

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține pembrolizumab 50 mg.

După reconstituire, 1 ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Pembrolizumab este un anticorp monoclonal umanizat cu acțiune împotriva receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1 – programmed cell death-1) (izotipul IgG4/kappa cu o modificare a secvenței de stabilizare în regiunea Fc) produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN recombinat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Testarea PD-L1 pentru pacienții cu NSCLC

Pacienții cu NSCLC trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

KEYTRUDA trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.

Doza recomandată de KEYTRUDA este:

- 200 mg pentru NSCLC care nu a fost tratat anterior cu chimioterapie, LHC sau pentru carcinom urotelial.
- 2 mg/kg pentru NSCLC care a fost tratat anterior cu chimioterapie sau pentru melanom.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Amânarea sau întreruperea administrării tratamentului (vezi și pct. 4.4)

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului pentru KEYTRUDA

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 3 sau 4, sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradul 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori ale creatininei > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale creatininei > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

Endocrinopatii	Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul > 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad \geq 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1* Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau 4 care se ameliorează până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul \geq 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creștereri ale AST sau ALT \geq 50% și durată \geq 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Miocardită gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Reacții Adverse Versiunea 4.0 (formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

* Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradul 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de KEYTRUDA, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la \leq 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu KEYTRUDA trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în Tabelul 1, tratamentul cu KEYTRUDA trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse de gradul 4 sau reacțiilor adverse recurente de gradul 3.

Doar la pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea KEYTRUDA trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1.

Pacienții tratați cu KEYTRUDA trebuie să primească Cardul de avertizare al pacientului și să fie informați despre riscurile administrării KEYTRUDA (vezi de asemenea prospectul).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În general, nu s-au raportat diferențe cu privire la siguranța sau eficacitatea medicamentului între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani). Nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți.

Datele provenite de la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt prea limitate pentru a formula concluzii privind categoria de pacienți cu LHc (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Melanom ocular

Datele privind siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la pacienții cu melanom ocular sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Scor al statusului de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Pacienții cu scorul statusului de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice pentru melanom, NSCLC și LHc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

KEYTRUDA trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important ca o metodologie bine validată și solidă să fie aleasă pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive.

Reacții adverse mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4 (vezi pct. 4.2). Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hipofizită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2). Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic (vezi pct. 4.2).

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului; prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacții cutanate severe mediate imun au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă definitiv și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală, la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). În cazul apariției semnelor sau simptomelor de SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol, în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de KEYTRUDA dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Ulterior introducerii pe piață, a fost raportat rejețul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu pembrolizumab poate crește riscul de rejeț la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu pembrolizumab raportat la riscul posibil de rejeț de organ.

Reacții asociate administrării în perfuzie

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie (vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab (vezi pct. 4.2). Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Precauții specifice afecțiunii

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen) în limfomul Hodgkin clasic

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie să fie făcută pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.8).

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

La pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă, înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab. La pacienții cu cancer urotelial, pe parcursul a 2 luni a fost observat un număr mai mare de decese în cazul tratamentului cu pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia (vezi pct. 5.1). Factorii asociați cu decesele timpurii au fost boala cu progresie rapidă în timpul tratamentului anterior cu săruri de platină și metastazele hepatice.

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu cancer urotelial care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de cisplatină

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii în cadrul populației de studiu din KEYNOTE-052 au inclus o proporție de pacienți eligibili pentru administrarea unei combinații pe bază de carboplatină sau mono-chimioterapie, pentru care beneficiul nu a fost încă evaluat într-un studiu comparativ. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu stare de sănătate fragilă (de exemplu, status de performanță ECOG 3) care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de

chimioterapie. În absența acestor date, pembrolizumab trebuie utilizat cu precauție la această populație, după o analiză atentă a potențialelor riscuri și beneficii pentru fiecare pacient în parte.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG ≥ 2 (cu excepția carcinomului urotelial); infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun la tratamentul cu ipilimumab, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecții active au fost excluși din studiile clinice și a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecții active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost tratați prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu anomalii renale semnificative clinic (creatinină $> 1,5$ x LSVN) sau anomalii hepatice semnificative clinic (bilirubină $> 1,5$ x LSVN, ALT, AST $> 2,5$ x LSVN în absența metastazelor hepatice) la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice, prin urmare informațiile sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică moderată până la severă.

Pentru subiecții cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapie de salvare sunt limitate (vezi pct. 5.1).

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Card de avertizare al pacientului

Toți prescriptorii KEYTRUDA trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică. Prescriptorul trebuie să discute cu pacientul riscurile tratamentului cu KEYTRUDA. Pacientul va primi Cardul de avertizare al pacientului odată cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii cu pembrolizumab privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Deoarece pembrolizumab este eliminat din circulația sistemică prin catabolizare, nu se așteaptă să apară interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele pembrolizumab asupra funcției de reproducere; cu toate acestea, la modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal (vezi pct. 5.3). Dat fiind mecanismul de acțiune, aceste rezultate indică un risc potențial ca administrarea de pembrolizumab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de feți morți.

Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane G4 (IgG4) traversează bariera fetoplacentară; prin urmare, fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale pembrolizumab asupra fertilității. Pe baza studiilor efectuate la maimuțe privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 1 lună și 6 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pembrolizumab poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea pembrolizumab s-a raportat apariția oboselii (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos)

Siguranța pembrolizumab a fost evaluată la 3830 pacienți cu melanom în stadiu avansat, NSCLC, LHC sau carcinom urotelial în cadrul studiilor clinice în care s-au utilizat patru doze (2 mg/kg la interval de 3 săptămâni, 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni). La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) la pembrolizumab au fost oboseala (21%), pruritul (16%), erupția cutanată tranzitorie (13%), diareea (12%) și greața (10%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 4.4).

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a pembrolizumab sunt enumerate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2: Reacții adverse survenite la pacienții tratați cu pembrolizumab

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	anemie
Mai puțin frecvente	neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie, eozinofilie
Rare	purpură trombocitopenică imună, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacții asociate administrării în perfuzie ^a
Rare	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid

Tulburări endocrine	
Frecvente	hipertiroidism, hipotiroidism ^b
Mai puțin frecvente	hipofizită ^c , insuficiență corticosuprarenaliană, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	diabet zaharat tip 1 ^d , hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	epilepsie, letargie, neuropatie periferică
Rare	sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	uveită ^e , xeroftalmie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	miocardită
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	pneumonită ^f , dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	diaree, greață
Frecvente	colită ^g , vărsături, durere abdominală ^h , constipație, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită ⁱ
Rare	perforație la nivelul intestinului subțire
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	hepatită ^j
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^k , prurit ^l
Frecvente	reacții cutanate severe ^m , vitiligo ⁿ , xerodermie, eritem
Mai puțin frecvente	keratoză lichenoidă ^o , psoriazis, alopecie, dermatită, dermatită acneiformă, eczemă, modificări ale culorii părului, papule
Rare	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	artralgie, miozită ^p , durere musculo-scheletică ^q , artrită ^r , durere la nivelul extremităților
Mai puțin frecvente	tenosinovită ^s
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	nefrită ^t
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie, edem ^u , pirexie, simptome asemănătoare gripei, frisoane
Investigații diagnostice	
Frecvente	creștere a valorii plasmatică a alanin aminotransferazei, creștere a valorii plasmatică a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii sanguine a fosfatazei alcaline, creștere a valorii sanguine a creatininei
Mai puțin frecvente	creștere a valorii sanguine a bilirubinei, creștere a valorii plasmatică a amilazei, hipercalcemie

Următorii termeni reprezintă un grup de evenimente asociate care descriu mai degrabă o afecțiune medicală decât un eveniment unic.

- a. reacții asociate administrării în perfuzie (hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, hipersensibilitate și sindrom de eliberare a citokinelor)
- b. hipotiroidism (mixedem)
- c. hipofizită (hipopituitarism)
- d. diabet zaharat tip 1 (cetoacidoză diabetică)
- e. uveită (irită și iridociclită)
- f. pneumonită (boală pulmonară interstițială)
- g. colită (colită microscopică și enterocolită)
- h. durere abdominală (disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior și durere în etajul abdominal inferior)
- i. pancreatită (pancreatită autoimună și pancreatită acută)
- j. hepatită (hepatită autoimună și afectare hepatică indusă de medicament)
- k. erupție cutanată tranzitorie (erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie foliculară, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginosă, erupție cutanată tranzitorie veziculară și erupție cutanată tranzitorie genitală)
- l. prurit (urticarie, urticarie papulară, prurit generalizat și prurit genital)
- m. reacții cutanate severe (dermatită exfoliativă, eritem multiform, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, pemfigoid și grad ≥ 3 pentru următoarele: prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie generalizată și erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, dermatită psoriaziformă, prurit generalizat)
- n. vitiligo (depigmentare cutanată, hipopigmentare cutanată și hipopigmentare la nivelul pleoapei)
- o. keratoză lichenoidă (lichen plan și lichen scleros)
- p. miozită (mialgie, miopatie, polimialgie reumatică și rabdomioliză)
- q. durere musculo-scheletică (disconfort musculo-scheletic, dursalgie, rigiditate musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică și torticolis)
- r. artrită (tumefiere articulară, poliartrită și efuziune articulară)
- s. tenosinovită (tendinită, sinovită și durere la nivelul tendonului)
- t. nefrită (nefrită autoimună, nefrită tubulo-interstițială și insuficiență renală sau insuficiență renală acută cu dovada prezenței nefritei, sindrom nefrotic)
- u. edem (edem periferic, edem generalizat, supraîncărcare cu fluide, retenție de fluide, edem palpebral și edem la nivelul buzei, edem facial, edem localizat și edem periorbital)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe studiile clinice în cadrul cărora pacienților li s-a administrat pembrolizumab în trei doze (2 mg/kg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni) (vezi pct. 5.1). Ghidurile de management pentru aceste reacții adverse sunt descrise la punctul 4.4.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.4)

Pneumonita mediată imun

Pneumonita a survenit la 139 (3,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 56 (1,5%), 38 (1,0%), 9 (0,2%), respectiv 5 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul pneumonitei a fost de 3,7 luni (interval: 2 zile până la 21,3 luni). Durata mediană a fost de 2,1 luni (interval: 1 zi până la 17,2+ luni). Pneumonita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 60 (1,6%) pacienți. Pneumonita s-a remis la 81 pacienți, la 1 caz existând sechele.

Colita mediată imun

Colita a survenit la 71 (1,9%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 15 (0,4%), 44 (1,1%), respectiv 3 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul colitei a fost de 3,6 luni (interval: 7 zile până la 16,2 luni). Durata mediană a fost de 1,3 luni (interval: 1 zi până la 8,7+ luni). Colita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 18 (0,5%) pacienți. Colita s-a remis la 61 pacienți.

Hepatita mediată imun

Hepatita a survenit la 23 (0,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 4 (0,1%), 16 (0,4%), respectiv 2 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hepatitei a fost de 1,3 luni (interval: 8 zile până la 21,4 luni). Durata mediană a fost de 1,5 luni (interval: 8 zile până la 20,9+ luni). Hepatita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 7 (0,2%) pacienți. Hepatita s-a remis la 19 pacienți.

Nefrita mediată imun

Nefrita a survenit la 15 (0,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 3 (0,1%), 10 (0,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul nefritei a fost de 4,9 luni (interval: 12 zile până la 12,8 luni). Durata mediană a fost de 1,8 luni (interval: 10 zile până la 10,5+ luni). Nefrita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 7 (0,2%) pacienți. Nefrita s-a remis la 9 pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Hipofizita a survenit la 21 (0,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 6 (0,2%), 12 (0,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipofizitei a fost de 3,7 luni (interval: 1 zi până la 17,7 luni). Durata mediană a fost de 3,3 luni (interval: 4 zile până la 12,7+ luni). Hipofizita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,2%) pacienți. Hipofizita s-a remis la 10 pacienți, în 2 cazuri existând sechele.

Hipertiroidismul a survenit la 135 (3,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 32 (0,8%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipertiroidismului a fost de 1,4 luni (interval: 1 zi până la 21,9 luni). Durata mediană a fost de 2,1 luni (interval: 10 zile până la 15,5+ luni). Hipertiroidismul a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 2 (0,1%) pacienți. Hipertiroidismul s-a remis la 104 (77%) pacienți, la 1 caz existând sechele.

Hipotiroidismul a survenit la 345 (9,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 251 (6,6%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipotiroidismului a fost de 3,5 luni (interval: 1 zi până la 18,9 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 2 zile până la 29,9+ luni). Un pacient (< 0,1%) a întrerupt tratamentul cu pembrolizumab din cauza hipotiroidismului. Hipotiroidismul s-a remis la 81 (23%) pacienți, în 6 cazuri existând sechele. La pacienții cu LHc (n=241), incidența hipotiroidismului a fost de 14,1% (toate gradele), cu 0,4% cazuri de grad 3.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile cutanate severe mediate imun au survenit la 63 (1,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 4 (0,1%), respectiv 52 (1,4%) pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab. Valoarea mediană a timpului până la debutul reacțiilor cutanate severe a fost de 2,5 luni (interval: 4 zile până la 21,5 luni). Durata mediană a fost de 2,0 luni (interval: 3 zile până la 17,8+ luni). Reacțiile cutanate severe au dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,2%) pacienți. Reacțiile cutanate severe s-au remis la 41 pacienți.

Au fost observate cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Complicații ale TCSH alogen în limfomul Hodgkin clasic

Dintre 23 pacienți cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab, 6 pacienți (26%) au dezvoltat BGcG, unul dintre cazuri fiind letal, iar 2 pacienți (9%) au dezvoltat BVO hepatică severă, ca urmare a tratamentului de condiționare de intensitate redusă, unul dintre cazuri fiind letal. Cei 23 pacienți au avut o durată mediană a perioadei de monitorizare ulterioară TCSH alogen de 5,1 luni (interval: 0-26,2 luni).

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienți tratați cu pembrolizumab în doză de 2 mg/kg la interval de trei săptămâni, 200 mg la interval de trei săptămâni sau 10 mg/kg la interval de două sau trei săptămâni, 36 (1,8%) din 2034 pacienți care au putut fi evaluați au avut rezultate pozitive pentru anticorpi împotriva pembrolizumab asociați tratamentului, din care 9 (0,4%) pacienți au avut anticorpi neutralizanți împotriva pembrolizumab. Nu a existat nicio dovadă de modificare a profilului farmacocinetic sau a celui de siguranță asociată apariției anticorpilor anti-pembrolizumab de legare sau neutralizanți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu pembrolizumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC18

Mecanism de acțiune

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

Eficacitate și siguranță clinică

Dozajul pentru pacienții cu melanom și NSCLC tratat anterior

În studii clinice care au comparat administrarea pembrolizumab în doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni, 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni și 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, la pacienți cu melanom sau pacienți cu NSCLC tratați anterior, eficacitatea și siguranța au fost similare. Doza recomandată este de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni.

Melanom

KEYNOTE-006: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în studiul KEYNOTE-006, un studiu de fază III, multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului pentru melanom avansat la pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 (n=279) sau 3 săptămâni (n=277) sau ipilimumab 3 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=278). Nu a fost obligatoriu ca pacienților cu melanom cu mutație BRAF V600E să li se fi administrat anterior tratament cu un inhibitor al BRAF.

Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 48, și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 834 pacienți, 60% au fost bărbați, 44% au avut vârsta ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 18-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. O proporție de 65% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 9% au avut antecedente de metastaze cerebrale, 66% nu au utilizat niciun tratament anterior, iar 34% au utilizat un tratament anterior. O proporție de 31% au avut un status de performanță ECOG 1, 69% au avut un status de performanță ECOG 0 și 32% au avut valori crescute

de LDH. Mutațiile BRAF au fost raportate la 302 (36%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 139 (46%) au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP; pe baza Evaluării Integrate Radiologice și Oncologice [IRO] utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide [RECIST], versiunea 1.1) și supraviețuirea globală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata globală de răspuns (RGR) și durata răspunsului. Tabelul 3 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la pacienții netratați anterior cu ipilimumab, la analiza finală efectuată după cel puțin 21 luni de monitorizare. Pe baza analizei finale, curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP sunt ilustrate în Figurile 1 și 2.

Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni n=279	Ipilimumab 3 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=278
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,68 (0,53 - 0,86)	0,68 (0,53 - 0,87)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (24 - NA)	Nu a fost atinsă (22 - NA)	16 (14 - 22)
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,61 (0,50 - 0,75)	0,61 (0,50 - 0,75)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	4,1 (2,9 - 7,2)	5,6 (3,4 - 8,2)	2,8 (2,8 - 2,9)
Cel mai bun răspuns global			
RGR % (ÎI 95%)	36% (30 - 42)	37% (31 - 43)	13% (10 - 18)
Răspuns complet %	13%	12%	5%
Răspuns parțial %	23%	25%	8%
Durata răspunsului[‡]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,0 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,8 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 23,8+)
% răspuns persistent la 18 luni	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

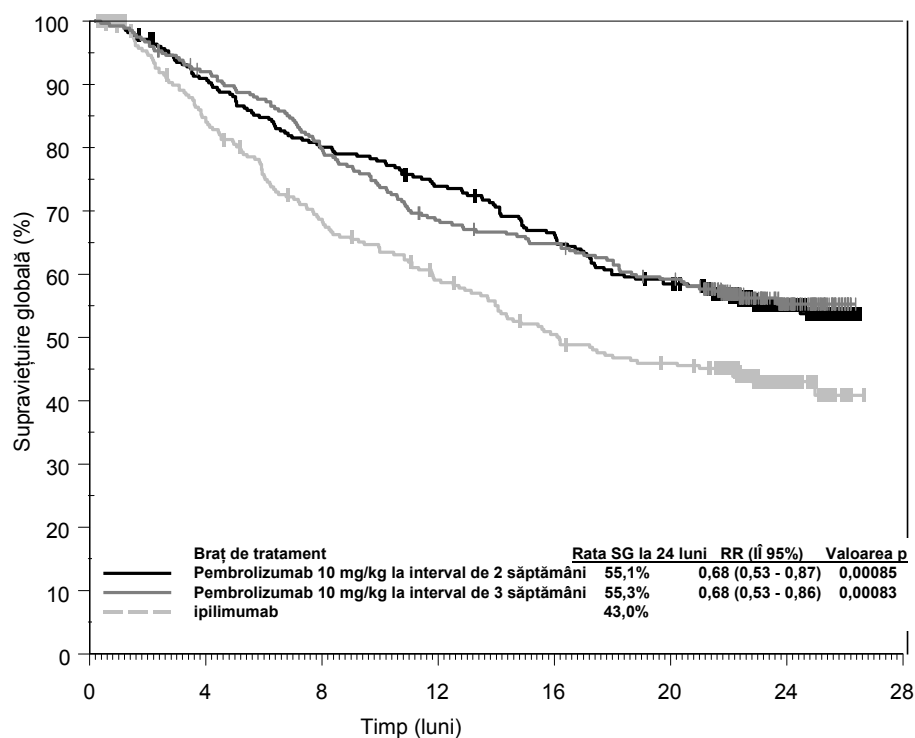
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu a fost disponibil

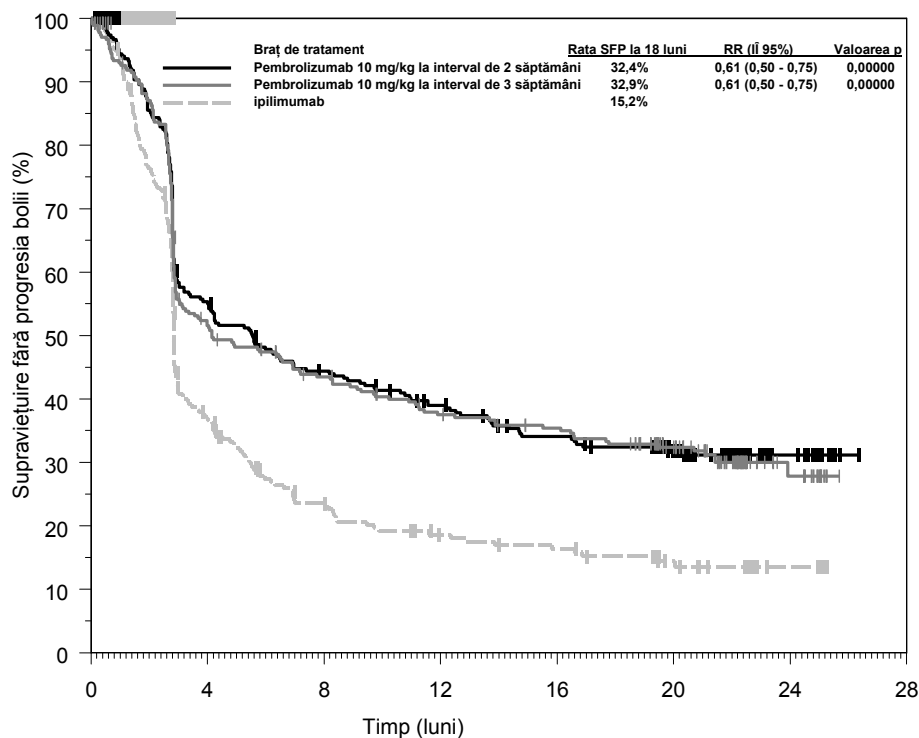
Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu melanom, tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în studiul KEYNOTE-002, un studiu multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului în melanomul avansat, la pacienți tratați anterior cu ipilimumab și, în cazul în care aceștia aveau status mutațional BRAF V600 pozitiv, tratați anterior cu un inhibitor BRAF sau MEK. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 2 mg/kg (n=180) sau 10 mg/kg (n=181) la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie (n=179; incluzând dacarbazină, temozolomidă, carboplatină, paclitaxel sau carboplatină+paclitaxel). Studiul nu a înrolat pacienți cu boli autoimune sau pacienți tratați cu imunosupresoare; alte criterii de excludere au fost antecedentele de reacții adverse severe sau care pun viața în pericol, mediate imun, din cauza tratamentului cu ipilimumab, definite ca toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care a necesitat corticoterapie (doză > 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durată de peste 12 săptămâni; prezența reacțiilor adverse de grad ≥ 2 din cauza tratamentului anterior cu ipilimumab; antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la utilizarea altor anticorpi monoclonali; antecedente de pneumonită sau boală pulmonară interstițială; infecție cu virusul HIV, virusul hepatitic B sau hepatitic C și status de performanță ECOG ≥ 2 .

Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la 48 de săptămâni și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent după prima evaluare planificată a bolii au putut trece în celălalt braț de tratament pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni fără a se cunoaște alocarea la tratament.

Dintre cei 540 pacienți, 61% au fost bărbați, 43% au avut vârstă ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 15-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. O proporție de 82% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 73% au utilizat cel puțin două și la 32% dintre pacienți li s-au administrat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. O proporție de 45% au avut un status de performanță ECOG 1, 40% au avut valori crescute de LDH și 23% au prezentat mutații tumorale BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza IRO, utilizând RECIST versiunea 1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RGR și durata răspunsului. Tabelul 4 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la analiza finală, provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab, iar curba Kaplan-Meier corespunzătoare SFP este ilustrată în Figura 3. Ambele brațe de tratament cu pembrolizumab au fost superioare chimioterapiei în ceea ce privește SFP, și nu a existat nicio diferență între dozele de pembrolizumab. Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între pembrolizumab și chimioterapie în analiza finală a SG neajustată pentru potențialele efecte generatoare de confuzie ale trecerii în celălalt braț de tratament. Dintre pacienții randomizați pentru a li se administra chimioterapie, 55% au trecut în celălalt braț de tratament și li s-a administrat ulterior tratament cu pembrolizumab.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=181	Chimioterapie n=179
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,58 (0,46 - 0,73)	0,47 (0,37 - 0,60)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	2,9 (2,8 - 3,8)	3,0 (2,8 - 5,2)	2,8 (2,6 - 2,8)
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,86 (0,67 - 1,10)	0,74 (0,57 - 0,96)	---
Valoarea p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	13,4 (11,0 - 16,4)	14,7 (11,3 - 19,5)	11,0 (8,9 - 13,8)
Cel mai bun răspuns global			
RGR % (ÎI 95%)	22% (16 - 29)	28% (21 - 35)	5% (2 - 9)
Răspuns complet %	3%	7%	0%
Răspuns parțial %	19%	20%	5%
Durata răspunsului[§]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	22,8 (1,4+ - 25,3+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 28,3+)	6,8 (2,8 - 11,3)
% răspuns persistent la 12 luni	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

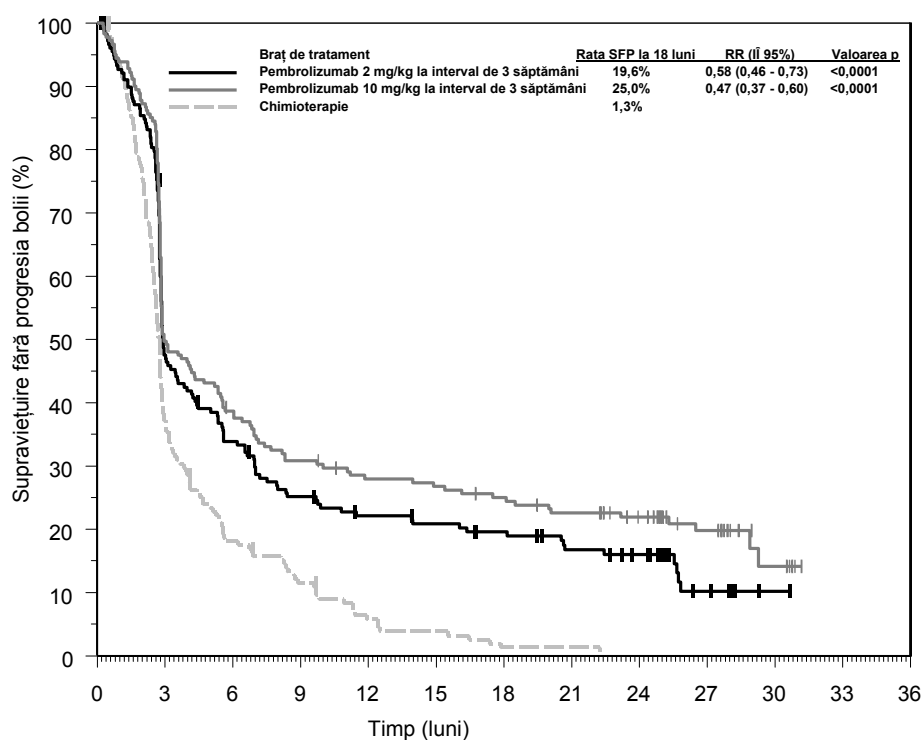
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial la analiza finală

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-002 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	181	69	48	42	30	5	0
Chimioterapie	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Studiu deschis efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior și tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab la pacienții cu melanom avansat au fost investigate într-un studiu fără grup control, deschis, KEYNOTE-001. Eficacitatea a fost evaluată la 276 pacienți din două cohorte definite, una care a inclus pacienți tratați anterior cu ipilimumab (și în cazul prezenței mutației BRAF V600, cu un inhibitor al BRAF sau MEK) și cealaltă care a inclus pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni. Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Criteriile de excludere au fost similare celor din studiul KEYNOTE-002.

Dintre cei 89 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg și care au fost tratați anterior cu ipilimumab, 53% au fost bărbați, 33% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 59 ani (interval: 18-88). Cu excepția a doi pacienți, toți au fost de rasă caucaziană. O proporție de 84% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 8% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. O proporție de 70% au utilizat cel puțin două și 35% dintre pacienți au utilizat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 13% din populația înrolată în studiu. Toți pacienții cu mutații tumorale BRAF au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Dintre cei 51 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg și nu au fost tratați anterior cu ipilimumab, 63% au fost bărbați, 35% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 35-80). Cu excepția unui pacient, toți au fost de rasă caucaziană. O proporție de 63% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 2% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. La 45% nu s-a administrat anterior niciun fel de tratament pentru melanomul în stadiu

avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 20 (39%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 10 (50%) pacienți au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RGR conform evaluării independente pe baza criteriilor RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de control al bolii (RCB; incluzând răspunsul complet, răspunsul parțial și boala stabilă), durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul tumoral a fost evaluat la intervale de 12 săptămâni. Tabelul 5 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității provenite de la pacienții tratați anterior sau netratați anterior cu ipilimumab, cărora li s-a administrat pembrolizumab în doza recomandată, pe baza unei perioade minime de monitorizare de 30 luni pentru toți pacienții.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-001

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni la pacienții tratați anterior cu ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni la pacienții netratați anterior cu ipilimumab n=51
Cel mai bun răspuns global* conform evaluării IRO[†]		
RGR %, (ÎI 95%)	26% (17 - 36)	35% (22 - 50)
Răspuns complet	7%	12%
Răspuns parțial	19%	24%
Rata de control al bolii % [‡]	48%	49%
Durata răspunsului[§]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	30,5 (2,8+ - 30,6+)	27,4 (1,6+ - 31,8+)
% răspuns persistent la 24 luni [¶]	75%	71%
SFP		
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	4,9 (2,8 - 8,3)	4,7 (2,8 - 13,8)
Rata SFP la 12 luni	34%	38%
SG		
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	18,9 (11 - nu a fost disponibil)	28,0 (14 - nu a fost disponibil)
Rata SG la 24 luni	44%	56%

* Include pacienții fără tumoră măsurabilă la momentul inițial, conform evaluării radiologice independente

[†] IRO = radiologie integrată și evaluare oncologică utilizând RECIST 1.1

[‡] Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

[§] Pe baza pacienților cu răspuns confirmat de evaluarea independentă, începând cu data la care răspunsul a fost prima dată înregistrat; n=23 pentru pacienții tratați anterior cu ipilimumab; n=18 pentru pacienții netratați anterior cu ipilimumab

[¶] Pe baza estimării Kaplan-Meier

Rezultatele provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab (n=84) și cei netratați anterior cu ipilimumab (n=52), cărora li s-a administrat pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni, au fost similare celor observate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni.

Analizele pe subgrupuri de pacienți

Statusul mutațional BRAF în melanom

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status BRAF tipul sălbatic (n=414; 77%) sau cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF (n=126; 23%), așa cum se prezintă în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=136)	Chimioterapie (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=44)	Chimioterapie (n=42)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,50 (0,39 - 0,66)	---	0,79 (0,50 - 1,25)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,78 (0,58 - 1,04)	---	1,07 (0,64 - 1,78)	---
RGR %	26%	6%	9%	0%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu BRAF tipul sălbatic (n=525; 63%), cu mutații BRAF care nu au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=163; 20%) și cu mutații BRAF care au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=139; 17%), așa cum se prezintă în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF netratați anterior cu tratament anti-BRAF		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=52)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,61 (0,49 - 0,76)	---	0,52 (0,35 - 0,78)	---	0,76 (0,51 - 1,14)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,68 (0,52 - 0,88)	---	0,70 (0,40 - 1,22)	---	0,66 (0,41 - 1,04)	---
RGR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Statusul PD-L1 în melanom

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (expresia PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale și celulele imune asociate tumorii) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ. Expresia PD-L1 a fost testată retrospectiv prin teste imunohistochimice cu anticorpul 22C3 anti-PD-L1. Printre pacienții care au putut fi evaluați din punct de vedere al expresiei PD-L1 (79%), 69% (n=294) au avut status PD-L1 pozitiv și 31% (n=134) au avut status PD-L1 negativ. Tabelul 8 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-002

Criteria final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,55 (0,40 - 0,76)	---	0,81 (0,50 - 1,31)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,90 (0,63 - 1,28)	---	1,18 (0,70 - 1,99)	---
RGR %	25%	4%	10%	8%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (n=671; 80%) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ (n=150; 18%). Dintre pacienții care au putut fi evaluați pentru exprimarea PD-L1 (98%), 82% au avut status PD-L1 pozitiv și 18% status PD-L1 negativ. Tabelul 9 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-006

Criteria final	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,53 (0,44 - 0,65)	---	0,87 (0,58 - 1,30)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,63 (0,50 - 0,80)	---	0,76 (0,48 - 1,19)	---
RGR %	40%	14%	24%	13%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Melanom ocular

La 20 subiecți cu melanom ocular înrolați în studiul KEYNOTE-001, nu s-au raportat răspunsuri obiective; boala stabilă a fost raportată la 6 pacienți.

NSCLC

KEYNOTE-024: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, netratați anterior

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-024, un studiu multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC metastatic, netratat anterior. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=154) sau chimioterapie care conține săruri de platină conform alegerii investigatorului (n=151; incluzând pemetrexed+carboplatină, pemetrexed+cisplatină, gemcitabină+cisplatină, gemcitabină+carboplatină sau paclitaxel+carboplatină. La pacienții cu tipul non-scuamos s-a putut administra pemetrexed ca tratament de întreținere). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, a fost permisă continuarea tratamentului după confirmarea progresiei bolii. Pacienții la care nu s-a evidențiat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu aberații genomice tumorale EGFR sau ALK; cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani de la tratament; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent au avut posibilitatea de a schimba tratamentul pentru a li se administra pembrolizumab.

În rândul celor 305 pacienți din KEYNOTE-024, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 65 ani (54% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 82% de rasă caucaziană, 15% asiatici; statusul de performanță ECOG 0 și 1 la 35% și respectiv 65%. Caracteristicile bolii au fost scuamos (18%) și non-scuamos (82%); M1 (99%); și metastaze cerebrale (9%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SG și RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Tabelul 10 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație cu intenție de tratament (ITT).

Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-024

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=154	Chimioterapie n=151
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	73 (47%)	116 (77%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,50 (0,37 – 0,68)	
Valoarea p [†]	<0,001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,3 (6,7 - NA)	6,0 (4,2 – 6,2)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	44 (29%)	64 (42%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,60 (0,41 – 0,89)	
Valoarea p [†]	0,005	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (NA - NA)	Nu a fost atinsă (9,4 - NA)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎI 95%)	45% (37 - 53)	28% (21 - 36)
Răspuns complet %	4%	1%
Răspuns parțial %	41%	27%
Durata răspunsului[‡]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+ - 14,5+)	6,3 (2,1+ - 12,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	88% [§]	59% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapie) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 43 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

¶ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 16 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

NA = nu este disponibil

Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)

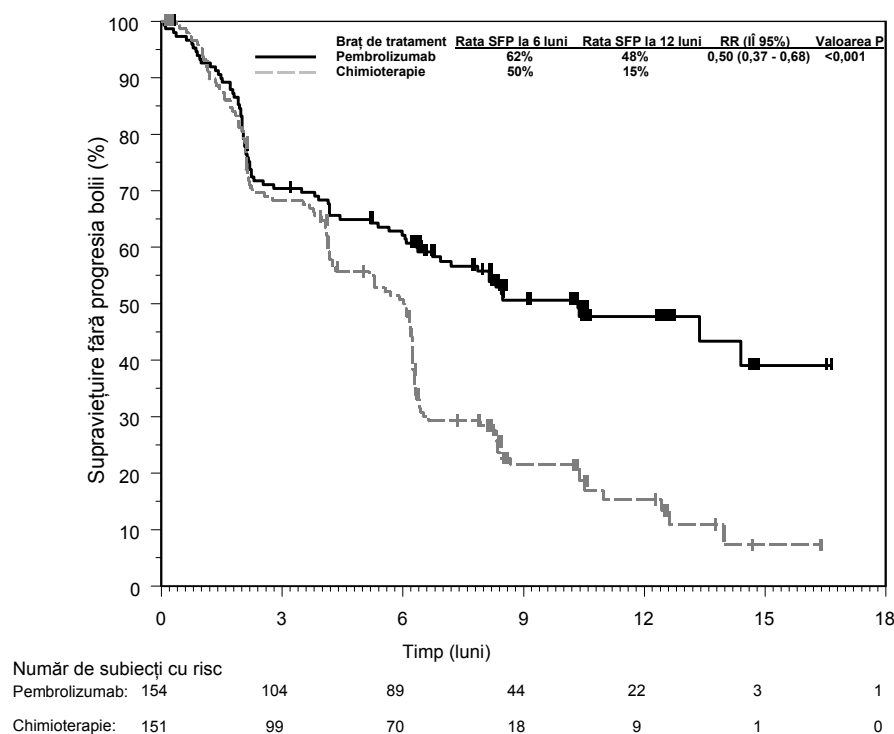
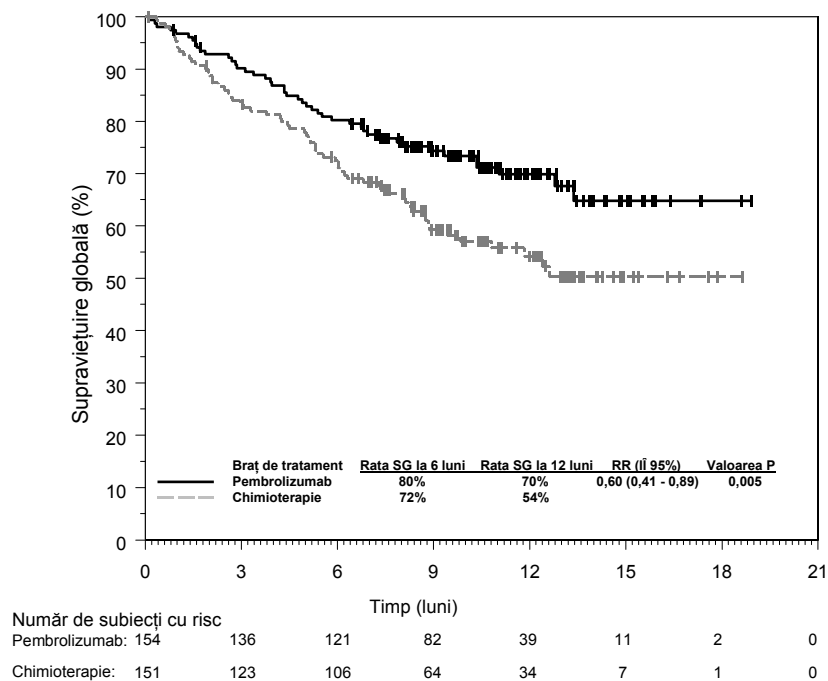


Figura 5: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul unei analize de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia, în ceea ce privește supraviețuirea la numărul mic de pacienți care nu au fost niciodată fumători; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

KEYNOTE-010: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, tratați anterior cu chimioterapie

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-010, un studiu multicentric, deschis, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC avansat, la pacienți tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții cu mutație de activare a EGFR sau translocatie ALK au prezentat, de asemenea, progresia bolii la utilizarea tratamentului aprobat pentru aceste mutații înainte de a li se administra pembrolizumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 2 mg/kg (n=344) sau 10 mg/kg (n=346) la interval de 3 săptămâni sau docetaxel într-o doză de 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni (n=343) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Studiul a exclus pacienții cu boli autoimune, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cei care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile inițiale pentru această populație au inclus: vârsta mediană 63 ani (42% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 21% asiatici, iar 34% și 66% cu un status de performanță ECOG 0, respectiv 1. Caracteristicile bolii au fost scuamos (21%) și non-scuamos (70%); M1 (91%); metastaze cerebrale stabile (15%), iar incidența mutațiilor a fost EGFR (8%) sau ALK (1%). Tratamentul anterior a inclus o schemă bazată pe dublete ale platinei (100%); pacienților li s-au administrat unul (69%) sau două sau mai multe (29%) linii de tratament.

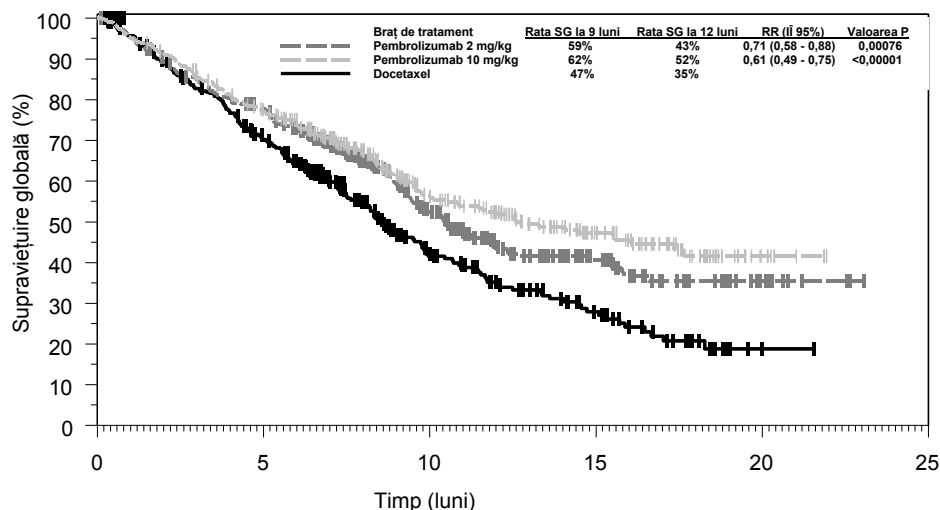
Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RGR și durata răspunsului. Tabelul 11 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație (STP $\geq 1\%$) și pentru pacienții cu STP $\geq 50\%$, iar curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG (STP $\geq 1\%$) este ilustrată în Figura 6.

Tabelul 11: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 2 mg/kg sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu NSCLC tratați anterior, incluși în studiul KEYNOTE-010

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Docetaxel 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni
STP ≥ 1%			
Număr de pacienți	344	346	343
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,71 (0,58 - 0,88)	0,61 (0,49 - 0,75)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,4 (9,4 - 11,9)	12,7 (10,0 - 17,3)	8,5 (7,5 - 9,8)
SFP[§]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,88 (0,73 - 1,04)	0,79 (0,66 - 0,94)	---
Valoarea p [†]	0,068	0,005	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,6 - 4,3)	4,0 (3,1 - 4,2)
Rata globală de răspuns[§]			
RGR % [¶] (ÎI 95%)	18% (14 - 23)	18% (15 - 23)	9% (7 - 13)
Durata răspunsului^{§, #, P}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 20,1+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	6,2 (1,4+ - 8,8+)
% răspuns persistent	73%	72%	34%
STP ≥ 50%			
Număr de pacienți	139	151	152
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,54 (0,38 - 0,77)	0,50 (0,36 - 0,70)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	14,9 (10,4 - NA)	17,3 (11,8 - NA)	8,2 (6,4 - 10,7)
SFP[§]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,58 (0,43 - 0,77)	0,59 (0,45 - 0,78)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	5,2 (4,0 - 6,5)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,1 (3,6 - 4,3)
Rata globală de răspuns[§]			
RGR % [¶] (ÎI 95%)	30% (23 - 39)	29% (22 - 37)	8% (4 - 13)
Durata răspunsului^{§, #, b}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 16,8+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	8,1 (2,1+ - 8,8+)
% răspuns persistent	76%	75%	33%

- * Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu docetaxel) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional
- † Pe baza testului log-rank stratificat
- ‡ Semnificativ statistic bazat pe un nivel α prespecificat ajustat pentru multiplicitate
- § Evaluat prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) utilizând RECIST 1.1
- ¶ Toate răspunsurile au fost răspunsuri parțiale
- # Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial
- Ⓟ Include 30, 31 și 2 pacienți cu răspunsuri persistente timp de 6 luni sau mai mult în brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, respectiv docetaxel
- Ⓠ Include 22, 24 și 1 pacienți cu răspunsuri persistente timp de 6 luni sau mai mult în brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, respectiv docetaxel

Figura 6: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale în funcție de brațul de tratament în studiul KEYNOTE-010 (pacienți cu scorul tumoral proporțional reprezentând expresia PD-L1 $\geq 1\%$, populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6
Docetaxel:	343	212	79	33	1

Rezultatele de eficacitate au fost similare pentru brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg și 10 mg/kg. Rezultatele de eficacitate privind SG au fost concordante, indiferent de durata perioadei de timp de la prelevarea specimenului de țesut tumoral (recent comparativ cu anterior), pe baza unei comparații între grupuri.

În cadrul analizelor de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu docetaxel, în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții care nu au fost niciodată fumători sau la pacienții cu tumori prezentând mutații de activare a EGFR cărora li s-a administrat cel puțin chimioterapie care conține săruri de platină și un inhibitor de tirozin kinază; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

Eficacitatea și siguranța pembrolizumab la pacienții cu tumori care nu exprimă PD-L1 nu au fost stabilite.

Limfom Hodgkin clasic

KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013: Studii deschise efectuate la pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013, două studii multicentrice, deschise, de evaluare a tratamentului la 241 pacienți cu LHc. Aceste studii au inclus pacienți la care au eșuat TACS și tratamentul cu BV, care nu au fost eligibili pentru TACS deoarece nu au reușit să obțină o remisiune completă sau parțială la chimioterapia de salvare, în condițiile eșecului tratamentului cu BV sau care au eșuat la TACS fără să li se fi administrat tratament cu BV. Cinci subiecți din studiu nu au fost eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapie

de salvare. Ambele studii au inclus pacienți indiferent de exprimarea PD-L1. Pacienții cu pneumonită activă, non-infecțioasă, un transplant alogen efectuat în ultimii 5 ani (sau > 5 ani, dar cu apariția BGcG), boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru niciun studiu. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=210; KEYNOTE-087) sau 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (n=31; KEYNOTE-013), până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii.

În rândul pacienților din KEYNOTE-087, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 35 ani (9% cu vârsta de 65 ani sau peste); 54% bărbați; 88% de rasă caucaziană; iar 49% și 51% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 4 (interval de 1 până la 12). Un procent de 81% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 35% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 61% dintre pacienți s-a efectuat un auto-transplant de celule stem (auto-TCS), 38% nu au fost eligibili pentru transplant; la 17% nu s-a utilizat anterior brentuximab vedotin; iar 36% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 80% cu scleroză nodulară, 11% cu celularitate mixtă, 4% bogat limfocitar și 2% cu depleție limfocitară.

În rândul pacienților din KEYNOTE-013, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 32 ani (7% cu vârsta de 65 ani sau peste); 58% bărbați; 94% de rasă caucaziană; iar 45% și 55% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 5 (interval de 2 până la 15). Un procent de 87% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 39% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 74% dintre pacienți s-a efectuat un auto-TCS, 26% nu au fost eligibili pentru transplant; iar 42% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 97% cu scleroză nodulară și 3% cu celularitate mixtă.

Criteriile principale de evaluare a eficacității (RRO și RRC) au fost evaluate prin analiză centrală, independentă, oarbă, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (*International Working Group - IWG*) revizuite în 2007. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul a fost evaluat în KN087 și KN013 la interval de 12 și respectiv 8 săptămâni, prima evaluare după momentul inițial fiind planificată la săptămâna 12. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultate de eficacitate în studiile KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni n=31
Rata răspunsului obiectiv^c		
RRO % (Î 95%)	69% (62,3 - 75,2)	58% (39,1 - 75,5)
Remisiune completă	22%	19%
Remisiune parțială	47%	39%
Durata răspunsului^c		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,1 (0,0+ - 11,1) ^d	Nu a fost atinsă (0,0+ - 26,1+) ^e
% cu durata ≥ 6 luni	76% ^f	80% ^g
% cu durata ≥ 12 luni	---	70% ^h
Timpul până la răspuns		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,8 (2,1 - 8,8) ^d	2,8 (2,4 - 8,6) ^e
SFP^c		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	70 (33%)	18 (58%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	11,3 (10,8 - Nu a fost atinsă)	11,4 (4,9 - 27,8)
Rata SFP la 6 luni	72%	66%
Rata SFP la 9 luni	62%	---
Rata SFP la 12 luni	---	48%
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	4 (2%)	4 (13%)
Rata SG la 6 luni	99,5%	100%
Rata SG la 12 luni	97,6%	87,1%

^a Durată mediană a perioadei de monitorizare de 10,1 luni

^b Durată mediană a perioadei de monitorizare de 28,7 luni

^c Evaluat prin analiză centrală, independentă, oarbă, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (IWG) revizuite în 2007, pe baza examinărilor prin tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (TC PET)

^d Pe baza pacienților (n=145) cu răspuns la evaluarea independentă

^e Pe baza pacienților (n=18) cu răspuns la evaluarea independentă

^f Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 31 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

^g Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 9 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

^h Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 7 pacienți cu răspunsuri timp de 12 luni sau mai mult

Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Per ansamblu, 20 pacienți cu LHc cu vârsta ≥ 65 ani au fost tratați cu pembrolizumab în cadrul studiilor KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013. Datele provenite de la acești pacienți sunt prea limitate pentru a formula orice concluzie privind siguranța sau eficacitatea la această categorie de pacienți.

Carcinom urotelial

KEYNOTE-045: Studiu controlat efectuat la pacienți cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost evaluate în KEYNOTE-045, un studiu multicentric, randomizat (1:1), controlat, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei care conține săruri de platină. Pacienților trebuia să li se fi administrat o schemă de tratament de primă linie conținând săruri de platină pentru boală locală avansată/metastatică sau ca tratament neoadjuvant/adjuvant, cu recurență/progresie a bolii în interval de ≤ 12 luni după terminarea tratamentului. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra fie KEYTRUDA

într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=270), fie oricare dintre următoarele scheme de chimioterapie administrate toate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=272), conform alegerii investigatorului: paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) sau vinflunină 320 mg/m² (n=87). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare și pacienții cu mai mult de 2 linii anterioare de chimioterapie sistemică pentru cancerul urotelial metastatic. Trebuia ca pacienții cu un status de performanță ECOG de 2 să prezinte o valoare a hemoglobinei ≥ 10 g/dl, să nu aibă metastaze hepatice și să li se fi administrat ultima doză a ultimei scheme de chimioterapie anterioare la interval de ≥ 3 luni înainte de înrolare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 542 pacienți randomizați din KEYNOTE-045, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 66 ani (interval: 26 până la 88), 58% cu vârsta de 65 ani sau peste; 74% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 23% asiatici; 56% au avut un status de performanță ECOG de 1 și 1% au avut un status de performanță ECOG de 2; iar 96% au avut boală în stadiul M1 și 4% boală în stadiul M0. Un procent de 87% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 34% cu metastaze hepatice. Un procent de 86% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 14% au avut o tumoră primară localizată în tractul superior. Un procent de 15% dintre pacienți au prezentat progresia bolii ulterior chimioterapiei anterioare neoadjuvante sau adjuvante care conține săruri de platină. La un procent de 21% s-au administrat 2 scheme terapeutice sistemice anterioare pentru statusul metastatic. La un procent de 76% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatină, la 23% s-a administrat anterior carboplatină, iar 1% au fost tratați cu alte scheme terapeutice pe bază de săruri de platină.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1) și durata răspunsului. Tabelul 13 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația ITT. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG este ilustrată în Figura 7. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG și SFP pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab comparativ cu chimioterapia. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pembrolizumab și chimioterapie cu privire la SFP.

Tabelul 13: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial tratați anterior cu chimioterapie, în studiul KEYNOTE-045

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=270	Chimioterapie n=272
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	155 (57%)	179 (66%)
Risc relativ* (II 95%)	0,73 (0,59 - 0,91)	
Valoarea p [†]	0,002	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	10,3 (8,0 - 11,8)	7,4 (6,1 - 8,3)
SFP[‡]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	218 (81%)	219 (81%)
Risc relativ* (II 95%)	0,98 (0,81 - 1,19)	
Valoarea p [†]	0,416	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	2,1 (2,0 - 2,2)	3,3 (2,3 - 3,5)
Rata răspunsului obiectiv[‡]		
RRO % (II 95%)	21% (16 - 27)	11% (8 - 16)
Valoarea p [§]	0,001	
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	14%	8%
Boală stabilă	17%	34%
Durata răspunsului^{‡,¶}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,6+ - 15,6+)	4,3 (1,4+ - 15,4+)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 6 luni	41 (78%)	7 (40%)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 12 luni	14 (68%)	3 (35%)

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

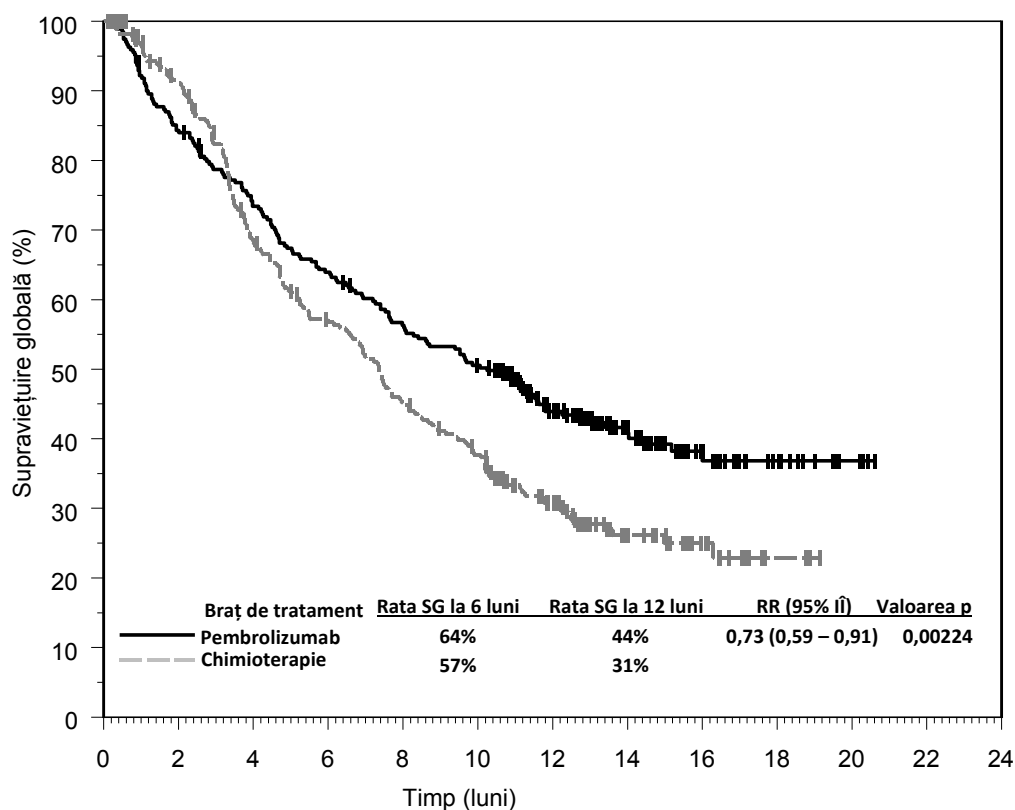
‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

§ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen

¶ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 7: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-045 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chimioterapie:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

În cadrul studiului KEYNOTE-045 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut un scor PD-L1 combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) < 10% [pembrolizumab: n=186 (69%) comparativ cu chimioterapia: n=176 (65%)] sau ≥ 10% [pembrolizumab: n=74 (27%) comparativ cu chimioterapia: n= 90 (33%)], atât în brațul de tratament cu pembrolizumab, cât și în cel cu chimioterapie (vezi Tabelul 14).

Tabelul 14: SG în funcție de expresia PD-L1

Expresia PD-L1	Pembrolizumab	Chimioterapie	Risc relativ* (Î 95%)
	SG în funcție de expresia PD-L1 Număr de evenimente (număr de pacienți)		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61 - 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37 - 0,88)

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Rezultatele raportate de către pacient (PRO - *Patient-reported outcomes*) au fost evaluate utilizând chestionarul EORTC QLQ-C30. Conform EORTC QLQ-C30, a fost observat un timp prelungit până la deteriorarea scorului status al sănătății globale/calitatea vieții (QoL) pentru pacienții tratați cu pembrolizumab comparativ cu chimioterapie selectată de investigator (RR: 0,70; Î 95%: 0,55 – 0,90). Pe durata a 15 săptămâni de monitorizare, pacienții tratați cu pembrolizumab au prezentat un scor status al sănătății globale/QoL stabil, în timp ce cei tratați cu chimioterapie selectată de investigator au

avut reduceri ale scorului status al sănătății globale/QoL. Aceste rezultate trebuie interpretate în contextul modelului de studiu deschis și, prin urmare, este necesară precauție.

KEYNOTE-052: Studiu deschis efectuat la pacienți cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost studiate în KEYNOTE-052, un studiu multicentric, deschis, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul a 370 pacienți cu carcinom urotelial care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 74 ani (82% cu vârsta de 65 ani sau peste); 77% bărbați; iar 89% de rasă caucaziană și 7% asiatici. Un procent de 87% au avut boală în stadiul M1 și 13% au avut boală în stadiul M0. Un procent de 85% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 21% cu metastaze hepatice. Motivele lipsei de eligibilitate pentru cisplatină au inclus: valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (50%), status de performanță ECOG de 2 (32%), status de performanță ECOG de 2 și valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (9%), și altele (insuficiență cardiacă Clasa III, neuropatie periferică gradul 2 sau mai mare și pierdere a auzului gradul 2 sau mai mare; 9%). La un procent de 90% dintre pacienți nu s-a administrat tratament anterior, iar la 10% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină. Un procent de 81% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 19% dintre pacienți au avut o tumoră primară localizată în tractul superior.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Tabelul 15 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația din studiu, pe baza unei perioade mediane de monitorizare de 9,5 luni pentru toți pacienții.

Tabelul 15: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, în studiul KEYNOTE-052

Criteriu final	n=370
Rata răspunsului obiectiv*	
RRO % (ÎÎ 95%)	29% (25 - 34)
Rata de control al bolii [†]	47%
Răspuns complet	7%
Răspuns parțial	22%
Boală stabilă	18%
Durata răspunsului	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,4+ - 19,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	82% [‡]
Timpul până la răspuns	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,1 (1,3 - 9,0)
SFP*	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	2,3 (2,1 - 3,4)
Rata SFP la 6 luni	34%
SG*	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	11,0 (10,0 - 13,6)
Rata SG la 6 luni	67%

* Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

[†] Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

[‡] Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 77 pacienți cu răspuns timp de 6 luni sau mai mult

În cadrul studiului KEYNOTE-052 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut CPS PD-L1 < 10% (n=251; 68%) sau ≥ 10% (n=110; 30%) (vezi Tabelul 16).

Tabelul 16: RRO în funcție de expresia PD-L1

Expresia PD-L1	RRO % în funcție de expresia PD-L1* (ÎÎ 95%)
	Pembrolizumab
<10%	21 (16,2 - 26,7)
≥10%	47 (37,7 - 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pembrolizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne (cu excepția celor de la nivelul sistemului nervos central, al țesuturilor hematopoietice și limfoide) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al pembrolizumab a fost studiat la un număr de 2993 pacienți cu melanom metastatic sau nerezecabil, NSCLC sau carcinom cărora li s-au administrat doze situate între 1-10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni.

Absorbție

Pembrolizumab se administrează în perfuzie intravenoasă și de aceea este biodisponibil imediat și în totalitate.

Distribuție

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al pembrolizumab la starea de echilibru este mic (~7,5 l; CV: 20%). Așa cum este de așteptat pentru un anticorp, pembrolizumab nu prezintă legare specifică de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Pembrolizumab este catabolizat pe căi nespecifice; metabolizarea nu are nici un rol în eliminarea acestuia.

Eliminare

Clearance-ul sistemic al pembrolizumab este de ~0,2 l/zi (CV: 37%), iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de ~25 zile (CV: 38%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la pembrolizumab exprimată sub forma concentrației maxime (C_{max}) sau a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a crescut proporțional cu doza din intervalul de dozaj care conferă eficacitate. S-a constatat că după administrarea de doze repetate, clearance-ul pembrolizumab este independent de timp și acumularea sistemică a fost de aproximativ 2,1 ori în cazul administrării la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile apropiate de cele de la starea de echilibru ale pembrolizumab au fost obținute până la 18 săptămâni; valorile mediane ale concentrațiilor plasmatică minime la starea de echilibru (C_{min}) la 18 săptămâni au fost de aproximativ 21 mcg/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni și de 28 mcg/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni. Aria mediană de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp, la starea de echilibru, pe durata a 3 săptămâni ($ASC_{0-3 \text{ săptămâni}}$) a fost de 658 mcg·zi/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni și de 876 mcg·zi/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni.

După administrarea a 200 mg pembrolizumab la interval de 3 săptămâni la pacienții cu LHC, valoarea mediană a C_{min} observată la starea de echilibru a fost cu până la 40% mai mare decât cea din alte tipuri de tumori tratate cu aceeași doză; cu toate acestea, intervalul concentrațiilor plasmatică minime este similar. Nu există diferențe notabile privind valoarea mediană a C_{max} între LHC și alte tipuri de tumori. Pe baza datelor de siguranță disponibile în LHC și alte tipuri de tumori, aceste diferențe nu sunt semnificative clinic.

Grupe speciale de pacienți

Efectele unor covariable diferite asupra farmacocineticii pembrolizumab au fost evaluate prin analize de farmacocinetică populațională. Următorii factori nu au avut niciun efect clinic important asupra eliminării pembrolizumab: vârsta (interval: 15-94 ani), sexul, rasa, insuficiența renală ușoară sau moderată, insuficiența hepatică ușoară și volumul tumoral. Relația dintre greutatea corporală și clearance susține utilizarea fie în doză fixă, fie în funcție de greutatea corporală, pentru a asigura un control adecvat și similar al expunerii.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinicreferitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din SUA privind disfuncția hepatică) comparativ cu pacienți cu

funcție hepatică normală. Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța pembrolizumab a fost evaluată în două studii de toxicitate după doze repetate, cu durata de 1 lună și de 6 luni, efectuate la maimuțe cynomolgus cărora li s-au administrat intravenos doze de 6, 40 sau 200 mg/kg o dată pe săptămână în studiul cu durata de 1 lună și o dată la două săptămâni în studiul cu durata de 6 luni, urmate de o perioadă cu durata de 4 luni în care nu s-a administrat tratament. Nu s-au observat efecte toxicologice relevante și valoarea la care nu s-a observat niciun efect advers (NOAEL) în ambele studii a fost ≥ 200 mg/kg, echivalent cu de 19 ori valoarea de expunere la om corespunzător celei mai mari doze investigate în studiile clinice (10 mg/kg).

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra funcției de reproducere la animale. Calea anti-PD-1/PD-L1 se consideră a fi implicată în menținerea toleranței față de făt în timpul sarcinii. La modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal.

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra fertilității la animale. În studiile cu durata de 1 lună și de 6 luni privind toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine; cu toate acestea, numeroase animale din aceste studii nu ajunseseră la maturitate sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Zaharoză
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită sau diluată trebuie utilizată imediat. Soluția reconstituită sau diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval total de 24 ore de la reconstituire poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^\circ\text{C}$). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire sau diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I a 15 ml, cu un dop din bromobutil de culoare gri și un sigiliu din aluminiu cu capac detașabil de culoare verde, care conține pembrolizumab 50 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătire și administrare

- Înainte de reconstituire, flaconul cu pulbere liofilizată poate fi scos de la frigider (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$) pentru un interval maxim de 24 ore.
- Respectând tehnica aseptică, se adaugă 2,3 ml de apă pentru preparate injectabile pentru a obține o soluție de KEYTRUDA cu concentrația de 25 mg/ml (pH 5,2-5,8). Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 10 mg (0,4 ml) pentru a asigura recuperarea a 50 mg KEYTRUDA pe flacon. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.
- Pentru a preveni formarea de spumă, se introduce apa pentru preparate injectabile pe lângă peretele flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată.
- Se rotește ușor flaconul pentru a facilita reconstituirea pulberii liofilizate. Se lasă să se odihnească 5 minute pentru ca bulele să dispară. A nu se agita flaconul.
- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Soluția reconstituită de KEYTRUDA este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Se aruncă flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Se extrage volumul necesar până la 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA și se transferă într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Se omogenizează soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită sau diluată trebuie utilizată imediat. Soluția reconstituită sau diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C . Acest interval total de 24 ore de la reconstituire poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Soluția perfuzabilă se administrează intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2-5 μm , încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1024/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iulie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 4 ml de concentrat conține pembrolizumab 100 mg.
Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Pembrolizumab este un anticorp monoclonal umanizat cu acțiune împotriva receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1 – programmed cell death-1) (izotipul IgG4/kappa cu o modificare a secvenței de stabilizare în regiunea Fc) produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN recombinat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH-ul 5,2-5,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Testarea PD-L1 pentru pacienții cu NSCLC

Pacienții cu NSCLC trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

KEYTRUDA trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.

Doza recomandată de KEYTRUDA este:

- 200 mg pentru NSCLC care nu a fost tratat anterior cu chimioterapie, LHC sau pentru carcinom urotelial.
- 2 mg/kg pentru NSCLC care a fost tratat anterior cu chimioterapie sau pentru melanom.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Amânarea sau întreruperea administrării tratamentului (vezi și pct. 4.4)

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului pentru KEYTRUDA

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 3 sau 4, sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradul 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori ale creatininei > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale creatininei > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

Endocrinopatii	Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul > 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad \geq 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1* Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau 4 care se ameliorează până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul \geq 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creștereri ale AST sau ALT \geq 50% și durată \geq 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1*
	Miocardită gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Reacții Adverse Versiunea 4.0 (formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

* Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradul 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de KEYTRUDA, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la \leq 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu KEYTRUDA trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în Tabelul 1, tratamentul cu KEYTRUDA trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse de gradul 4 sau reacțiilor adverse recurente de gradul 3.

Doar la pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea KEYTRUDA trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradul 0-1.

Pacienții tratați cu KEYTRUDA trebuie să primească Cardul de avertizare al pacientului și să fie informați despre riscurile administrării KEYTRUDA (vezi de asemenea prospectul).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În general, nu s-au raportat diferențe cu privire la siguranța sau eficacitatea medicamentului între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani). Nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți.

Datele provenite de la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt prea limitate pentru a formula concluzii privind categoria de pacienți cu LHc (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Melanom ocular

Datele privind siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la pacienții cu melanom ocular sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Scor al statusului de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Pacienții cu scorul statusului de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice pentru melanom, NSCLC și LHc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

KEYTRUDA trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important ca o metodologie bine validată și solidă să fie aleasă pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive.

Reacții adverse mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4 (vezi pct. 4.2). Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hipofizită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2). Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic (vezi pct. 4.2).

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului; prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacții cutanate severe mediate imun au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă definitiv și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală, la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). În cazul apariției semnelor sau simptomelor de SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol, în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de KEYTRUDA dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Ulterior introducerii pe piață, a fost raportat rejețul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu pembrolizumab poate crește riscul de rejeț la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu pembrolizumab raportat la riscul posibil de rejeț de organ.

Reacții asociate administrării în perfuzie

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie (vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab (vezi pct. 4.2). Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Precauții specifice afecțiunii

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen) în limfomul Hodgkin clasic

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie să fie făcută pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.8).

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

La pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă, înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab. La pacienții cu cancer urotelial, pe parcursul a 2 luni a fost observat un număr mai mare de decese în cazul tratamentului cu pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia (vezi pct. 5.1). Factorii asociați cu decesele timpurii au fost boala cu progresie rapidă în timpul tratamentului anterior cu săruri de platină și metastazele hepatice.

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu cancer urotelial care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de cisplatină

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii în cadrul populației de studiu din KEYNOTE-052 au inclus o proporție de pacienți eligibili pentru administrarea unei combinații pe bază de carboplatină sau mono-chimioterapie, pentru care beneficiul nu a fost încă evaluat într-un studiu comparativ. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu stare de sănătate fragilă (de exemplu, status de performanță ECOG 3) care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de

chimioterapie. În absența acestor date, pembrolizumab trebuie utilizat cu precauție la această populație, după o analiză atentă a potențialelor riscuri și beneficii pentru fiecare pacient în parte.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG ≥ 2 (cu excepția carcinomului urotelial); infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun la tratamentul cu ipilimumab, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecții active au fost excluși din studiile clinice și a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecții active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost tratați prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu anomalii renale semnificative clinic (creatinină $> 1,5$ x LSVN) sau anomalii hepatice semnificative clinic (bilirubină $> 1,5$ x LSVN, ALT, AST $> 2,5$ x LSVN în absența metastazelor hepatice) la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice, prin urmare informațiile sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică moderată până la severă.

Pentru subiecții cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapie de salvare sunt limitate (vezi pct. 5.1).

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Card de avertizare al pacientului

Toți prescriptorii KEYTRUDA trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică. Prescriptorul trebuie să discute cu pacientul riscurile tratamentului cu KEYTRUDA. Pacientul va primi Cardul de avertizare al pacientului odată cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii cu pembrolizumab privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Deoarece pembrolizumab este eliminat din circulația sistemică prin catabolizare, nu se așteaptă să apară interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele pembrolizumab asupra funcției de reproducere; cu toate acestea, la modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal (vezi pct. 5.3). Dat fiind mecanismul de acțiune, aceste rezultate indică un risc potențial ca administrarea de pembrolizumab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de feți morți.

Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane G4 (IgG4) traversează bariera fetoplacentară; prin urmare, fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale pembrolizumab asupra fertilității. Pe baza studiilor efectuate la maimuțe privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 1 lună și 6 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pembrolizumab poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea pembrolizumab s-a raportat apariția oboselii (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos)

Siguranța pembrolizumab a fost evaluată la 3830 pacienți cu melanom în stadiu avansat, NSCLC, LHC sau carcinom urotelial în cadrul studiilor clinice în care s-au utilizat patru doze (2 mg/kg la interval de 3 săptămâni, 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni). La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) la pembrolizumab au fost oboseala (21%), pruritul (16%), erupția cutanată tranzitorie (13%), diareea (12%) și greața (10%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 4.4).

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a pembrolizumab sunt enumerate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2: Reacții adverse survenite la pacienții tratați cu pembrolizumab

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	anemie
Mai puțin frecvente	neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie, eozinofilie
Rare	purpură trombocitopenică imună, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacții asociate administrării în perfuzie ^a
Rare	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid

Tulburări endocrine	
Frecvente	hipertiroidism, hipotiroidism ^b
Mai puțin frecvente	hipofizită ^c , insuficiență corticosuprarenaliană, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	diabet zaharat tip 1 ^d , hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	epilepsie, letargie, neuropatie periferică
Rare	sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	uveită ^e , xeroftalmie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	miocardită
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	pneumonită ^f , dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	diaree, greață
Frecvente	colită ^g , vărsături, durere abdominală ^h , constipație, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită ⁱ
Rare	perforație la nivelul intestinului subțire
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	hepatită ^j
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^k , prurit ^l
Frecvente	reacții cutanate severe ^m , vitiligo ⁿ , xerodermie, eritem
Mai puțin frecvente	keratoză lichenoidă ^o , psoriazis, alopecie, dermatită, dermatită acneiformă, eczemă, modificări ale culorii părului, papule
Rare	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	artralgie, miozită ^p , durere musculo-scheletică ^q , artrită ^r , durere la nivelul extremităților
Mai puțin frecvente	tenosinovită ^s
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	nefrită ^t
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie, edem ^u , pirexie, simptome asemănătoare gripei, frisoane
Investigații diagnostice	
Frecvente	creștere a valorii plasmatică a alanin aminotransferazei, creștere a valorii plasmatică a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii sanguine a fosfatazei alcaline, creștere a valorii sanguine a creatininei
Mai puțin frecvente	creștere a valorii sanguine a bilirubinei, creștere a valorii plasmatică a amilazei, hipercalcemie

Următorii termeni reprezintă un grup de evenimente asociate care descriu mai degrabă o afecțiune medicală decât un eveniment unic.

- a. reacții asociate administrării în perfuzie (hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, hipersensibilitate și sindrom de eliberare a citokinelor)
- b. hipotiroidism (mixedem)
- c. hipofizită (hipopituitarism)
- d. diabet zaharat tip 1 (cetoacidoză diabetică)
- e. uveită (irită și iridociclită)
- f. pneumonită (boală pulmonară interstițială)
- g. colită (colită microscopică și enterocolită)
- h. durere abdominală (disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior și durere în etajul abdominal inferior)
- i. pancreatită (pancreatită autoimună și pancreatită acută)
- j. hepatită (hepatită autoimună și afectare hepatică indusă de medicament)
- k. erupție cutanată tranzitorie (erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie foliculară, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginosă, erupție cutanată tranzitorie veziculară și erupție cutanată tranzitorie genitală)
- l. prurit (urticarie, urticarie papulară, prurit generalizat și prurit genital)
- m. reacții cutanate severe (dermatită exfoliativă, eritem multiform, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, pemfigoid și grad ≥ 3 pentru următoarele: prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie generalizată și erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, dermatită psoriaziformă, prurit generalizat)
- n. vitiligo (depigmentare cutanată, hipopigmentare cutanată și hipopigmentare la nivelul pleoapei)
- o. keratoză lichenoidă (lichen plan și lichen scleros)
- p. miozită (mialgie, miopatie, polimialgie reumatică și rabdomioliză)
- q. durere musculo-scheletică (disconfort musculo-scheletic, dorsalgie, rigiditate musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică și torticolis)
- r. artrită (tumefiere articulară, poliartrită și efuziune articulară)
- s. tenosinovită (tendinită, sinovită și durere la nivelul tendonului)
- t. nefrită (nefrită autoimună, nefrită tubulo-interstițială și insuficiență renală sau insuficiență renală acută cu dovada prezenței nefritei, sindrom nefrotic)
- u. edem (edem periferic, edem generalizat, supraîncărcare cu fluide, retenție de fluide, edem palpebral și edem la nivelul buzei, edem facial, edem localizat și edem periorbital)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe studiile clinice în cadrul cărora pacienților li s-a administrat pembrolizumab în trei doze (2 mg/kg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni) (vezi pct. 5.1). Ghidurile de management pentru aceste reacții adverse sunt descrise la punctul 4.4.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.4)

Pneumonita mediată imun

Pneumonita a survenit la 139 (3,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 56 (1,5%), 38 (1,0%), 9 (0,2%), respectiv 5 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul pneumonitei a fost de 3,7 luni (interval: 2 zile până la 21,3 luni). Durata mediană a fost de 2,1 luni (interval: 1 zi până la 17,2+ luni). Pneumonita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 60 (1,6%) pacienți. Pneumonita s-a remis la 81 pacienți, la 1 caz existând sechele.

Colita mediată imun

Colita a survenit la 71 (1,9%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 15 (0,4%), 44 (1,1%), respectiv 3 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul colitei a fost de 3,6 luni (interval: 7 zile până la 16,2 luni). Durata mediană a fost de 1,3 luni (interval: 1 zi până la 8,7+ luni). Colita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 18 (0,5%) pacienți. Colita s-a remis la 61 pacienți.

Hepatita mediată imun

Hepatita a survenit la 23 (0,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 4 (0,1%), 16 (0,4%), respectiv 2 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hepatitei a fost de 1,3 luni (interval: 8 zile până la 21,4 luni). Durata mediană a fost de 1,5 luni (interval: 8 zile până la 20,9+ luni). Hepatita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 7 (0,2%) pacienți. Hepatita s-a remis la 19 pacienți.

Nefrita mediată imun

Nefrita a survenit la 15 (0,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 3 (0,1%), 10 (0,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul nefritei a fost de 4,9 luni (interval: 12 zile până la 12,8 luni). Durata mediană a fost de 1,8 luni (interval: 10 zile până la 10,5+ luni). Nefrita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 7 (0,2%) pacienți. Nefrita s-a remis la 9 pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Hipofizita a survenit la 21 (0,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 6 (0,2%), 12 (0,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipofizitei a fost de 3,7 luni (interval: 1 zi până la 17,7 luni). Durata mediană a fost de 3,3 luni (interval: 4 zile până la 12,7+ luni). Hipofizita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,2%) pacienți. Hipofizita s-a remis la 10 pacienți, în 2 cazuri existând sechele.

Hipertiroidismul a survenit la 135 (3,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 32 (0,8%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipertiroidismului a fost de 1,4 luni (interval: 1 zi până la 21,9 luni). Durata mediană a fost de 2,1 luni (interval: 10 zile până la 15,5+ luni). Hipertiroidismul a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 2 (0,1%) pacienți. Hipertiroidismul s-a remis la 104 (77%) pacienți, la 1 caz existând sechele.

Hipotiroidismul a survenit la 345 (9,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 251 (6,6%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipotiroidismului a fost de 3,5 luni (interval: 1 zi până la 18,9 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 2 zile până la 29,9+ luni). Un pacient (< 0,1%) a întrerupt tratamentul cu pembrolizumab din cauza hipotiroidismului. Hipotiroidismul s-a remis la 81 (23%) pacienți, în 6 cazuri existând sechele. La pacienții cu LHc (n=241), incidența hipotiroidismului a fost de 14,1% (toate gradele), cu 0,4% cazuri de grad 3.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile cutanate severe mediate imun au survenit la 63 (1,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 4 (0,1%), respectiv 52 (1,4%) pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab. Valoarea mediană a timpului până la debutul reacțiilor cutanate severe a fost de 2,5 luni (interval: 4 zile până la 21,5 luni). Durata mediană a fost de 2,0 luni (interval: 3 zile până la 17,8+ luni). Reacțiile cutanate severe au dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,2%) pacienți. Reacțiile cutanate severe s-au remis la 41 pacienți.

Au fost observate cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Complicații ale TCSH alogen în limfomul Hodgkin clasic

Dintre 23 pacienți cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab, 6 pacienți (26%) au dezvoltat BGcG, unul dintre cazuri fiind letal, iar 2 pacienți (9%) au dezvoltat BVO hepatică severă, ca urmare a tratamentului de condiționare de intensitate redusă, unul dintre cazuri fiind letal. Cei 23 pacienți au avut o durată mediană a perioadei de monitorizare ulterioară TCSH alogen de 5,1 luni (interval: 0-26,2 luni).

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienți tratați cu pembrolizumab în doză de 2 mg/kg la interval de trei săptămâni, 200 mg la interval de trei săptămâni sau 10 mg/kg la interval de două sau trei săptămâni, 36 (1,8%) din 2034 pacienți care au putut fi evaluați au avut rezultate pozitive pentru anticorpi împotriva pembrolizumab asociați tratamentului, din care 9 (0,4%) pacienți au avut anticorpi neutralizanți împotriva pembrolizumab. Nu a existat nicio dovadă de modificare a profilului farmacocinetic sau a celui de siguranță asociată apariției anticorpilor anti-pembrolizumab de legare sau neutralizanți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu pembrolizumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC18

Mecanism de acțiune

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

Eficacitate și siguranță clinică

Dozajul pentru pacienții cu melanom și NSCLC tratat anterior

În studii clinice care au comparat administrarea pembrolizumab în doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni, 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni și 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, la pacienți cu melanom sau pacienți cu NSCLC tratați anterior, eficacitatea și siguranța au fost similare. Doza recomandată este de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni.

Melanom

KEYNOTE-006: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în studiul KEYNOTE-006, un studiu de fază III, multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului pentru melanom avansat la pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 (n=279) sau 3 săptămâni (n=277) sau ipilimumab 3 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=278). Nu a fost obligatoriu ca pacienților cu melanom cu mutație BRAF V600E să li se fi administrat anterior tratament cu un inhibitor al BRAF.

Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 48, și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 834 pacienți, 60% au fost bărbați, 44% au avut vârsta ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 18-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. O proporție de 65% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 9% au avut antecedente de metastaze cerebrale, 66% nu au utilizat niciun tratament anterior, iar 34% au utilizat un tratament anterior. O proporție de 31% au avut un status de performanță ECOG 1, 69% au avut un status de performanță ECOG 0 și 32% au avut valori crescute

de LDH. Mutațiile BRAF au fost raportate la 302 (36%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 139 (46%) au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP; pe baza Evaluării Integrate Radiologice și Oncologice [IRO] utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide [RECIST], versiunea 1.1) și supraviețuirea globală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata globală de răspuns (RGR) și durata răspunsului. Tabelul 3 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la pacienții netratați anterior cu ipilimumab, la analiza finală efectuată după cel puțin 21 luni de monitorizare. Pe baza analizei finale, curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP sunt ilustrate în Figurile 1 și 2.

Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni n=279	Ipilimumab 3 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=278
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,68 (0,53 - 0,86)	0,68 (0,53 - 0,87)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (24 - NA)	Nu a fost atinsă (22 - NA)	16 (14 - 22)
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,61 (0,50 - 0,75)	0,61 (0,50 - 0,75)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	4,1 (2,9 - 7,2)	5,6 (3,4 - 8,2)	2,8 (2,8 - 2,9)
Cel mai bun răspuns global			
RGR % (ÎI 95%)	36% (30 - 42)	37% (31 - 43)	13% (10 - 18)
Răspuns complet %	13%	12%	5%
Răspuns parțial %	23%	25%	8%
Durata răspunsului[‡]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,0 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,8 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 23,8+)
% răspuns persistent la 18 luni	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

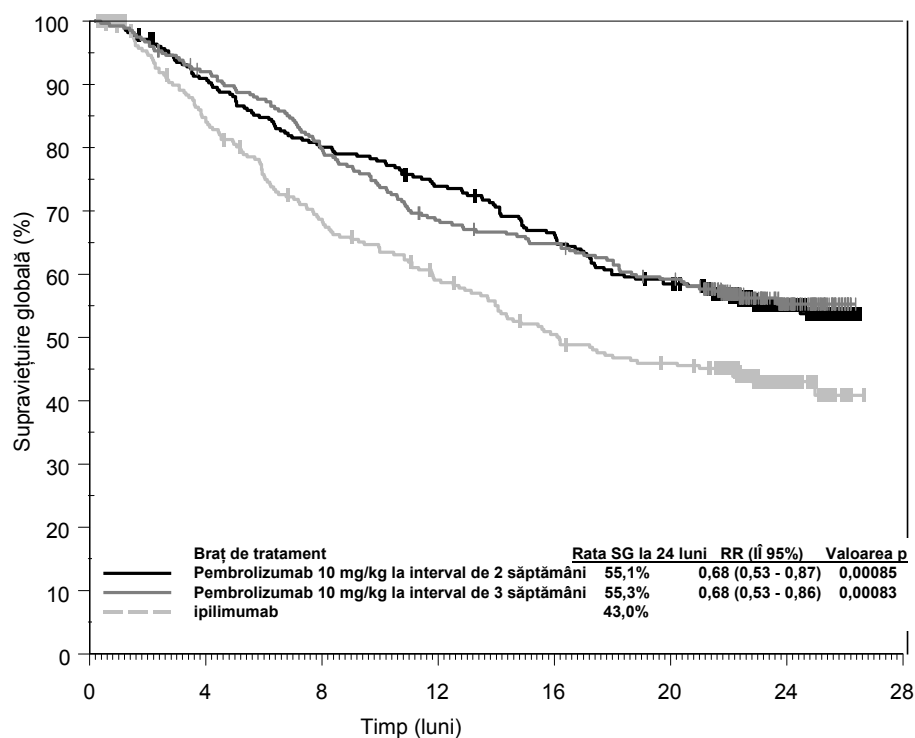
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu a fost disponibil

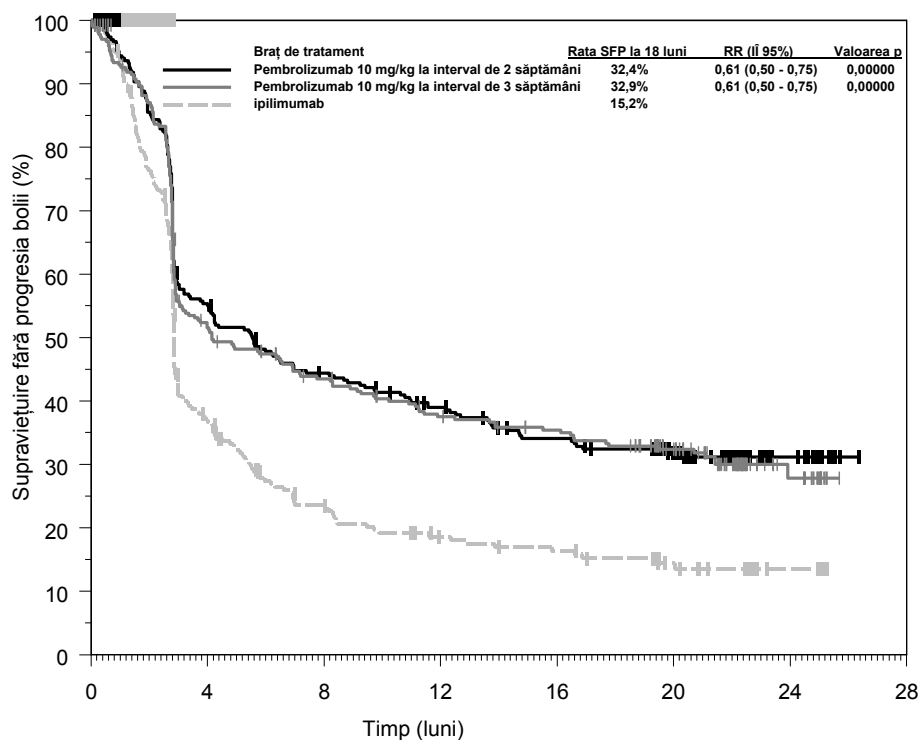
Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu melanom, tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în studiul KEYNOTE-002, un studiu multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului în melanomul avansat, la pacienți tratați anterior cu ipilimumab și, în cazul în care aceștia aveau status mutațional BRAF V600 pozitiv, tratați anterior cu un inhibitor BRAF sau MEK. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 2 mg/kg (n=180) sau 10 mg/kg (n=181) la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie (n=179; incluzând dacarbazină, temozolomidă, carboplatină, paclitaxel sau carboplatină+paclitaxel). Studiul nu a înrolat pacienți cu boli autoimune sau pacienți tratați cu imunosupresoare; alte criterii de excludere au fost antecedentele de reacții adverse severe sau care pun viața în pericol, mediate imun, din cauza tratamentului cu ipilimumab, definite ca toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care a necesitat corticoterapie (doză > 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durată de peste 12 săptămâni; prezența reacțiilor adverse de grad ≥ 2 din cauza tratamentului anterior cu ipilimumab; antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la utilizarea altor anticorpi monoclonali; antecedente de pneumonită sau boală pulmonară interstițială; infecție cu virusul HIV, virusul hepatitic B sau hepatitic C și status de performanță ECOG ≥ 2 .

Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la 48 de săptămâni și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent după prima evaluare planificată a bolii au putut trece în celălalt braț de tratament pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni fără a se cunoaște alocarea la tratament.

Dintre cei 540 pacienți, 61% au fost bărbați, 43% au avut vârstă ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 15-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. O proporție de 82% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 73% au utilizat cel puțin două și la 32% dintre pacienți li s-au administrat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. O proporție de 45% au avut un status de performanță ECOG 1, 40% au avut valori crescute de LDH și 23% au prezentat mutații tumorale BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza IRO, utilizând RECIST versiunea 1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RGR și durata răspunsului. Tabelul 4 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la analiza finală, provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab, iar curba Kaplan-Meier corespunzătoare SFP este ilustrată în Figura 3. Ambele brațe de tratament cu pembrolizumab au fost superioare chimioterapiei în ceea ce privește SFP, și nu a existat nicio diferență între dozele de pembrolizumab. Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între pembrolizumab și chimioterapie în analiza finală a SG neajustată pentru potențialele efecte generatoare de confuzie ale trecerii în celălalt braț de tratament. Dintre pacienții randomizați pentru a li se administra chimioterapie, 55% au trecut în celălalt braț de tratament și li s-a administrat ulterior tratament cu pembrolizumab.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni n=181	Chimioterapie n=179
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,58 (0,46 - 0,73)	0,47 (0,37 - 0,60)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	2,9 (2,8 - 3,8)	3,0 (2,8 - 5,2)	2,8 (2,6 - 2,8)
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,86 (0,67 - 1,10)	0,74 (0,57 - 0,96)	---
Valoarea p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	13,4 (11,0 - 16,4)	14,7 (11,3 - 19,5)	11,0 (8,9 - 13,8)
Cel mai bun răspuns global			
RGR % (ÎI 95%)	22% (16 - 29)	28% (21 - 35)	5% (2 - 9)
Răspuns complet %	3%	7%	0%
Răspuns parțial %	19%	20%	5%
Durata răspunsului[§]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	22,8 (1,4+ - 25,3+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 28,3+)	6,8 (2,8 - 11,3)
% răspuns persistent la 12 luni	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

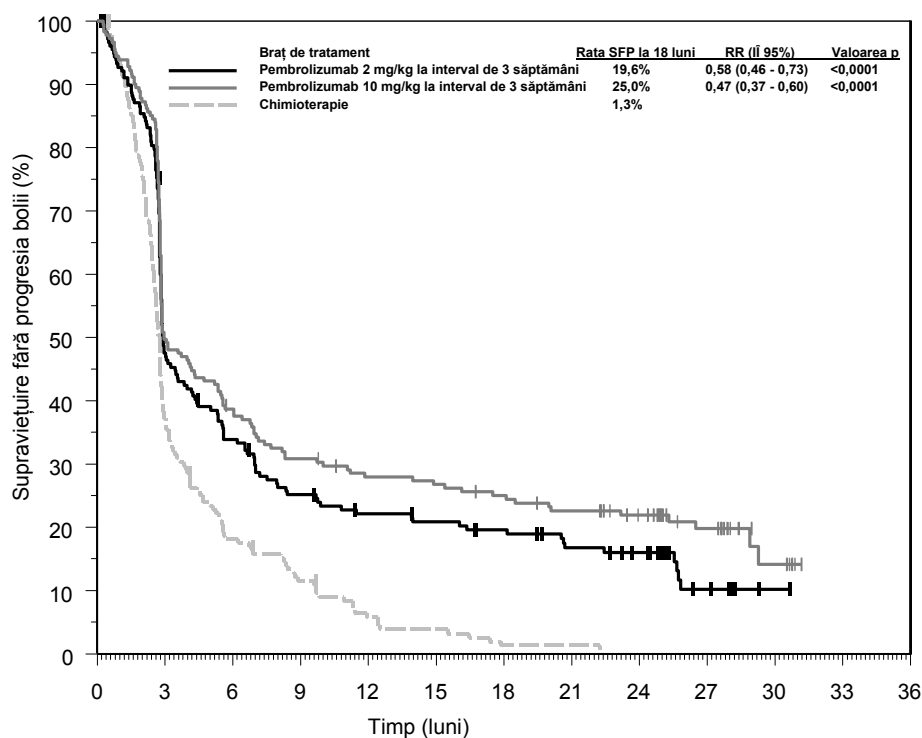
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial la analiza finală

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-002 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni:	181	69	48	42	30	5	0
Chimioterapie	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Studiu deschis efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior și tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab la pacienții cu melanom avansat au fost investigate într-un studiu fără grup control, deschis, KEYNOTE-001. Eficacitatea a fost evaluată la 276 pacienți din două cohorte definite, una care a inclus pacienți tratați anterior cu ipilimumab (și în cazul prezenței mutației BRAF V600, cu un inhibitor al BRAF sau MEK) și cealaltă care a inclus pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni. Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Criteriile de excludere au fost similare celor din studiul KEYNOTE-002.

Dintre cei 89 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg și care au fost tratați anterior cu ipilimumab, 53% au fost bărbați, 33% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 59 ani (interval: 18-88). Cu excepția a doi pacienți, toți au fost de rasă caucaziană. O proporție de 84% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 8% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. O proporție de 70% au utilizat cel puțin două și 35% dintre pacienți au utilizat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 13% din populația înrolată în studiu. Toți pacienții cu mutații tumorale BRAF au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Dintre cei 51 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg și nu au fost tratați anterior cu ipilimumab, 63% au fost bărbați, 35% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 35-80). Cu excepția unui pacient, toți au fost de rasă caucaziană. O proporție de 63% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 2% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. La 45% nu s-a administrat anterior niciun fel de tratament pentru melanomul în stadiu

avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 20 (39%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 10 (50%) pacienți au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RGR conform evaluării independente pe baza criteriilor RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de control al bolii (RCB; incluzând răspunsul complet, răspunsul parțial și boala stabilă), durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul tumoral a fost evaluat la intervale de 12 săptămâni. Tabelul 5 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității provenite de la pacienții tratați anterior sau netratați anterior cu ipilimumab, cărora li s-a administrat pembrolizumab în doza recomandată, pe baza unei perioade minime de monitorizare de 30 luni pentru toți pacienții.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-001

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni la pacienții tratați anterior cu ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni la pacienții netratați anterior cu ipilimumab n=51
Cel mai bun răspuns global* conform evaluării IRO[†]		
RGR %, (ÎI 95%)	26% (17 - 36)	35% (22 - 50)
Răspuns complet	7%	12%
Răspuns parțial	19%	24%
Rata de control al bolii % [‡]	48%	49%
Durata răspunsului[§]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	30,5 (2,8+ - 30,6+)	27,4 (1,6+ - 31,8+)
% răspuns persistent la 24 luni [¶]	75%	71%
SFP		
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	4,9 (2,8 - 8,3)	4,7 (2,8 - 13,8)
Rata SFP la 12 luni	34%	38%
SG		
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	18,9 (11 - nu a fost disponibil)	28,0 (14 - nu a fost disponibil)
Rata SG la 24 luni	44%	56%

* Include pacienții fără tumoră măsurabilă la momentul inițial, conform evaluării radiologice independente

[†] IRO = radiologie integrată și evaluare oncologică utilizând RECIST 1.1

[‡] Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

[§] Pe baza pacienților cu răspuns confirmat de evaluarea independentă, începând cu data la care răspunsul a fost prima dată înregistrat; n=23 pentru pacienții tratați anterior cu ipilimumab; n=18 pentru pacienții netratați anterior cu ipilimumab

[¶] Pe baza estimării Kaplan-Meier

Rezultatele provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab (n=84) și cei netratați anterior cu ipilimumab (n=52), cărora li s-a administrat pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni, au fost similare celor observate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni.

Analizele pe subgrupuri de pacienți

Statusul mutațional BRAF în melanom

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status BRAF tipul sălbatic (n=414; 77%) sau cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF (n=126; 23%), așa cum se prezintă în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=136)	Chimioterapie (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni (n=44)	Chimioterapie (n=42)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,50 (0,39 - 0,66)	---	0,79 (0,50 - 1,25)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,78 (0,58 - 1,04)	---	1,07 (0,64 - 1,78)	---
RGR %	26%	6%	9%	0%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu BRAF tipul sălbatic (n=525; 63%), cu mutații BRAF care nu au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=163; 20%) și cu mutații BRAF care au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=139; 17%), așa cum se prezintă în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF netratați anterior cu tratament anti-BRAF		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=52)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,61 (0,49 - 0,76)	---	0,52 (0,35 - 0,78)	---	0,76 (0,51 - 1,14)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,68 (0,52 - 0,88)	---	0,70 (0,40 - 1,22)	---	0,66 (0,41 - 1,04)	---
RGR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Statusul PD-L1 în melanom

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (expresia PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale și celulele imune asociate tumorii) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ. Expresia PD-L1 a fost testată retrospectiv prin teste imunohistochimice cu anticorpul 22C3 anti-PD-L1. Printre pacienții care au putut fi evaluați din punct de vedere al expresiei PD-L1 (79%), 69% (n=294) au avut status PD-L1 pozitiv și 31% (n=134) au avut status PD-L1 negativ. Tabelul 8 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-002

Criteria final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,55 (0,40 - 0,76)	---	0,81 (0,50 - 1,31)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,90 (0,63 - 1,28)	---	1,18 (0,70 - 1,99)	---
RGR %	25%	4%	10%	8%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (n=671; 80%) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ (n=150; 18%). Dintre pacienții care au putut fi evaluați pentru exprimarea PD-L1 (98%), 82% au avut status PD-L1 pozitiv și 18% status PD-L1 negativ. Tabelul 9 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-006

Criteria final	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,53 (0,44 - 0,65)	---	0,87 (0,58 - 1,30)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,63 (0,50 - 0,80)	---	0,76 (0,48 - 1,19)	---
RGR %	40%	14%	24%	13%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Melanom ocular

La 20 subiecți cu melanom ocular înrolați în studiul KEYNOTE-001, nu s-au raportat răspunsuri obiective; boala stabilă a fost raportată la 6 pacienți.

NSCLC

KEYNOTE-024: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, netratați anterior

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-024, un studiu multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC metastatic, netratat anterior. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=154) sau chimioterapie care conține săruri de platină conform alegerii investigatorului (n=151; incluzând pemetrexed+carboplatină, pemetrexed+cisplatină, gemcitabină+cisplatină, gemcitabină+carboplatină sau paclitaxel+carboplatină. La pacienții cu tipul non-scuamos s-a putut administra pemetrexed ca tratament de întreținere). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, a fost permisă continuarea tratamentului după confirmarea progresiei bolii. Pacienții la care nu s-a evidențiat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu aberații genomice tumorale EGFR sau ALK; cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani de la tratament; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent au avut posibilitatea de a schimba tratamentul pentru a li se administra pembrolizumab.

În rândul celor 305 pacienți din KEYNOTE-024, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 65 ani (54% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 82% de rasă caucaziană, 15% asiatici; statusul de performanță ECOG 0 și 1 la 35% și respectiv 65%. Caracteristicile bolii au fost scuamos (18%) și non-scuamos (82%); M1 (99%); și metastaze cerebrale (9%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SG și RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Tabelul 10 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație cu intenție de tratament (ITT).

Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-024

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=154	Chimioterapie n=151
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	73 (47%)	116 (77%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,50 (0,37 – 0,68)	
Valoarea p [†]	<0,001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,3 (6,7 - NA)	6,0 (4,2 – 6,2)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	44 (29%)	64 (42%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,60 (0,41 – 0,89)	
Valoarea p [†]	0,005	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (NA - NA)	Nu a fost atinsă (9,4 - NA)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎI 95%)	45% (37 - 53)	28% (21 - 36)
Răspuns complet %	4%	1%
Răspuns parțial %	41%	27%
Durata răspunsului[‡]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+ - 14,5+)	6,3 (2,1+ - 12,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	88% [§]	59% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapie) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 43 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

¶ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 16 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

NA = nu este disponibil

Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)

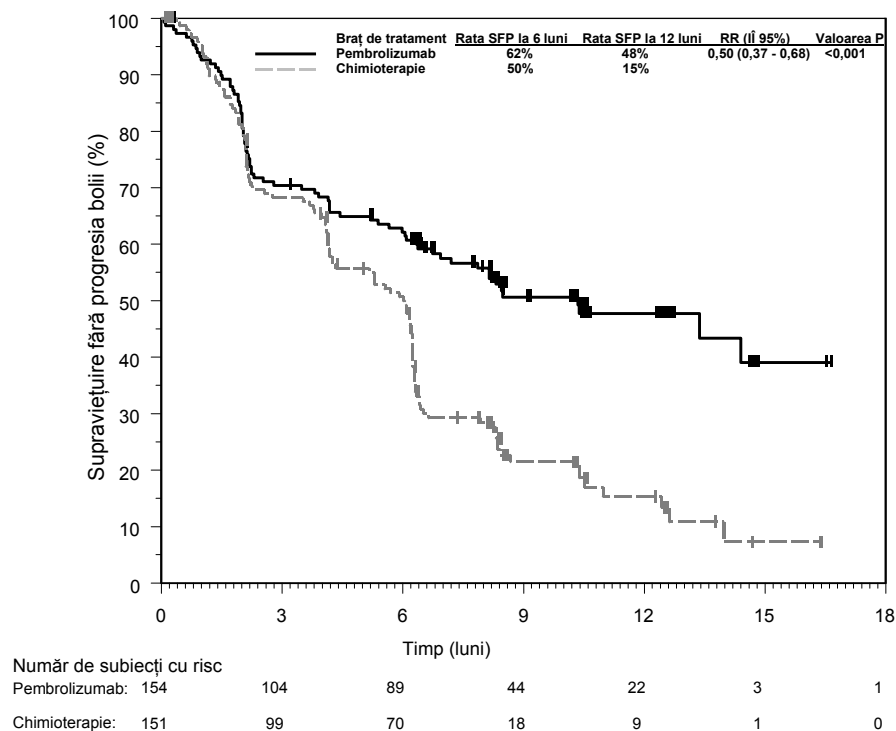
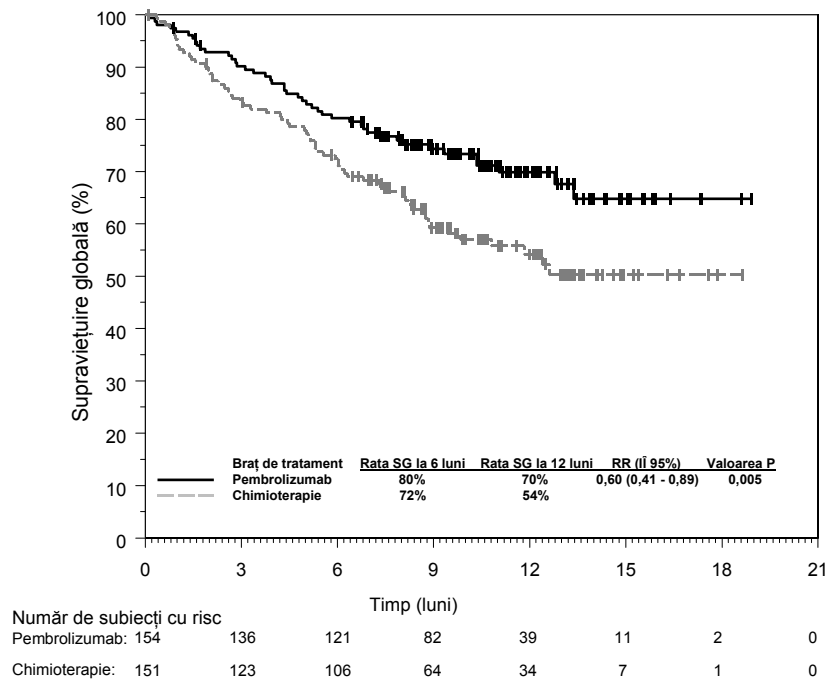


Figura 5: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul unei analize de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia, în ceea ce privește supraviețuirea la numărul mic de pacienți care nu au fost niciodată fumători; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

KEYNOTE-010: Studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, tratați anterior cu chimioterapie

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-010, un studiu multicentric, deschis, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC avansat, la pacienți tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții cu mutație de activare a EGFR sau translocatie ALK au prezentat, de asemenea, progresia bolii la utilizarea tratamentului aprobat pentru aceste mutații înainte de a li se administra pembrolizumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 2 mg/kg (n=344) sau 10 mg/kg (n=346) la interval de 3 săptămâni sau docetaxel într-o doză de 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni (n=343) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Studiul a exclus pacienții cu boli autoimune, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cei care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile inițiale pentru această populație au inclus: vârsta mediană 63 ani (42% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 21% asiatici, iar 34% și 66% cu un status de performanță ECOG 0, respectiv 1. Caracteristicile bolii au fost scuamos (21%) și non-scuamos (70%); M1 (91%); metastaze cerebrale stabile (15%), iar incidența mutațiilor a fost EGFR (8%) sau ALK (1%). Tratamentul anterior a inclus o schemă bazată pe dublete ale platinei (100%); pacienților li s-au administrat unul (69%) sau două sau mai multe (29%) linii de tratament.

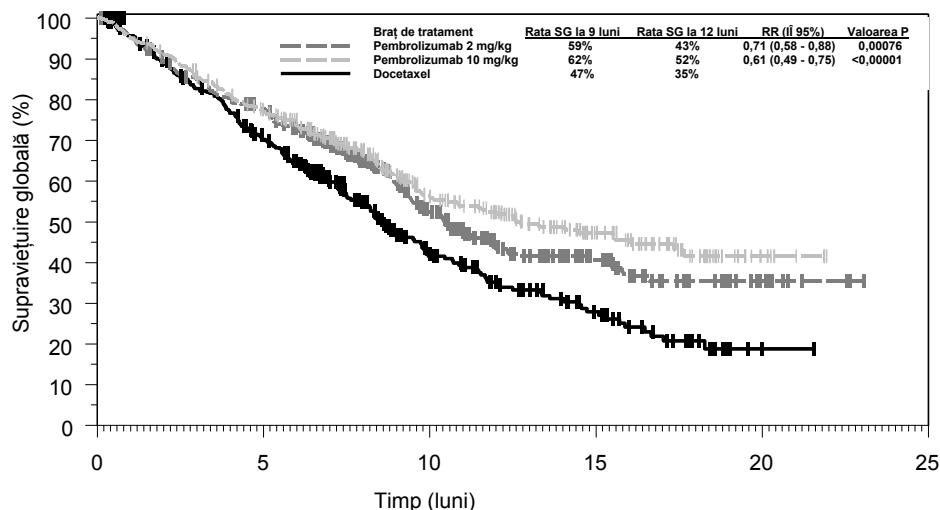
Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RGR și durata răspunsului. Tabelul 11 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație (STP $\geq 1\%$) și pentru pacienții cu STP $\geq 50\%$, iar curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG (STP $\geq 1\%$) este ilustrată în Figura 6.

Tabelul 11: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 2 mg/kg sau 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu NSCLC tratați anterior, incluși în studiul KEYNOTE-010

Criteriu final	Pembrolizumab 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 3 săptămâni	Docetaxel 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni
STP ≥ 1%			
Număr de pacienți	344	346	343
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,71 (0,58 - 0,88)	0,61 (0,49 - 0,75)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,4 (9,4 - 11,9)	12,7 (10,0 - 17,3)	8,5 (7,5 - 9,8)
SFP[§]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,88 (0,73 - 1,04)	0,79 (0,66 - 0,94)	---
Valoarea p [†]	0,068	0,005	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,6 - 4,3)	4,0 (3,1 - 4,2)
Rata globală de răspuns[§]			
RGR % [¶] (ÎI 95%)	18% (14 - 23)	18% (15 - 23)	9% (7 - 13)
Durata răspunsului^{§, #, P}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 20,1+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	6,2 (1,4+ - 8,8+)
% răspuns persistent	73%	72%	34%
STP ≥ 50%			
Număr de pacienți	139	151	152
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,54 (0,38 - 0,77)	0,50 (0,36 - 0,70)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	14,9 (10,4 - NA)	17,3 (11,8 - NA)	8,2 (6,4 - 10,7)
SFP[§]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,58 (0,43 - 0,77)	0,59 (0,45 - 0,78)	---
Valoarea p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	5,2 (4,0 - 6,5)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,1 (3,6 - 4,3)
Rata globală de răspuns[§]			
RGR % [¶] (ÎI 95%)	30% (23 - 39)	29% (22 - 37)	8% (4 - 13)
Durata răspunsului^{§, #, b}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 16,8+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	8,1 (2,1+ - 8,8+)
% răspuns persistent	76%	75%	33%

- * Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu docetaxel) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional
- † Pe baza testului log-rank stratificat
- ‡ Semnificativ statistic bazat pe un nivel α prespecificat ajustat pentru multiplicitate
- § Evaluat prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) utilizând RECIST 1.1
- ¶ Toate răspunsurile au fost răspunsuri parțiale
- # Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial
- Ⓟ Include 30, 31 și 2 pacienți cu răspunsuri persistente timp de 6 luni sau mai mult în brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, respectiv docetaxel
- Ⓠ Include 22, 24 și 1 pacienți cu răspunsuri persistente timp de 6 luni sau mai mult în brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, respectiv docetaxel

Figura 6: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale în funcție de brațul de tratament în studiul KEYNOTE-010 (pacienți cu scorul tumoral proporțional reprezentând expresia PD-L1 $\geq 1\%$, populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6
Docetaxel:	343	212	79	33	1

Rezultatele de eficacitate au fost similare pentru brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg și 10 mg/kg. Rezultatele de eficacitate privind SG au fost concordante, indiferent de durata perioadei de timp de la prelevarea specimenului de țesut tumoral (recent comparativ cu anterior), pe baza unei comparații între grupuri.

În cadrul analizelor de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu docetaxel, în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții care nu au fost niciodată fumători sau la pacienții cu tumori prezentând mutații de activare a EGFR cărora li s-a administrat cel puțin chimioterapie care conține săruri de platină și un inhibitor de tirozin kinază; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

Eficacitatea și siguranța pembrolizumab la pacienții cu tumori care nu exprimă PD-L1 nu au fost stabilite.

Limfom Hodgkin clasic

KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013: Studii deschise efectuate la pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013, două studii multicentrice, deschise, de evaluare a tratamentului la 241 pacienți cu LHc. Aceste studii au inclus pacienți la care au eșuat TACS și tratamentul cu BV, care nu au fost eligibili pentru TACS deoarece nu au reușit să obțină o remisiune completă sau parțială la chimioterapia de salvare, în condițiile eșecului tratamentului cu BV sau care au eșuat la TACS fără să li se fi administrat tratament cu BV. Cinci subiecți din studiu nu au fost eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapie

de salvare. Ambele studii au inclus pacienți indiferent de exprimarea PD-L1. Pacienții cu pneumonită activă, non-infecțioasă, un transplant alogen efectuat în ultimii 5 ani (sau > 5 ani, dar cu apariția BGcG), boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru niciun studiu. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=210; KEYNOTE-087) sau 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (n=31; KEYNOTE-013), până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii.

În rândul pacienților din KEYNOTE-087, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 35 ani (9% cu vârsta de 65 ani sau peste); 54% bărbați; 88% de rasă caucaziană; iar 49% și 51% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 4 (interval de 1 până la 12). Un procent de 81% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 35% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 61% dintre pacienți s-a efectuat un auto-transplant de celule stem (auto-TCS), 38% nu au fost eligibili pentru transplant; la 17% nu s-a utilizat anterior brentuximab vedotin; iar 36% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 80% cu scleroză nodulară, 11% cu celularitate mixtă, 4% bogat limfocitar și 2% cu depleție limfocitară.

În rândul pacienților din KEYNOTE-013, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 32 ani (7% cu vârsta de 65 ani sau peste); 58% bărbați; 94% de rasă caucaziană; iar 45% și 55% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 5 (interval de 2 până la 15). Un procent de 87% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 39% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 74% dintre pacienți s-a efectuat un auto-TCS, 26% nu au fost eligibili pentru transplant; iar 42% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 97% cu scleroză nodulară și 3% cu celularitate mixtă.

Criteriile principale de evaluare a eficacității (RRO și RRC) au fost evaluate prin analiză centrală, independentă, oarbă, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (*International Working Group - IWG*) revizuite în 2007. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul a fost evaluat în KN087 și KN013 la interval de 12 și respectiv 8 săptămâni, prima evaluare după momentul inițial fiind planificată la săptămâna 12. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultate de eficacitate în studiile KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni n=31
Rata răspunsului obiectiv^c		
RRO % (Î 95%)	69% (62,3 - 75,2)	58% (39,1 - 75,5)
Remisiune completă	22%	19%
Remisiune parțială	47%	39%
Durata răspunsului^c		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,1 (0,0+ - 11,1) ^d	Nu a fost atinsă (0,0+ - 26,1+) ^e
% cu durata ≥ 6 luni	76% ^f	80% ^g
% cu durata ≥ 12 luni	---	70% ^h
Timpul până la răspuns		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,8 (2,1 - 8,8) ^d	2,8 (2,4 - 8,6) ^e
SFP^c		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	70 (33%)	18 (58%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	11,3 (10,8 - Nu a fost atinsă)	11,4 (4,9 - 27,8)
Rata SFP la 6 luni	72%	66%
Rata SFP la 9 luni	62%	---
Rata SFP la 12 luni	---	48%
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	4 (2%)	4 (13%)
Rata SG la 6 luni	99,5%	100%
Rata SG la 12 luni	97,6%	87,1%

^a Durată mediană a perioadei de monitorizare de 10,1 luni

^b Durată mediană a perioadei de monitorizare de 28,7 luni

^c Evaluat prin analiză centrală, independentă, oarbă, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (IWG) revizuite în 2007, pe baza examinărilor prin tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (TC PET)

^d Pe baza pacienților (n=145) cu răspuns la evaluarea independentă

^e Pe baza pacienților (n=18) cu răspuns la evaluarea independentă

^f Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 31 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

^g Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 9 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

^h Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 7 pacienți cu răspunsuri timp de 12 luni sau mai mult

Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Per ansamblu, 20 pacienți cu LHc cu vârsta ≥ 65 ani au fost tratați cu pembrolizumab în cadrul studiilor KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013. Datele provenite de la acești pacienți sunt prea limitate pentru a formula orice concluzie privind siguranța sau eficacitatea la această categorie de pacienți.

Carcinom urotelial

KEYNOTE-045: Studiu controlat efectuat la pacienți cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost evaluate în KEYNOTE-045, un studiu multicentric, randomizat (1:1), controlat, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei care conține săruri de platină. Pacienților trebuia să li se fi administrat o schemă de tratament de primă linie conținând săruri de platină pentru boală locală avansată/metastatică sau ca tratament neoadjuvant/adjuvant, cu recurență/progresie a bolii în interval de ≤ 12 luni după terminarea tratamentului. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra fie KEYTRUDA

într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=270), fie oricare dintre următoarele scheme de chimioterapie administrate toate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=272), conform alegerii investigatorului: paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) sau vinflunină 320 mg/m² (n=87). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare și pacienții cu mai mult de 2 linii anterioare de chimioterapie sistemică pentru cancerul urotelial metastatic. Trebuia ca pacienții cu un status de performanță ECOG de 2 să prezinte o valoare a hemoglobinei ≥ 10 g/dl, să nu aibă metastaze hepatice și să li se fi administrat ultima doză a ultimei scheme de chimioterapie anterioare la interval de ≥ 3 luni înainte de înrolare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 542 pacienți randomizați din KEYNOTE-045, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 66 ani (interval: 26 până la 88), 58% cu vârsta de 65 ani sau peste; 74% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 23% asiatici; 56% au avut un status de performanță ECOG de 1 și 1% au avut un status de performanță ECOG de 2; iar 96% au avut boală în stadiul M1 și 4% boală în stadiul M0. Un procent de 87% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 34% cu metastaze hepatice. Un procent de 86% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 14% au avut o tumoră primară localizată în tractul superior. Un procent de 15% dintre pacienți au prezentat progresia bolii ulterior chimioterapiei anterioare neoadjuvante sau adjuvante care conține săruri de platină. La un procent de 21% s-au administrat 2 scheme terapeutice sistemice anterioare pentru statusul metastatic. La un procent de 76% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatină, la 23% s-a administrat anterior carboplatină, iar 1% au fost tratați cu alte scheme terapeutice pe bază de săruri de platină.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1) și durata răspunsului. Tabelul 13 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația ITT. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG este ilustrată în Figura 7. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG și SFP pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab comparativ cu chimioterapia. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pembrolizumab și chimioterapie cu privire la SFP.

Tabelul 13: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial tratați anterior cu chimioterapie, în studiul KEYNOTE-045

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=270	Chimioterapie n=272
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	155 (57%)	179 (66%)
Risc relativ* (II 95%)	0,73 (0,59 - 0,91)	
Valoarea p [†]	0,002	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	10,3 (8,0 - 11,8)	7,4 (6,1 - 8,3)
SFP[‡]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	218 (81%)	219 (81%)
Risc relativ* (II 95%)	0,98 (0,81 - 1,19)	
Valoarea p [†]	0,416	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	2,1 (2,0 - 2,2)	3,3 (2,3 - 3,5)
Rata răspunsului obiectiv[‡]		
RRO % (II 95%)	21% (16 - 27)	11% (8 - 16)
Valoarea p [§]	0,001	
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	14%	8%
Boală stabilă	17%	34%
Durata răspunsului^{‡,¶}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,6+ - 15,6+)	4,3 (1,4+ - 15,4+)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 6 luni	41 (78%)	7 (40%)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 12 luni	14 (68%)	3 (35%)

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

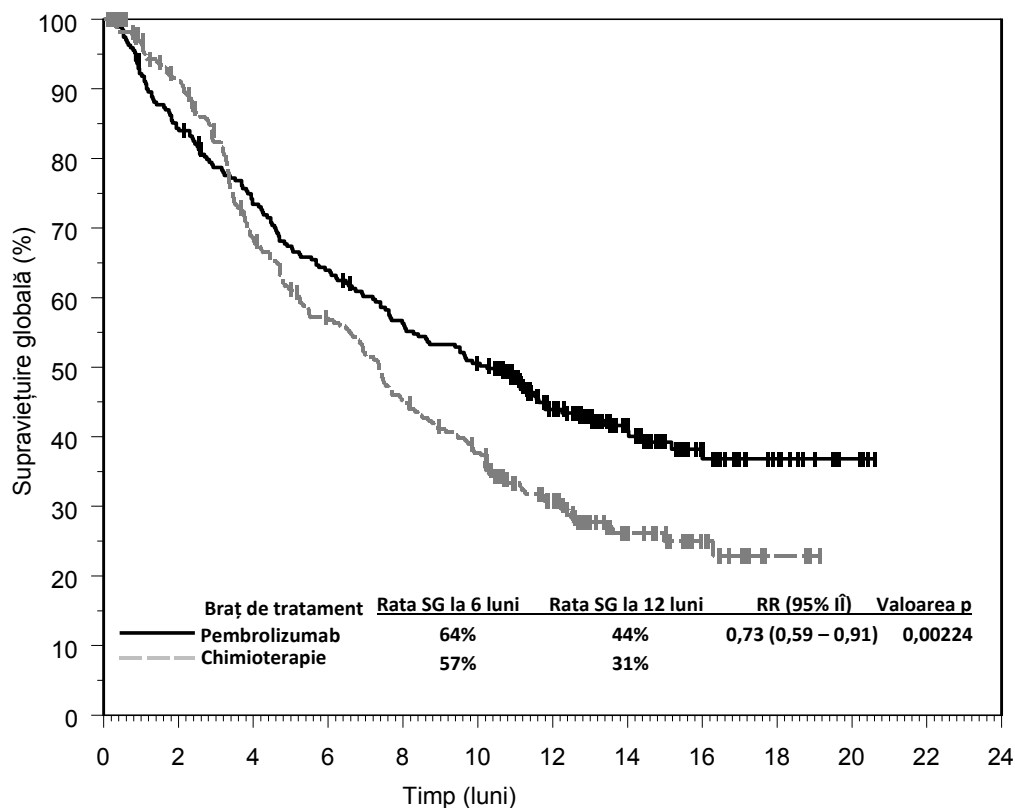
‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

§ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen

¶ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 7: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-045 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chimioterapie:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

În cadrul studiului KEYNOTE-045 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut un scor PD-L1 combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) < 10% [pembrolizumab: n=186 (69%) comparativ cu chimioterapia: n=176 (65%)] sau ≥ 10% [pembrolizumab: n=74 (27%) comparativ cu chimioterapia: n= 90 (33%)], atât în brațul de tratament cu pembrolizumab, cât și în cel cu chimioterapie (vezi Tabelul 14).

Tabelul 14: SG în funcție de expresia PD-L1

Expresia PD-L1	Pembrolizumab	Chimioterapie	Risc relativ* (Î 95%)
	SG în funcție de expresia PD-L1 Număr de evenimente (număr de pacienți)		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61 - 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37 - 0,88)

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Rezultatele raportate de către pacient (PRO - *Patient-reported outcomes*) au fost evaluate utilizând chestionarul EORTC QLQ-C30. Conform EORTC QLQ-C30, a fost observat un timp prelungit până la deteriorarea scorului status al sănătății globale/calitatea vieții (QoL) pentru pacienții tratați cu pembrolizumab comparativ cu chimioterapie selectată de investigator (RR: 0,70; Î 95%: 0,55 – 0,90). Pe durata a 15 săptămâni de monitorizare, pacienții tratați cu pembrolizumab au prezentat un scor status al sănătății globale/QoL stabil, în timp ce cei tratați cu chimioterapie selectată de investigator au

avut reduceri ale scorului status al sănătății globale/QoL. Aceste rezultate trebuie interpretate în contextul modelului de studiu deschis și, prin urmare, este necesară precauție.

KEYNOTE-052: Studiu deschis efectuat la pacienți cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost studiate în KEYNOTE-052, un studiu multicentric, deschis, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul a 370 pacienți cu carcinom urotelial care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 74 ani (82% cu vârsta de 65 ani sau peste); 77% bărbați; iar 89% de rasă caucaziană și 7% asiatici. Un procent de 87% au avut boală în stadiul M1 și 13% au avut boală în stadiul M0. Un procent de 85% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 21% cu metastaze hepatice. Motivele lipsei de eligibilitate pentru cisplatină au inclus: valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (50%), status de performanță ECOG de 2 (32%), status de performanță ECOG de 2 și valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (9%), și altele (insuficiență cardiacă Clasa III, neuropatie periferică gradul 2 sau mai mare și pierdere a auzului gradul 2 sau mai mare; 9%). La un procent de 90% dintre pacienți nu s-a administrat tratament anterior, iar la 10% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină. Un procent de 81% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 19% dintre pacienți au avut o tumoră primară localizată în tractul superior.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Tabelul 15 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația din studiu, pe baza unei perioade mediane de monitorizare de 9,5 luni pentru toți pacienții.

Tabelul 15: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, în studiul KEYNOTE-052

Criteriu final	n=370
Rata răspunsului obiectiv*	
RRO % (ÎÎ 95%)	29% (25 - 34)
Rata de control al bolii†	47%
Răspuns complet	7%
Răspuns parțial	22%
Boală stabilă	18%
Durata răspunsului	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,4+ - 19,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	82%‡
Timpul până la răspuns	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,1 (1,3 - 9,0)
SFP*	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	2,3 (2,1 - 3,4)
Rata SFP la 6 luni	34%
SG*	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	11,0 (10,0 - 13,6)
Rata SG la 6 luni	67%

* Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

† Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

‡ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 77 pacienți cu răspuns timp de 6 luni sau mai mult

În cadrul studiului KEYNOTE-052 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut CPS PD-L1 < 10% (n=251; 68%) sau ≥ 10% (n=110; 30%) (vezi Tabelul 16).

Tabelul 16: RRO în funcție de expresia PD-L1

Expresia PD-L1	RRO % în funcție de expresia PD-L1* (ÎÎ 95%)
	Pembrolizumab
<10%	21 (16,2 - 26,7)
≥10%	47 (37,7 - 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pembrolizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria neoplasmelor maligne (cu excepția celor de la nivelul sistemului nervos central, al țesuturilor hematopoietice și limfoide) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al pembrolizumab a fost studiat la un număr de 2993 pacienți cu melanom metastatic sau nerezecabil, NSCLC sau carcinom cărora li s-au administrat doze situate între 1-10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni.

Absorbție

Pembrolizumab se administrează în perfuzie intravenoasă și de aceea este biodisponibil imediat și în totalitate.

Distribuție

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al pembrolizumab la starea de echilibru este mic (~7,5 l; CV: 20%). Așa cum este de așteptat pentru un anticorp, pembrolizumab nu prezintă legare specifică de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Pembrolizumab este catabolizat pe căi nespecifice; metabolizarea nu are nici un rol în eliminarea acestuia.

Eliminare

Clearance-ul sistemic al pembrolizumab este de ~0,2 l/zi (CV: 37%), iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de ~25 zile (CV: 38%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la pembrolizumab exprimată sub forma concentrației maxime (C_{max}) sau a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a crescut proporțional cu doza din intervalul de dozaj care conferă eficacitate. S-a constatat că după administrarea de doze repetate, clearance-ul pembrolizumab este independent de timp și acumularea sistemică a fost de aproximativ 2,1 ori în cazul administrării la interval de 3 săptămâni. Concentrațiile apropiate de cele de la starea de echilibru ale pembrolizumab au fost obținute până la 18 săptămâni; valorile mediane ale concentrațiilor plasmatică minime la starea de echilibru (C_{min}) la 18 săptămâni au fost de aproximativ 21 mcg/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni și de 28 mcg/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni. Aria mediană de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp, la starea de echilibru, pe durata a 3 săptămâni ($ASC_{0-3 \text{ săptămâni}}$) a fost de 658 mcg·zi/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg la interval de 3 săptămâni și de 876 mcg·zi/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni.

După administrarea a 200 mg pembrolizumab la interval de 3 săptămâni la pacienții cu LHC, valoarea mediană a C_{min} observată la starea de echilibru a fost cu până la 40% mai mare decât cea din alte tipuri de tumori tratate cu aceeași doză; cu toate acestea, intervalul concentrațiilor plasmatică minime este similar. Nu există diferențe notabile privind valoarea mediană a C_{max} între LHC și alte tipuri de tumori. Pe baza datelor de siguranță disponibile în LHC și alte tipuri de tumori, aceste diferențe nu sunt semnificative clinic.

Grupe speciale de pacienți

Efectele unor covariable diferite asupra farmacocineticii pembrolizumab au fost evaluate prin analize de farmacocinetică populațională. Următorii factori nu au avut niciun efect clinic important asupra eliminării pembrolizumab: vârsta (interval: 15-94 ani), sexul, rasa, insuficiența renală ușoară sau moderată, insuficiența hepatică ușoară și volumul tumoral. Relația dintre greutatea corporală și clearance susține utilizarea fie în doză fixă, fie în funcție de greutatea corporală, pentru a asigura un control adecvat și similar al expunerii.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinicreferitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din SUA privind disfuncția hepatică) comparativ cu pacienți cu

funcție hepatică normală. Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța pembrolizumab a fost evaluată în două studii de toxicitate după doze repetate, cu durata de 1 lună și de 6 luni, efectuate la maimuțe cynomolgus cărora li s-au administrat intravenos doze de 6, 40 sau 200 mg/kg o dată pe săptămână în studiul cu durata de 1 lună și o dată la două săptămâni în studiul cu durata de 6 luni, urmate de o perioadă cu durata de 4 luni în care nu s-a administrat tratament. Nu s-au observat efecte toxicologice relevante și valoarea la care nu s-a observat niciun efect advers (NOAEL) în ambele studii a fost ≥ 200 mg/kg, echivalent cu de 19 ori valoarea de expunere la om corespunzător celei mai mari doze investigate în studiile clinice (10 mg/kg).

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra funcției de reproducere la animale. Calea anti-PD-1/PD-L1 se consideră a fi implicată în menținerea toleranței față de făt în timpul sarcinii. La modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal.

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra fertilității la animale. În studiile cu durata de 1 lună și de 6 luni privind toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine; cu toate acestea, numeroase animale din aceste studii nu ajunseseră la maturitate sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Zaharoză
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

După pregătirea perfuziei

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval de 24 ore poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^\circ\text{C}$). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă de tip I a 10 ml, cu un dop clorobutilic de culoare gri și un sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil de culoare albastru închis, care conține pembrolizumab 100 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea și administrarea perfuziei

- A nu se agita flaconul.
- Se aduce flaconul la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$).
- Înainte de diluare, flaconul cu lichid poate fi scos de la frigider (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$) pentru un interval maxim de 24 ore.
- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Se aruncă flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Se extrage volumul necesar până la 4 ml (100 mg) de concentrat și se transferă într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 0,25 ml (conținut total 4,25 ml pe flacon) pentru a asigura recuperarea a 4 ml de concentrat. Se omogenizează soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C . Acest interval de 24 ore poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Soluția perfuzabilă se administrează intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2-5 μm , încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1024/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iulie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Statele Unite (SUA)

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață a medicamentului KEYTRUDA din fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicarea în mass media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului educațional.

Programul educațional are ca scop creșterea gradului de conștientizare al medicilor cu privire la potențialul:

- evenimentelor adverse mediate imun
- reacțiilor asociate administrării în perfuzie asociate cu administrarea KEYTRUDA și despre modul în care acestea trebuie gestionate și modul de a spori gradul de conștientizare a pacienților și/sau îngrijitorilor acestora asupra semnelor și simptomelor relevante privind recunoașterea/identificarea precoce a acestor evenimente adverse.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru unde KEYTRUDA este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii acestora care sunt de așteptat să prescrie și să administreze KEYTRUDA au acces la/li se asigură următorul pachet educațional:

- Materiale educaționale pentru medic
- Materiale educaționale pentru pacient

Materialele educaționale pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Broșura pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu întrebări adresate frecvent și răspunsuri (FAQ)

Broșura pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu FAQ trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

Lista cu reacțiile adverse importante mediate imun (RAMi) și simptomele lor inclusiv precauții și tratament, așa cum sunt subliniate la punctul 4.4 al Rezumatului caracteristicilor produsului:

- RAMi
 - Pneumonită
 - Colită
 - Hepatită
 - Nefrită
 - Endocrinopatii severe, incluzând hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale), diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită
 - Reacții cutanate severe incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)
 - Alte RAMi incluzând: uveită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, rejet de transplant de organ solid ulterior tratamentului cu pembrolizumab la primitorii de organ trasplantat
 - Risc potențial de „Complicații severe ale transplantului alogen de celule stem, la pacienții cărora li s-a administrat anterior pembrolizumab pentru afecțiuni hematologice maligne”
 - Reacții asociate administrării în perfuzie.
- Detalii cu privire la modul de a minimiza problemele de siguranță prin monitorizarea și gestionarea adecvată
 - O atenționare pentru a fi reaminti că trebuie să distribuie Broșura cu informații pentru pacient și Cardul de avertizare al pacientului.

Materialele educaționale pentru pacient trebuie să conțină:

- Broșura cu informații pentru pacient
- Cardul de avertizare al pacientului

Broșura cu informații pentru pacient și Cardul de avertizare al pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale RAmi și importanța de a comunica imediat medicului său curant dacă acestea apar
- Importanța de a nu trata singur niciun simptom fără să se adreseze în prealabil profesionistului din domeniul sănătății
- Mențiunea că pacienții tratați cu pembrolizumab cărora ulterior li se efectuează transplant de celule stem care utilizează celule de la donator (alogen) pot prezenta complicații ale transplantului, care pot fi grave și pot duce la deces, precum și faptul că medicul acestora îi va monitoriza pentru a observa apariția acestor complicații. Acești pacienți trebuie să informeze medicul care realizează transplantul despre faptul că li s-a administrat pembrolizumab în trecut.
- Importanța purtării permanente a Cardului de avertizare al pacientului și a prezentării acestuia la toate vizitele medicale efectuate la profesioniștii din domeniul sănătății alții decât medicul prescriptor (de exemplu, personalul medico-sanitar de urgență).

Cardul amintește pacienților despre simptomele cheie care trebuie raportate imediat medicului/asistentei medicale. Acesta conține, de asemenea, solicitarea de a se introduce datele de contact ale medicului și de a alerta alți medici că pacientul este tratat cu KEYTRUDA.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
1. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P087, un studiu clinic de fază II al MK-3475 (pembrolizumab) efectuat la subiecți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar (R/R) – raport final al studiului	Trimestrul 3, 2021
2. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P013, un studiu multi-cohortă de fază Ib al MK-3475 (pembrolizumab) efectuat la subiecți cu afecțiuni hematologice maligne – raport final al studiului	Trimestrul 1, 2019
3. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P204: un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis efectuat pentru a compara administrarea pembrolizumab cu administrarea brentuximab vedotin la subiecți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar – raport final al studiului	Trimestrul 2, 2021

Descrierea	Data de finalizare
<p>4. Valoarea biomarkerilor pentru a anticipa eficacitatea pembrolizumab trebuie analizată în continuare, în special:</p> <p>Biomarkeri suplimentari, alții decât expresia statusului PD-L1 prin imunohistochimie (IHC) (de exemplu PD-L2, amprenta ARN, etc.) predictivi ai eficacității pembrolizumab trebuie investigați împreună cu mai multe informații privind modelul expresiei PD-L1 obținute în studiile pentru NSCLC (P001, P010, P024 și P042) aflate în desfășurare și pentru studiile pentru carcinom urotelial (KN045, KN052):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datele privind amprenta genei ARN Nanostring • Colorarea imunohistochimică pentru PD-L2 • Datele privind ARN și profilarea serului proteomic 	<p>Trimestrul 2, 2020 Trimestrul 2, 2019</p>
<p>5. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P045: un studiu clinic de fază III, randomizat, efectuat cu pembrolizumab (MK-3475) comparativ cu paclitaxel, docetaxel sau vinflunină la subiecți cu cancer urotelial metastatic recurent sau progresiv – raport final al studiului</p>	<p>Trimestrul 3, 2018</p>
<p>6. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P052: un studiu clinic de fază II, efectuat cu pembrolizumab (MK-3475) la subiecți cu cancer urotelial avansat/nerezecabil sau metastatic – raport final al studiului</p>	<p>Trimestrul 2, 2019</p>
<p>7. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să furnizeze raportul studiului P361: un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat, efectuat cu pembrolizumab cu sau fără chimioterapie combinată pe bază de săruri de platină comparativ cu chimioterapia la subiecți cu carcinom urotelial avansat sau metastatic – raport al studiului</p>	<p>Trimestrul 2, 2019</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține pembrolizumab 50 mg. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Flacoanele reconstituite și/sau pungile pentru soluție intravenoasă diluată pot fi păstrate la frigider (2°C – 8°C) un interval total de până la 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab
Administrare intravenoasă.
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu 4 ml conține pembrolizumab 100 mg. Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbata 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2°C – 8°C) timp de până la 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pembrolizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați la dumneavoastră cardul de avertizare în timpul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA
3. Cum vi se administrează KEYTRUDA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KEYTRUDA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează

KEYTRUDA conține substanța activă pembrolizumab, care este un anticorp monoclonal. KEYTRUDA acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

KEYTRUDA se utilizează la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer de piele denumit melanom
- un tip de cancer de plămân denumit cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici
- un tip de cancer denumit limfom Hodgkin clasic
- un tip de cancer denumit cancer de vezică urinară (carcinom urotelial).

Pacienților li se administrează KEYTRUDA atunci când cancerul acestora s-a răspândit sau nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA

Nu trebuie să vi se administreze KEYTRUDA:

- dacă sunteți alergic la pembrolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra KEYTRUDA.

Înainte de a vi se administra KEYTRUDA, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o afecțiune a sistemului imunitar (o boală în care organismul își atacă propriile celule)
- aveți pneumonie sau inflamație a plămânilor (denumită pneumonită)

- vi s-a administrat anterior ipilimumab, un alt medicament pentru tratamentul melanomului, și ați avut reacții adverse grave din cauza administrării aceluia medicament
- ați avut o reacție alergică la alte tratamente cu anticorpi monoclonali
- aveți sau ați avut o infecție virală cronică a ficatului, inclusiv hepatită B (HVB) sau hepatită C (HVC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau ați dezvoltat sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți afectare a ficatului
- aveți afectare a rinichilor
- vi s-a efectuat un transplant de organ solid

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea reacții adverse grave. Este posibil să apară mai mult de o reacție adversă în același timp.

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a preveni complicațiile mai severe și a ameliora simptomele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna administrarea următoarei doze de KEYTRUDA sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu KEYTRUDA.

- inflamație a plămânilor, care poate include scurtare a respirației, durere în piept sau tuse (posibil letală)
- inflamație a intestinelor, care poate include diaree sau mișcări intestinale mai intense decât în mod obișnuit, scaune închise la culoare, de culoare neagră, cu consistență lipicioasă sau scaune cu sânge sau mucozități, durere intensă sau sensibilitate la nivelul stomacului, greață, vărsături
- inflamație a ficatului, care poate include greață sau vărsături, senzația de pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă a abdomenului, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină de culoare închisă sau sângerări sau vântăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit
- inflamație a rinichilor, care poate include modificări ale cantității sau culorii urinei dumneavoastră
- inflamație a glandelor care produc hormoni (mai ales glanda tiroidă, hipofiză și glandele suprarenale), care poate include bătăi rapide ale inimii, scădere în greutate, transpirație mai intensă, creștere în greutate, cădere a părului, senzație de frig, constipație, îngroșare a vocii, dureri musculare, amețeli sau leșin, dureri de cap care nu dispar sau durere de cap neobișnuită
- diabet zaharat tip 1, care poate include senzație de foame sau de sete mai intensă decât în mod obișnuit, nevoia de a urina mai frecvent sau scădere în greutate
- inflamație a ochilor, care poate include modificări de vedere
- inflamație a mușchilor, care poate include dureri musculare sau slăbiciune musculară
- inflamație a mușchiului inimii, care poate include scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept
- inflamație a pancreasului, care poate include dureri abdominale, greață sau vărsături
- inflamație a pielii, care poate include erupție trecătoare pe piele, mâncărime, vezicule pe piele, descumare sau răni, și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (posibil letală)
- reacții legate de administrarea în perfuzie, care pot include senzația de scurtare a respirației, mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, amețeli sau febră

Complicații ale transplantului de celule stem în cadrul căruia se utilizează celule stem de la donator (alogen) după tratamentul cu KEYTRUDA. Aceste complicații pot fi grave și pot duce la deces. În cazul în care vi se efectuează un transplant alogen de celule stem, cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa apariția semnelor de complicații. Dacă vi se efectuează un transplant de celule stem, spuneți medicului care realizează transplantul despre faptul că vi s-a administrat pembrolizumab în trecut.

Copii și adolescenți

KEYTRUDA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

KEYTRUDA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră:

- Dacă luați orice medicamente care duc la slăbirea sistemului dumneavoastră imunitar. Exemple de aceste medicamente pot include corticosteroizi, cum este prednison. Aceste medicamente pot interfera cu efectul KEYTRUDA. Cu toate acestea, atunci când sunteți tratat cu KEYTRUDA, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse pe care le-ați putea avea cu KEYTRUDA.
- Dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

- Nu utilizați KEYTRUDA dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră recomandă în mod specific acest lucru.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră.
- KEYTRUDA poate fi dăunător copilului dumneavoastră nenăscut sau poate provoca moartea acestuia.
- Dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului cu KEYTRUDA și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză administrată.

Alăptarea

- Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.
- Nu alăptați pe durata tratamentului cu KEYTRUDA.
- Nu se știe dacă KEYTRUDA trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți sau nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat KEYTRUDA decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine. Senzația de oboseală sau de slăbiciune este o reacție adversă foarte frecventă a medicamentului KEYTRUDA. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum vi se administrează KEYTRUDA

KEYTRUDA vi se va administra într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.

- Medicul dumneavoastră vă va administra KEYTRUDA sub forma unei perfuzii într-o venă (intravenos) cu durata de aproximativ 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.
- Medicul dumneavoastră va hotărî de câte perfuzii aveți nevoie.

Doza recomandată este:

- 200 mg pembrolizumab dacă aveți cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici care nu a fost tratat anterior cu chimioterapie, limfom Hodgkin clasic sau dacă aveți cancer de vezică urinară.
- 2 mg pembrolizumab pe kilogram de greutate corporală dacă aveți melanom sau dacă aveți cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici care a fost tratat anterior cu chimioterapie.

Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea KEYTRUDA

- Contactați imediat medicul dumneavoastră pentru a face o nouă programare.
- Este foarte important să nu uitați să vi se administreze o doză din acest medicament.

Dacă opriți administrarea KEYTRUDA

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu KEYTRUDA cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

De asemenea, această informație o veți găsi și în cardul de avertizare al pacientului pe care vi-l va înmâna medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card și să îl arătați partenerului (partenerii) sau îngrijitorilor dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea reacții adverse grave. Vezi pct. 2.

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree; greață
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- senzație de oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri la nivelul articulațiilor
- scădere a numărului de celule roșii din sânge
- probleme la nivelul glandei tiroide; bufeuri
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap; amețeli; modificare a simțului gustului
- inflamație a plămânilor; scurtare a respirației; tuse
- inflamație a intestinelor; gură uscată
- dureri de stomac; constipație; vărsături
- erupții trecătoare pe piele de culoare roșie, în relief, uneori pline cu lichid; pete decolorate la nivelul pielii
- durere sau sensibilitate la nivel muscular; durere în mușchi și oase; durere la nivelul brațelor și picioarelor; durere la nivelul articulațiilor cu umflarea acestora
- umflare; senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuite; frisoane; boală asemănătoare gripei; febră
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge; valori anormale ale testului funcției rinichiului
- reacție asociată administrării în perfuzie a medicamentului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- o scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile, leucocite, limfocite și eozinofile); scădere a numărului de trombocite (aparitia cu mai mare ușurință a vânătăilor sau sângerărilor)
- inflamație a glandei hipofize situată la baza creierului; scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale; inflamație a tiroidei
- diabet zaharat tip 1; scădere a valorilor de sodiu, potasiu și calciu în sânge
- tulburări de somn
- convulsii; senzație de lipsă de energie; inflamație a nervilor care determină senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere sub formă de arsură la nivelul brațelor și picioarelor
- ochi uscat; inflamație a ochilor; durere, iritație, mâncărimi sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină care produce disconfort; apariția de pete în câmpul vizual
- inflamație a mușchiului inimii, care poate apărea ca scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept
- tensiune arterială crescută
- inflamație a pancreasului
- inflamație a ficatului
- piele uscată, cu senzație de mâncărime; formațiuni de piele îngroșată, uneori însoțite de scuame; cădere a părului; inflamație a pielii; probleme ale pielii asemănătoare cu acneea; modificări ale culorii părului; apariția pe piele a unor umflături mici, noduli sau răni
- inflamație a învelișului din jurul tendoanelor

- inflamație a rinichilor
- creștere a valorii plasmatice a amilazei, o enzimă care descompune amidonul; creștere a valorii calciului în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- răspuns inflamator împotriva trombocitelor sau celulelor roșii din sânge
- o tulburare imunitară care poate afecta plămâni, pielea, ochii și/sau ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- o inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților; o afecțiune în care mușchii devin slabi și oboresc ușor
- o gaură la nivelul intestinului subțire
- umflături sensibile, roșii sub piele
- mâncărime, vezicule pe piele, descuamare sau răni, și/sau ulceratii în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KEYTRUDA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită sau diluată trebuie utilizată imediat. Soluția reconstituită sau diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval total de 24 ore de la reconstituire poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi ≤ 25°C). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Nu păstrați cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KEYTRUDA

Substanța activă este pembrolizumab. Un flacon conține pembrolizumab 50 mg.

După reconstituire, 1 ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Celelalte componente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză și polisorbitat 80.

Cum arată KEYTRUDA și conținutul ambalajului

KEYTRUDA este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Este disponibil în cutii conținând un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Pregătire și administrare**

- Înainte de reconstituire, flaconul cu pulbere liofilizată poate fi scos de la frigider (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$) pentru un interval maxim de 24 ore.
- Respectând tehnica aseptică, adăugați 2,3 ml de apă pentru preparate injectabile pentru a obține o soluție de KEYTRUDA cu concentrația de 25 mg/ml (pH 5,2-5,8). Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 10 mg (0,4 ml) pentru a asigura recuperarea a 50 mg KEYTRUDA pe flacon. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.
- Pentru a preveni formarea de spumă, introduceți apa pentru preparate injectabile pe lângă peretele flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată.
- Rotiți ușor flaconul pentru a facilita reconstituirea pulberii liofilizate. Lăsați să se odihnească 5 minute pentru ca bulele să dispară. Nu agitați flaconul.

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Soluția reconstituită de KEYTRUDA este limpede până la ușor opalescentă, încolorează până la ușor gălbuie. Aruncați flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Extrageți volumul necesar până la 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA și transferați într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Omogenizați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită sau diluată trebuie utilizată imediat. Soluția reconstituită sau diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval total de 24 ore de la reconstituire poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Administrați soluția perfuzabilă intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2-5 μm , încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru pacient

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pembrolizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați la dumneavoastră cardul de avertizare în timpul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA
3. Cum vi se administrează KEYTRUDA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KEYTRUDA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează

KEYTRUDA conține substanța activă pembrolizumab, care este un anticorp monoclonal. KEYTRUDA acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

KEYTRUDA se utilizează la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer de piele denumit melanom
- un tip de cancer de plămân denumit cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici
- un tip de cancer denumit limfom Hodgkin clasic
- un tip de cancer denumit cancer de vezică urinară (carcinom urotelial).

Pacienților li se administrează KEYTRUDA atunci când cancerul acestora s-a răspândit sau nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA

Nu trebuie să vi se administreze KEYTRUDA:

- dacă sunteți alergic la pembrolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra KEYTRUDA.

Înainte de a vi se administra KEYTRUDA, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o afecțiune a sistemului imunitar (o boală în care organismul își atacă propriile celule)
- aveți pneumonie sau inflamație a plămânilor (denumită pneumonită)

- vi s-a administrat anterior ipilimumab, un alt medicament pentru tratamentul melanomului, și ați avut reacții adverse grave din cauza administrării aceluși medicament
- ați avut o reacție alergică la alte tratamente cu anticorpi monoclonali
- aveți sau ați avut o infecție virală cronică a ficatului, inclusiv hepatită B (HVB) sau hepatită C (HVC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau ați dezvoltat sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți afectare a ficatului
- aveți afectare a rinichilor
- vi s-a efectuat un transplant de organ solid

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea reacții adverse grave. Este posibil să apară mai mult de o reacție adversă în același timp.

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a preveni complicațiile mai severe și a ameliora simptomele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna administrarea următoarei doze de KEYTRUDA sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu KEYTRUDA.

- inflamație a plămânilor, care poate include scurtare a respirației, durere în piept sau tuse (posibil letală)
- inflamație a intestinelor, care poate include diaree sau mișcări intestinale mai intense decât în mod obișnuit, scaune închise la culoare, de culoare neagră, cu consistență lipicioasă sau scaune cu sânge sau mucozități, durere intensă sau sensibilitate la nivelul stomacului, greață, vărsături
- inflamație a ficatului, care poate include greață sau vărsături, senzația de pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă a abdomenului, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină de culoare închisă sau sângerări sau vântăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit
- inflamație a rinichilor, care poate include modificări ale cantității sau culorii urinei dumneavoastră
- inflamație a glandelor care produc hormoni (mai ales glanda tiroidă, hipofiză și glandele suprarenale), care poate include bătăi rapide ale inimii, scădere în greutate, transpirație mai intensă, creștere în greutate, cădere a părului, senzație de frig, constipație, îngroșare a vocii, dureri musculare, amețeli sau leșin, dureri de cap care nu dispar sau durere de cap neobișnuită
- diabet zaharat tip 1, care poate include senzație de foame sau de sete mai intensă decât în mod obișnuit, nevoia de a urina mai frecvent sau scădere în greutate
- inflamație a ochilor, care poate include modificări de vedere
- inflamație a mușchilor, care poate include dureri musculare sau slăbiciune musculară
- inflamație a mușchiului inimii, care poate include scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept
- inflamație a pancreasului, care poate include dureri abdominale, greață sau vărsături
- inflamație a pielii, care poate include erupție trecătoare pe piele, mâncărime, vezicule pe piele, descumare sau răni, și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (posibil letală)
- reacții legate de administrarea în perfuzie, care pot include senzația de scurtare a respirației, mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, amețeli sau febră

Complicații ale transplantului de celule stem în cadrul căruia se utilizează celule stem de la donator (alogen) după tratamentul cu KEYTRUDA. Aceste complicații pot fi grave și pot duce la deces. În cazul în care vi se efectuează un transplant alogen de celule stem, cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa apariția semnelor de complicații. Dacă vi se efectuează un transplant de celule stem, spuneți medicului care realizează transplantul despre faptul că vi s-a administrat pembrolizumab în trecut.

Copii și adolescenți

KEYTRUDA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

KEYTRUDA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră:

- Dacă luați orice medicamente care duc la slăbirea sistemului dumneavoastră imunitar. Exemple de aceste medicamente pot include corticosteroizi, cum este prednison. Aceste medicamente pot interfera cu efectul KEYTRUDA. Cu toate acestea, atunci când sunteți tratat cu KEYTRUDA, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse pe care le-ați putea avea cu KEYTRUDA.
- Dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

- Nu utilizați KEYTRUDA dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră recomandă în mod specific acest lucru.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră.
- KEYTRUDA poate fi dăunător copilului dumneavoastră nenăscut sau poate provoca moartea acestuia.
- Dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului cu KEYTRUDA și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză administrată.

Alăptarea

- Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.
- Nu alăptați pe durata tratamentului cu KEYTRUDA.
- Nu se știe dacă KEYTRUDA trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți sau nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat KEYTRUDA decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine. Senzația de oboseală sau de slăbiciune este o reacție adversă foarte frecventă a medicamentului KEYTRUDA. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum vi se administrează KEYTRUDA

KEYTRUDA vi se va administra într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.

- Medicul dumneavoastră vă va administra KEYTRUDA sub forma unei perfuzii într-o venă (intravenos) cu durata de aproximativ 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.
- Medicul dumneavoastră va hotărî de câte perfuzii aveți nevoie.

Doza recomandată este:

- 200 mg pembrolizumab dacă aveți cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici care nu a fost tratat anterior cu chimioterapie, limfom Hodgkin clasic sau dacă aveți cancer de vezică urinară.
- 2 mg pembrolizumab pe kilogram de greutate corporală dacă aveți melanom sau dacă aveți cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici care a fost tratat anterior cu chimioterapie.

Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea KEYTRUDA

- Contactați imediat medicul dumneavoastră pentru a face o nouă programare.
- Este foarte important să nu uitați să vi se administreze o doză din acest medicament.

Dacă opriți administrarea KEYTRUDA

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu KEYTRUDA cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

De asemenea, această informație o veți găsi și în cardul de avertizare al pacientului pe care vi-l va înmâna medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card și să îl arătați partenerului (partenerii) sau îngrijitorilor dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea reacții adverse grave. Vezi pct. 2.

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree; greață
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- senzație de oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri la nivelul articulațiilor
- scădere a numărului de celule roșii din sânge
- probleme la nivelul glandei tiroide; bufeuri
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap; amețeli; modificare a simțului gustului
- inflamație a plămânilor; scurtare a respirației; tuse
- inflamație a intestinelor; gură uscată
- dureri de stomac; constipație; vărsături
- erupții trecătoare pe piele de culoare roșie, în relief, uneori pline cu lichid; pete decolorate la nivelul pielii
- durere sau sensibilitate la nivel muscular; durere în mușchi și oase; durere la nivelul brațelor și picioarelor; durere la nivelul articulațiilor cu umflarea acestora
- umflare; senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuite; frisoane; boală asemănătoare gripei; febră
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge; valori anormale ale testului funcției rinichiului
- reacție asociată administrării în perfuzie a medicamentului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- o scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile, leucocite, limfocite și eozinofile); scădere a numărului de trombocite (aparitia cu mai mare ușurință a vânătăilor sau sângerărilor)
- inflamație a glandei hipofize situată la baza creierului; scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale; inflamație a tiroidei
- diabet zaharat tip 1; scădere a valorilor de sodiu, potasiu și calciu în sânge
- tulburări de somn
- convulsii; senzație de lipsă de energie; inflamație a nervilor care determină senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere sub formă de arsură la nivelul brațelor și picioarelor
- ochi uscat; inflamație a ochilor; durere, iritație, mâncărimi sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină care produce disconfort; apariția de pete în câmpul vizual
- inflamație a mușchiului inimii, care poate apărea ca scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept
- tensiune arterială crescută
- inflamație a pancreasului
- inflamație a ficatului
- piele uscată, cu senzație de mâncărime; formațiuni de piele îngroșată, uneori însoțite de scuame; cădere a părului; inflamație a pielii; probleme ale pielii asemănătoare cu acneea; modificări ale culorii părului; apariția pe piele a unor umflături mici, noduli sau răni
- inflamație a învelișului din jurul tendoanelor

- inflamație a rinichilor
- creștere a valorii plasmatice a amilazei, o enzimă care descompune amidonul; creștere a valorii calciului în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- răspuns inflamator împotriva trombocitelor sau celulelor roșii din sânge
- o tulburare imunitară care poate afecta plămâni, pielea, ochii și/sau ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- o inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților; o afecțiune în care mușchii devin slabi și oboresc ușor
- o gaură la nivelul intestinului subțire
- umflături sensibile, roșii sub piele
- mâncărime, vezicule pe piele, descumare sau răni, și/sau ulceratii în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KEYTRUDA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval de 24 ore poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi ≤ 25°C). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Nu păstrați cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KEYTRUDA

Substanța activă este pembrolizumab.

Un flacon cu 4 ml conține pembrolizumab 100 mg.

Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Celelalte componente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată KEYTRUDA și conținutul ambalajului

KEYTRUDA este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH-ul 5,2-5,8.

Este disponibil în cutii conținând un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei

- Nu agitați flaconul.
- Aduceți flaconul la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$).
- Înainte de diluare, flaconul cu lichid poate fi scos de la frigider (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$) pentru un interval maxim de 24 ore.

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Aruncați flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Extrageți volumul necesar până la 4 ml (100 mg) de concentrat și transferați într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 0,25 ml (conținut total 4,25 ml pe flacon) pentru a asigura recuperarea a 4 ml de concentrat. Omogenizați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, stabilitatea chimică și fizică în uz a soluției de KEYTRUDA fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Acest interval de 24 ore poate include păstrarea timp de până la 6 ore la temperatura camerei (temperaturi ≤ 25°C). Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Administrați soluția perfuzabilă intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2-5 μm, încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.