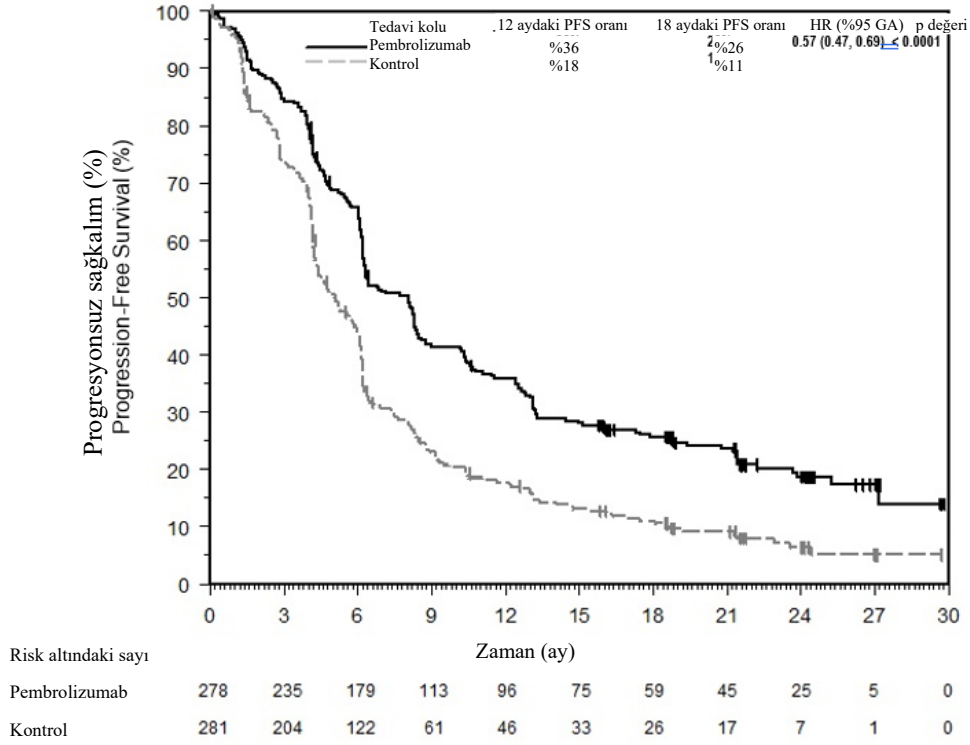
NA = mevcut değil

Şekil 10: KEYNOTE-407’de Genel Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Risk altındaki sayı	Zaman (ay)											
Pembrolizumab	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontrol	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Şekil 11: 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 ≥ %50 [pembrolizumab + kemoterapi kolu: n=73 (%26) ile plasebo + kemoterapi kolu: n=73 (%26) karşılaştırması] olan hastalarda bir analiz yapılmıştır (bkz. Tablo 14).

Tablo 15: 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 ≥ %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

* Tehlike oranı (pembrolizumab kombinasyon tedavisine karşı kemoterapi) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır

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 ilerlemiş 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, immün supresyon 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 şöyleydi: 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 non-skuamöz (%70); M1 (%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 körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen OS ve PFS'ydi. Sekonder etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 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 16: 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 ≥ %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)
Genel 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§, #, P			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2.8, 46.2+)	37,8 (2.0+, 49.3+)	7,1 (1.4+, 16.8)
Yanıtın devam ettiği hastaların %’si	%42	%43	%6
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§, #, B			
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

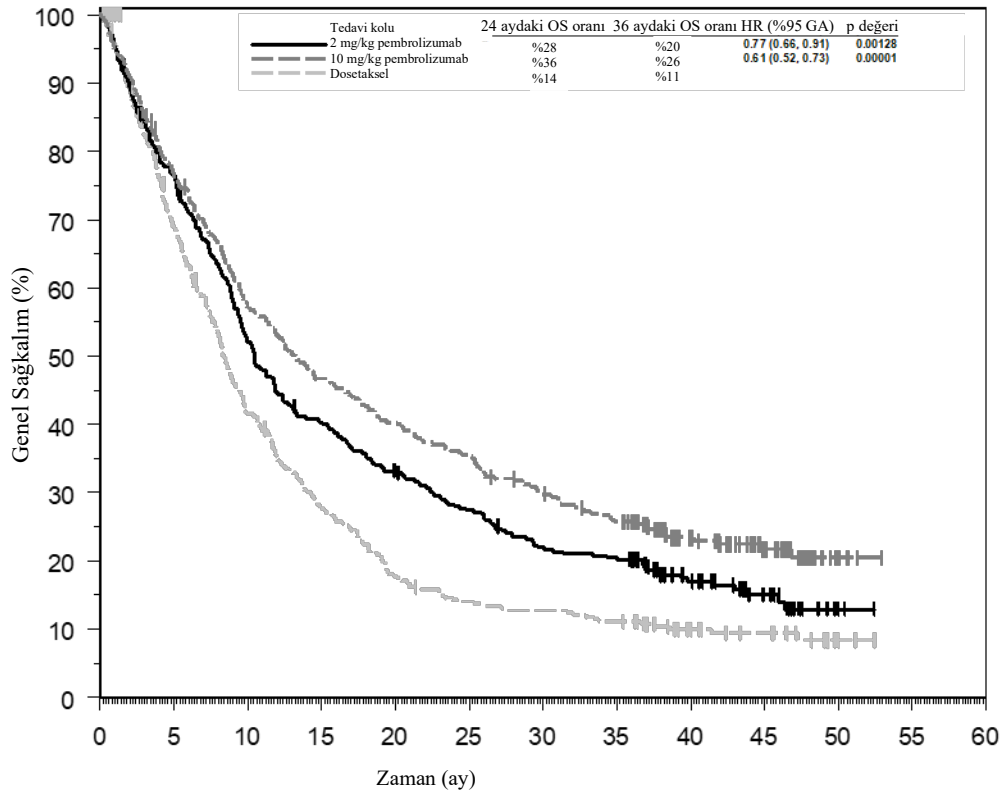
† Tabakalı log sıra testine dayalı

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



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

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, dosetaksel’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.

Avrupa İlaç Ajansı, Hodgkin lenfoma 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).

Ürotelyal karsinom

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 immün supresyon 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 hemoglobin 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.

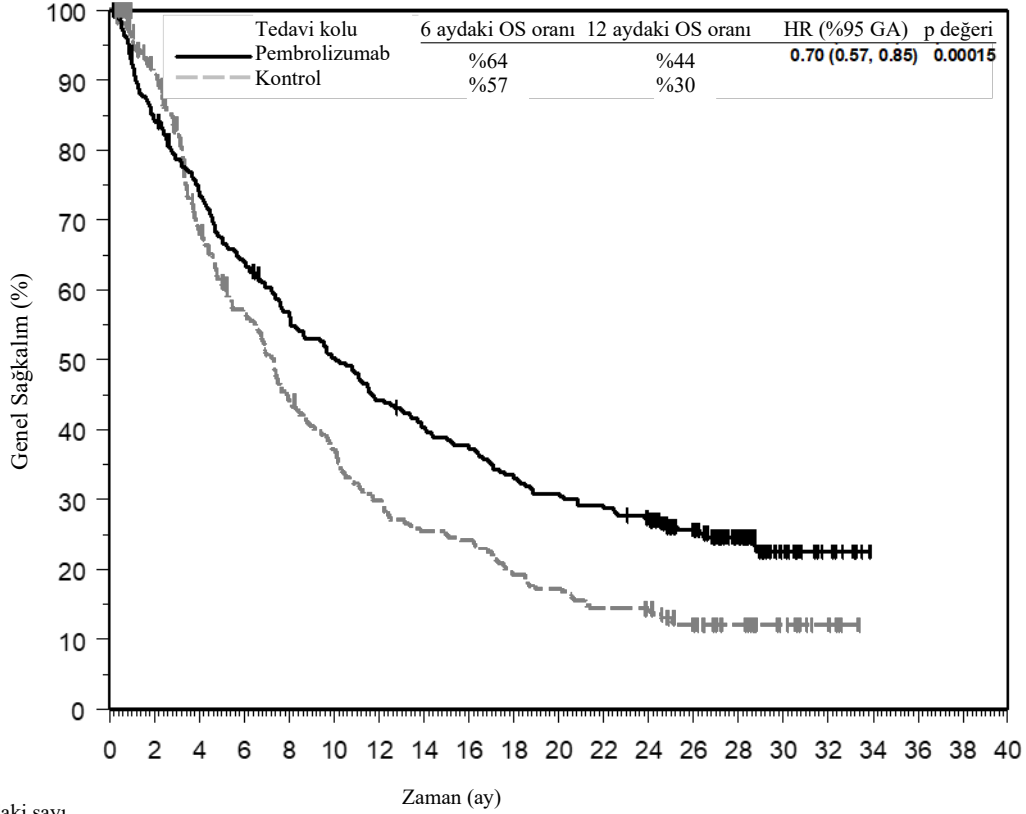
KEYNOTE-045'e randomize edilen 542 hastanın başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 66 (aralık: 26 - 88), %58'i 65 yaş ve üzeri; %74'ü erkek; %72'si beyaz ve %23'ü Asyalı; %56'sının ECOG performans durumu 1 ve %1'inin ECOG performans durumu 2. Hastaların %96'sında M1 hastalık ve %4'ünde M0 hastalık mevcuttu. Hastaların %87'sinde iç 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'yd. İkincil sonuç ölçütleri ORR (RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir) ve yanıt süresiydi. Tablo 16 ITT popülasyonunun ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 11'de 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 17: KEYNOTE-045’de 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 yanıtı doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olan hastalara dayanır		
# Kaplan-Meier tahminlerine dayanır		

Şekil 13: KEYNOTE-045’de tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Risk altındaki sayı	Zaman (ay)																				
Pembrolizumab	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontrol	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

KEYNOTE-045’de 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 17).

Tablo 18: PD-L1 Ekspresyonuna göre OS

PD-L1 Ekspresyonu	Pembrolizumab	Kemoterapi	Tehlike oranı* (%95 GA)
	PD-L1 Ekspresyonuna göre OS		
	Olay Sayısı (hasta sayısı)		
CPS < 10	140 (%75)	144 (%82)	0.75 (0.59, 0.95)
CPS ≥ 10	53 (%72)	72 (%80)	0.55 (0.37, 0.81)

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

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 0,70; %95 GA 0,55-0,90). 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.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı malign neoplazmlar kategorisinde yer alan tüm hastalıkların tedavisinde (sinir sistemi, hematopoetik ve lenf dokusu hariç) pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda pembrolizumab ile yürütülen çalışmaların sonuçlarının gönderilme zorunluluğunu 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 2993 hastada çalışılmıştır.

Emilim:

Pembrolizumab intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım:

Sınırlı ekstravasküler dağılımla uyumlu olarak, kararlı durumda pembrolizumabın dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 6,0 L; varyasyon katsayısı (CV): %20). Bir antikordan bekleneceği gibi, pembrolizumab plazma proteinlerine spesifik biçimde bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Pembrolizumab spesifik olmayan yollarla katabolize edilir; metabolizma pembrolizumabın klerensine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon:

Pembrolizumabın klerensi 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 klerenste 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_{max}) veya zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen pembrolizumabın maruz kalımı etkililik açısından doz aralığında dozla orantılı şekilde artmıştır. Üç 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.

Özel Popülasyonlar

Çeşitli eş değişkenlerin pembrolizumabın farmakokinetikleri üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Bu faktörler pembrolizumabın klerensi üzerinde klinik yönden önemli hiçbir etkiye yol açmamıştır: yaş (aralık: 15-94 yaş), cinsiyet, ırk, hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu, hafif karaciğer bozukluğu 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 yaş) her 3 haftada bir 2 mg / kg ağırlığa dayalı dozaj ile pembrolizumab maruziyeti, aynı dozdaki yetişkinlerinkine benzerdir.

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek bozukluğunun pembrolizumabın klerensine etkisi, hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastaların böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığı popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klerensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer bozukluğunun pembrolizumabın klerensine etkisi, hafif karaciğer bozukluğu (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 karaciğer bozukluğu olan hastalarla karaciğer fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klerensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 IV 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 yolunun gebelik döneminde fetusa toleransın sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalleşmesinin 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

kaydadeğer 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 seyreltikten 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 kullanımından 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 çözeltilidir. 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 ile 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 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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ