

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYTRUDA 100 mg/4 mL IV infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): Pembrolizumab

Konsantrenin her mililitresi 25 mg pembrolizumab içerir.

Her bir 4 ml'lik flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren konsantre.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

KEYTRUDA, ECOG performans skoru 0-1 olan, yeterli kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları bulunan, aktif beyin metastazı olmayan, yassı hücreli olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde EGFR ve ALK mutasyonları bulunmayan, eş zamanlı immunsupresif ve kortikosteroid tedavisi almayan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, PD-L1 ekspresyonu %50 ve üzerinde olan hastaların birinci basamak tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir. Tedavi sonu progresyonda diğer PD-1, PD-L1 inhibitörleri kullanılamaz. Pembrolizumab tedavisi tıbbi onkologlarca planlanıp uygulanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Hastalar KHDAK tedavisine başlamadan sigarayı bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir.

KHDAK hastalarında PD-L1 testi

KHDAK hastaları geçerliliği gösterilmiş bir testle doğrulanan PD-L1 tümör ekspresyonuna dayanarak tedavi için seçilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KEYTRUDA 3 haftada bir 30 dakika süresince intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

KEYTRUDA'nın tavsiye edilen dozu:

- KHDAK için 200 mg'dır.
- Melanoma için 2 mg/kg'dır.

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

Uygulama şekli:

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

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

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

Tablo 1: KEYTRUDA için tavsiye edilen tedavi değişiklikleri

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
Pnömonit	Derece 2	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece 3 veya 4 ya da nüks eden Derece 2	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Kolit	Derece 2 veya 3	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece 4 veya tekrarlayan Derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Nefrit	Derece 2 ve kreatininde üst normal limitin (ÜNL) >1.5 - ≤ 3 katı yükselme	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece ≥3 ve kreatininde ÜNL'nin > 3 katı yükselme	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız

Endokrinopatiler	Semptomatik hipofizit Derece >3 hiperglisemi (glukoz 250 mg/dL veya >13.9 mmol/L) veya ketoasidoz ile ilişkili Tip 1 diyabet Derece \geq 3 hipertiroidizm	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz * Derece 2'ye veya daha düşük dereceye iyileşen Derece 3 veya Derece 4 endokrinopatisi olan ve hormon replasmanı ile kontrol altında olan hastalarda, eğer endike ise, pembrolizumaba devam edilmesi kortikosteroid azaltımından sonra (gerekirse) düşünülebilir. Aksi takdirde tedavi bırakılmalıdır. Hipotirodizm, tedaviye ara verilmeksizin replasman tedavisiyle iyileştirilebilir.
Hepatit	Derece 2 ve ÜNL'den > 3 - <5 kat daha yüksek aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) veya ÜNL'den >1.5 - 3 kat daha yüksek total bilirubin	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece \geq 3 ve ALS veya ALT ÜNL'den >5 kat daha yüksek ya da total bilirubin ÜNL'den >3 kat daha yüksek	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
	Karaciğere metastaz ile birlikte başlangıçta AST veya ALT'de Derece 2 yükselme, hepatit ile birlikte AST veya ALT'de \geq 1 hafta süren \geq %50 artışlar olması durumunda	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Deri reaksiyonları	Derece 3 veya şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece 4 veya teşhisi konmuş SJS veya TEN	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Diğer immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar	Reaksiyonun tipi ve ciddiyetine göre (Derece 2 veya 3)	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara veriniz*
	Derece 3 veya 4 miyokardit	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
	Derece 4 veya tekrarlayan Derece 3	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Derece 3 veya 4	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız

Not: Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v.4) göre belirlenmiştir.

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

Daha önce immün sistem ile ilişkili miyokardit geçiren hastalarda pembrolizumab tedavisinin yeniden başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

İleri yaştaki hastalar (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar (65 yaşın altında) arasında güvenlik veya etkililik bakımından genel olarak hiçbir fark bildirilmemiştir. Bu popülasyonda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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

Oküler melanom:

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

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

ECOG performans durumu skoru ≥ 2 olan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PD-L1 durumunun değerlendirilmesi

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

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar

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

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlardan kuşulanıldığında, etiyojijiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumab bırakılmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Derece ≤ 1 'e iyileşme olduktan sonra, kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda yürütölen klinik çalışmaların sınırlı verilerine dayanarak, diğer sistemik immün supresanların uygulanması düşünülebilir.

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

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

İmmün sistem ilişkili pnömonit

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

İmmün sistem ilişkili kolit

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

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan hastalarda hepatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar karaciğer fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve hepatit belirtileri yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece 2 olaylar (başlangıçta günde 0.5-1 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve Derece ≥ 3 olaylar (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) için kortikosteroidler uygulanmalı ve karaciğer enzim yükselmelerinin şiddetine dayanarak pembrolizumaba ara verilmeli veya pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili nefrit

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

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

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

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

Pembrolizumab alan hastalarda hipofizit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hipofizit belirtileri ve bulguları (hipopitüitarizm ve sekonder adrenal yetmezlik dahil) yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Sekonder adrenal yetmezliği tedavi etmek üzere kortikosteroidler ve diğer hormon replasman tedavisi klinik yönden endike olan şekilde uygulanmalı ve semptomatik hipofizitte olay hormon replasmanı ile kontrol altına alınmaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Pembrolizumaba devam edilmesi, kortikosteroid azaltımından (gerekirse) sonra düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Uygun hormon replasmanını sağlamak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

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

Pembrolizumab alan hastalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroiditi içeren tiroid bozuklukları bildirilmiştir ve bunlar tedavi sırasında herhangi bir anda meydana gelebilir; bu nedenle hastalar tiroid fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve tiroid bozukluklarının klinik belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm tedaviye ara verilmeden ve kortikosteroidler uygulanmadan replasman tedavisiyle iyileştirilebilir. Hipertiroidizm semptomatik tedaviyle iyileştirilebilir. Derece 3 veya daha yüksek dereceli hipertiroidizmde durum Derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Derece 3 veya Derece 4 hipertiroidizmi Derece 2 veya daha düşük

derecelere gerileyen hastalarda, pembrolizumaba devam edilmesi, kortikosteroid azaltımından (gerekirse) sonra düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Uygun hormon replasmanını sağlamak için tiroid fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan hastalarda immün sistem ilişkili ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar şüpheli ciddi deri reaksiyonları açısından izlenmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Advers reaksiyonun ciddiyeti baz alınarak, pembrolizumaba ara verilmeli veya kalıcı olarak bırakılmalıdır ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

İmmün sistem ilişkili diğer advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki klinik yönden anlamlı, şiddetli ve ölümlü sonuçlanan vakalar dahil diğer immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar bildirilmiştir: uveit, artrit, miyozit, miyokardit, pankreatit, Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom, hemolitik anemi ve beyin parenkiminde enflamasyon odakları bulunan bir hastada ortaya çıkan parsiyel nöbetler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumaba ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır.

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

Nüks eden herhangi bir Derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda ve herhangi bir Derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda pembrolizumab tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda hipersensivite ve anafilaksiyi de içeren, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hafif veya orta derecede infüzyon reaksiyonu olan hastalar yakın takip altında

pembrolizumab almaya devam edebilirler; antipiretik ve antihistaminik ilaçlarla ön tedavi düşünülebilir.

Klinik çalışmalara alınmayan hastalar

Aşağıdaki durumları olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: aktif Merkezi Sinir Sistemi (MSS) metastazları; ECOG PS (performans durumu) ≥ 2 ; HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu; aktif sistemik otoimmün hastalığı; interstisyel akciğer hastalığı; daha önceden geçirilmiş, sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren pnömonit; başka bir monoklonal antikora karşı şiddetli aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar; immün supresif tedavi alan hastalar ve ipilimumab tedavisi sırasında şiddetli immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar yaşamış hastalar (12 haftadan daha uzun süreyle kortikosteroid tedavisi (> 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) gerektiren herhangi bir Derece 4 toksisite ya da Derece 3 toksisite şeklinde tanımlanır). Aktif enfeksiyonları olan hastalar klinik çalışmalara alınmamış ve pembrolizumab almadan önce bu hastaların enfeksiyonlarının tedavi edilmiş olması şart koşulmuştur. Pembrolizumab tedavisi sırasında aktif enfeksiyonlar gelişen hastalar uygun ilaç tedavisiyle tedavi edilmiştir. Başlangıçta klinik yönden anlamlı böbrek (kreatinin > 1.5 x ÜNL) veya karaciğer anormallikleri (bilirubin > 1.5 x ÜNL, ALT, AST > 2.5 x ÜNL, karaciğer metastazları yokluğunda) olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır; bu nedenle, şiddetli böbrek bozukluğu ve orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin bilgiler sınırlıdır.

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

Hasta Uyarı Kartı

KEYTRUDA'yı reçeteleyen tüm hekimler Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzlarına aşına olmalıdır. Reçeteleyen hekimin, hasta ile KEYTRUDA tedavisinin risklerini tartışmaları gerekmektedir. Hastaya her reçete ile Hasta Uyarı Kartı sağlanacaktır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Pembrolizumaba başlamadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immün supresanların kullanımından kaçınılmalıdır çünkü bunların pembrolizumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile etkileşim potansiyeli mevcuttur. Ancak pembrolizumaba başladıktan sonra, immün sistem ilişkili advers reaksiyonları tedavi etmek için, sistemik kortikosteroidler veya diğer immün supresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pembrolizumab araç ve makine kullanımı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. Pembrolizumab uygulandıktan sonra yorgunluk bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pembrolizumab en sık olarak immün sistem ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun ilaç tedavisi başladıktan sonra veya pembrolizumabın bırakılmasından sonra ortadan kalkmıştır (bkz. aşağıda “Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi”).

Pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda ileri evre melanomlu, KHDAK'li, klasik Hodgkin lenfoma'lı veya ürotelyal karsinomlu 3830 hastada dört doz (3 haftada bir 2 mg/kg, 3 haftada bir 200 mg veya 2 hafta ya da 3 haftada bir 10 mg/kg) için değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, pembrolizumab ile görülen en yaygın advers reaksiyonlar (> %10) yorgunluk (%21), kaşıntı (%16), döküntü (%13), diyare (%12) ve bulantıdır (%10). Bildirilen advers reaksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya 2 şiddetindedir. En ciddi advers reaksiyonlar immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Klinik çalışmalarda gözlenen ve pembrolizumabın pazarlama sonrası kullanımı ile raporlanan advers reaksiyonlar Tablo 2’de sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre verilmektedir.

Tablo 2: Pembrolizumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	Anemi
Yaygın olmayan	Nötropeni, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni, eozinofili
Seyrek	İmmün trombositopenik purpura, hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^a
Seyrek	Sarkoidoz
Bilinmiyor	Solid organ transplantasyonu reddi
Endokrin hastalıklar	
Yaygın	Hipertiroidizm, hipotiroidizm ^b
Yaygın olmayan	Hipofizit ^c , adrenal yetmezlik, tirodit
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	İştah azalması
Yaygın olmayan	Tip 1 diabetes mellitus ^d , hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın olmayan	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi, tat duyumunda bozulma
Yaygın olmayan	Epilepsi, letarji, periferik nöropati
Seyrek	Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan	Uveit ^e , göz kuruluğu
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan	Miyokardit
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın	Pnömonit ^f , dispne, öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, bulantı
Yaygın	Kolit ^g , kusma, abdominal ağrı ^h , konstipasyon, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	Pankreatit ⁱ
Seyrek	İnce barsak perforasyonu
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hepatit ^j
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	Döküntü ^k , kaşıntı ^l
Yaygın	Şiddetli deri reaksiyonları ^m , vitiligo ⁿ , deride kuruluk, eritem,
Yaygın olmayan	Likenoid keratoz ^o , psoriasis, saç dökülmesi, dermatit,

	akneiform dermatit, egzama, saç renginde değişiklikler, papül
Seyrek	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Eritema nodozum
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Artralji, miyozit ^p , kas-iskelet ağrısı ^q , artrit ^r , ekstremitte ağrısı
Yaygın olmayan	tenosinovit ^s
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın olmayan	Nefrit ^t
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok yaygın	Yorgunluk
Yaygın	Asteni, ödem ^u , ateş, gribe benzer hastalık, üşüme
Tetkikler	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kanda alkali fosfataz artışı, kanda kreatinin artışı,
Yaygın olmayan	Kanda bilirübin artışı, amilaz artışı, hiperkalsemi

Aşağıdaki terimler tek bir olaydan çok bir tıbbi durumu tarif eden, birbiriyle ilişkili bir grup olayı temsil eder.
a.infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (ilaca karşı aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık ve sitokin salınım sendromu)

b.hipotiroidizm (miksödem)

c.hipofizit (hipopitüitarizm)

d.tip 1 diabetes mellitus (diyabetik ketoasidoz)

e.uveit (irit ve iridosiklit)

f.pnömonit (interstisyel akciğer hastalığı)

g.kolit (mikroskopik kolit ve enterokolit)

h.abdominal ağrı (abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı ve alt abdominal ağrı)

i.pankreatit (otoimmün pankreatit ve akut pankreatit)

j.hepatit (otoimmün hepatit ve ilaçla indüklenen karaciğer hasarı)

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

l.kaşıntı (ürtiker, papüler ürtiker, jeneralize kaşıntı ve genital kaşıntı)

m.şiddetli deri reaksiyonları (eksfolyatif dermatit, eritema multiforme, ekfoliyatif döküntü, pemfigoid, ve aşağıdakilerin Derece ≥ 3 'ünü içerir: kaşıntı, döküntü, jeneralize döküntü ve makülo-papüler döküntü, dermatitis psoriasiform, jeneralize pruritus)

n.vitiligo (deride depigmentasyon, deride hipopigmentasyon ve göz kapağının hipopigmentasyonu)

o.likenoid keratoz (liken planus ve liken sklerozus)

p.miyozit (kas ağrısı, miyopati, romatizmal polimiyalji ve rabdomiyoliz)

q.kas-iskelet ağrısı (kas-iskelet rahatsızlığı, sırt ağrısı, kas-iskelet tutukluğu, kas-iskelet sistemine bağlı göğüs ağrısı ve tortikolis)

r.artrit (eklemde şişlik, poliartrit ve eklem efüzyonu)

s.tenosinovit (tendonit, sinovit ve tendon ağrısı)

t.nefrit (otoimmün nefrit, tübülointerstisyel nefrit ve böbrek yetmezliği veya nefrit bulgularının eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom)

u.ödem (periferik ödem, jeneralize ödem, sıvı yüklenmesi (hipervolemi), sıvı tutulumu, göz kapağında ödem ve dudaklarda ödem, yüzde ödem, lokalize ödem ve periorbital ödem)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan 139 hastada (%3.6) pnömonit görülmüştür; bunlara sırasıyla 56 (%1.5), 38 (%1.0), 9 (%0.2) ve 5 (%0.1) hastada görülen Derece 2, 3, 4 veya 5 vakalar dahildir. Pnömonit gelişimine kadar geçen medyan süre 3.7 aydır (aralık: 2 gün - 21.3 ay). Medyan süre 2.1 aydır (aralık: 1 gün - 17.2+ ay). Pnömonit 60 hastada (%1.6)

pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Pnömonit 1 hastada sekelli olmak üzere 81 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan 71 hastada (%1.9) kolit görülmüştür; bunlara sırasıyla 15 (%0.4), 44 (%1.1) ve 3 (<%0.1) hastada görülen Derece 2, 3 veya 4 vakalar dahildir. Kolit gelişimine kadar geçen medyan süre 3.6 aydır (aralık: 7 gün - 16.2 ay). Medyan süre 1.3 aydır (aralık: 1 gün - 8.7+ ay). Kolit 18 hastada (%0.5) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Kolit 61 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan 23 hastada (%0.6) hepatit görülmüştür; bunlara 4 hastadaki (%0.1) Derece 2, 16 hastadaki (%0.4) Derece 3 ve 2 hastadaki (<%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Hepatit gelişimine kadar geçen medyan süre 1.3 aydır (aralık: 8 gün - 21.4 ay). Medyan süre 1.5 aydır (aralık: 8 gün - 20.9+ ay). Hepatit 7 hastada (%0.2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hepatit 19 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan 15 hastada (%0.4) nefrit görülmüştür; bunlara 3 hastadaki (%0.1) Derece 2, 10 hastadaki (%0.3) Derece 3 ve 1 hastadaki (<%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Nefrit gelişimine kadar geçen medyan süre 4.9 aydır (aralık: 12 gün - 12.8 ay). Medyan süre 1.8 aydır (aralık: 10 gün - 10.5+ ay). Nefrit 7 hastada (%0.2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Nefrit 9 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab alan 21 hastada (%0.5) hipofizit görülmüştür; bunlara 6 hastadaki (%0.2) Derece 2, 12 hastadaki (%0.3) Derece 3 ve 1 hastadaki (<%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Hipofizit gelişimine kadar geçen medyan süre 3.7 aydır (aralık: 1 gün - 17.7 ay). Medyan süre 3.3 aydır (aralık: 4 gün - 12.7+ ay). Hipofizit 6 hastada (%0.2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipofizit 2 hastada sekelli olmak üzere 10 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 135 hastada (%3.5) hipertiroidizm görülmüştür; bunlara 32 hastadaki (%0.8) Derece 2 ve 4 hastadaki (%0.1) Derece 3 vakalar dahildir. Hipertiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 1.4 aydır (aralık: 1 gün - 21.9 ay). Medyan süre 2.1 aydır (aralık: 10 gün - 15.5+ ay). Hipertiroidizm 2 hastada (%0.1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipertiroidizm 1 hastada sekelli olmak üzere 104 hastada (%77) tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 345 hastada (%9.0) hipotiroidizm görülmüştür; bunlara sırasıyla 251 hastadaki (%6.6) Derece 2 ve 4 hastadaki (%0.1) Derece 3 vakalar dahildir. Hipotiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 3.5 aydır (aralık: 1 gün - 18.9 ay). Medyan süreye ulaşılmamıştır (aralık: 2 gün - 29.9+ ay). Bir hasta (<%0.1) hipotiroidizm nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Hipotiroidizm 6 hastada sekelli olmak üzere 81 hastada (%23) tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili deri advers reaksiyonları

Pembrolizumab alan 63 hastada (%1.6) immün sistem ilişkili ciddi deri reaksiyonları görülmüştür; bunlara 4 hastadaki (%0.1) Derece 2 ve 52 hastadaki (%1.4) Derece 3 vakalar dahildir. Ciddi deri reaksiyonlarının gelişimine kadar geçen medyan süre 2.5 aydır (aralık: 4 gün - 21.5 ay). Medyan süre 2.0 aydır (aralık: 3 gün - 17.8+ ay). 6 hasta (%0.2) ciddi deri

reaksiyonları nedeniyle pembrolizumabı bırakmıştır. Ciddi deri reaksiyonları 41 hastada tamamen iyileşmiştir.

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

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda üç haftada bir 2 mg/kg, üç haftada bir 200 mg veya iki haftada ya da üç haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab ile tedavi edilen değerlendirilebilir nitelikteki 2034 hasta arasından, 9 hastada (% 0.4) pembrolizumab'a karşı nötralize edici antikorlar da olan, 36 (%1.8) hastada tedavi döneminde pembrolizumaba karşı antikorlar için yapılan test pozitif sonuçlanmıştır. Anti-pembrolizumaba bağlanan veya nötralize eden antikor gelişimiyle ilişkili olarak farmakokinetik özelliklerde veya güvenlik profilinde değişikliğe dair bulgulara rastlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pembrolizumab ile doz aşımı hakkında hiçbir bilgi yoktur.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC18

Etki mekanizması

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

Klinik etkililik ve güvenlik

Melonamalı ve daha önce KHDAK tedavisi olmuş hastalarda dozlama

Daha önce KHDAK tedavisi olmuş hastalar veya melonamalı hastalarda 2 haftada bir 10 mg/kg ve 3 haftada bir 10 mg/kg, 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab dozları ile

karşılaştırılan klinik çalışmalarda, etkililik ve güvenlilik benzer bulunmuştur. Önerilen doz her 3 haftada bir 2 mg/kg'dır.

Melanoma

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

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

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

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

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

Tablo 3: KEYNOTE-006 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=277	2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=279	3 haftada bir 3 mg/kg İpilimumab n=278
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	119 (%43)	122 (%44)	142 (%51)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
p-değeri†	< 0.001	< 0.001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (24, NA)	Ulaşılmadı (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı	183 (%66)	181 (%65)	202 (%73)

(%)			
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
p-değeri †	< 0.001	< 0.001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%36 (30, 42)	%37 (31, 43)	%13 (10, 18)
Tam yanıt %	%13	%12	%5
Kısmi yanıt %	%23	%25	%8
Yanıt süresi‡			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (2.0, 22.8+)	Ulaşılmadı (1.8, 22.8+)	Ulaşılmadı (1.1+, 23.8+)
Yanıtın devam ettiği 18 aylık hasta %'si	%68§	%71§	%70§

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

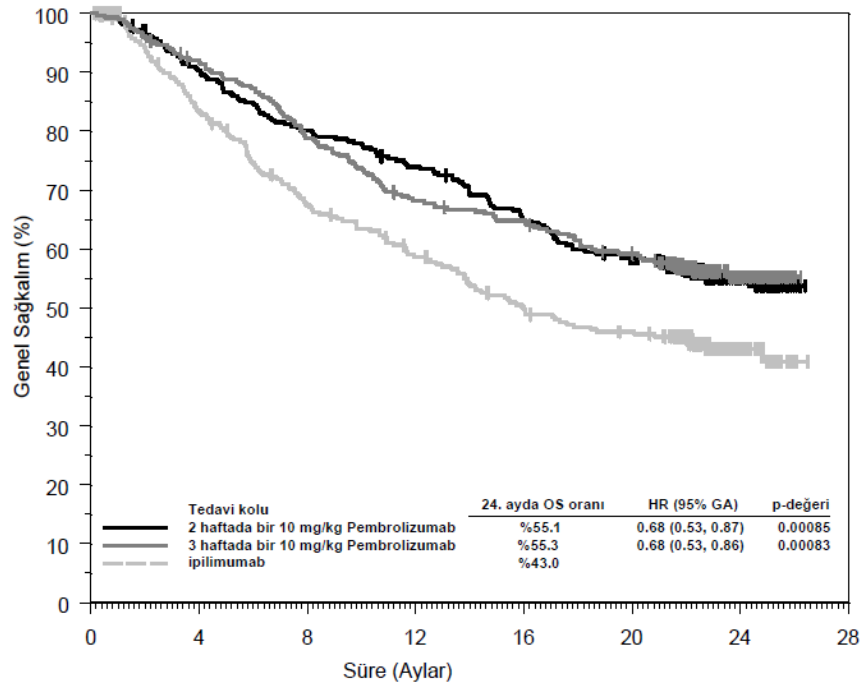
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

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

§ Kaplan-Meier değerlendirmesine dayanır.

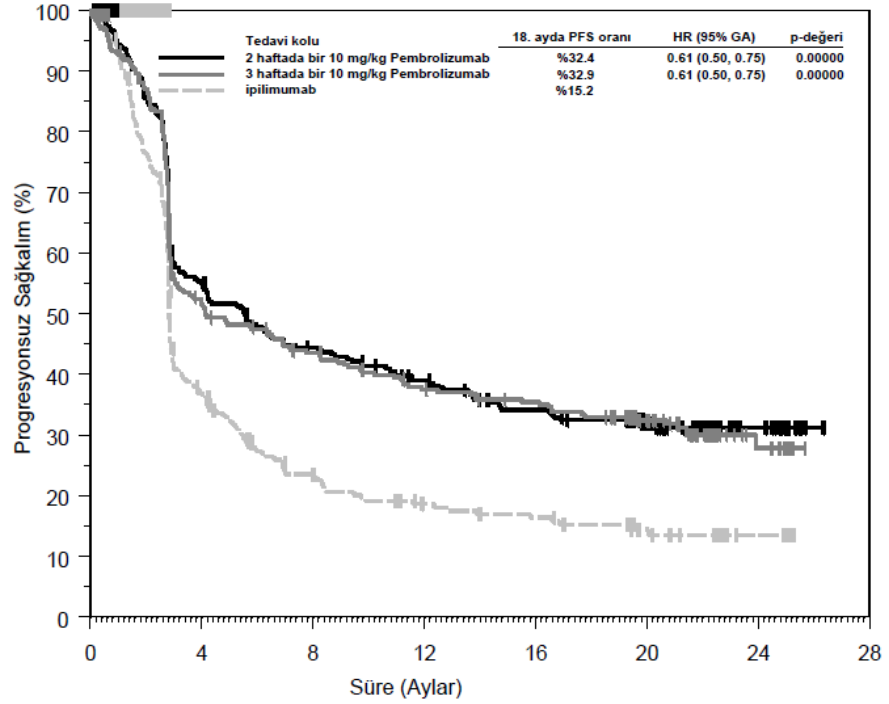
NA = mevcut değil

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



Riskli hastaların sayısı	0	4	8	12	16	20	24	28
2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab:	279	249	221	202	176	156	44	0
3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

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



Riskli hastaların sayısı								
2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab:	279	148	116	98	82	52	16	0
3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

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

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

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

hastalık değerlendirmesinden sonra bağımsız inceleme tarafından doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastaların çift-kör koşullarda pembrolizumab tedavisine geçerek 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab almaları mümkün olmuştur.

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

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

Tablo 4: KEYNOTE-002 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=180	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	150 (%83)	144 (%80)	172 (%96)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
p-değeri †	< 0.001	< 0.001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	123 (%68)	117 (%65)	128 (%72)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
p-değeri †	0.1173	0.0106‡	---
Medyan (ay) (%95 GA)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
En iyi genel yanıt			
ORR % (%95 GA)	%22 (16, 29)	%28 (21, 35)	%5 (2, 9)
Tam yanıt %	%3	%7	%0
Kısmi yanıt %	%19	%20	%5
Yanıt süresi §			
Medyan (ay) (aralık)	22.8(1.4+, 25.+)	Ulaşılmadı (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
12 ay devam eden, %	%73¶	%79¶	%0¶

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

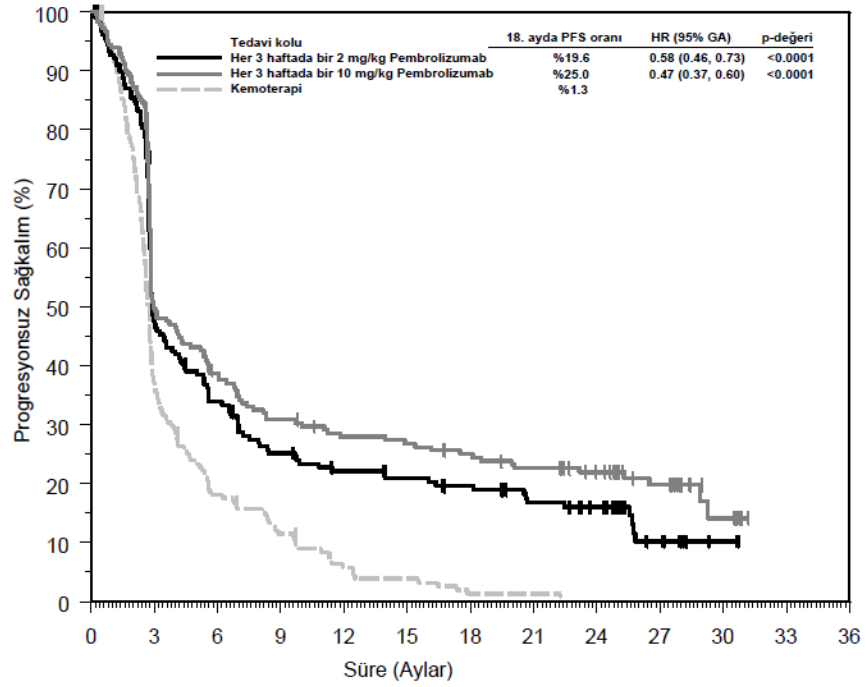
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ Çoklu ayarlama sonrası istatistiksel olarak anlamlı değildir.

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

¶ Kaplan-Meier değerlendirmesine dayanır.

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



Riskli hastaların sayısı	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Her 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab:	180	59	36	29	19	1	0						
Her 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab:	181	69	48	42	30	5	0						
Kemoterapi:	179	31	9	2	1	0	0						

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

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

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

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 51 hastadan %63’ü erkektir, %35’i 65 yaş ve üzeridir ve medyan yaş 60’dır (aralık: 35-80). Bir hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %63’ünde M1c evresi ve %2’sinde beyin metastazları

öyküsü mevcuttur. %45'i ileri evre melanom için daha önce hiç tedavi almamıştır. BRAF mutasyonları 20 (%39) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 10'u (%50) daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

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

Tablo 5: KEYNOTE-001 etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=89	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=51
En iyi genel yanıt* , IRO'ya göre †		
ORR % (%95 GA)	%26 (17, 36)	%35 (22, 50)
Tam yanıt	%7	%12
Kısmi yanıt	%19	%24
Hastalık Kontrol Oranı, % ‡	%48	%49
Yanıt süresi §		
Medyan (ay) (aralık)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
24. ayda devam eden, %	%75¶	%71
PFS		
Medyan (ay) (%95 GA)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
12. ayda PFS oranı	%34	%38
OS		
Medyan (ay) (%95 GA)	18.9 (11, mevcut değil)	28.0 (14, mevcut değil)
24. ayda OS oranı	%44	%56

* Bağımsız radyolojiye göre başlangıçta ölçülebilir hastalığı olmayan hastaları içerir.

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

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

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

¶ Kaplan-Meier değerlendirmesine dayanır.

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

Alt popülasyon analizleri

Melanoma'da BRAF mutasyonu durumu

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

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

Sonlanım noktası	BRAF yabani tipi		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	Her 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=136)	Kemoterapi (n=137)	Her 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab (n=44)	Kemoterapi (n=42)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.50 (0.39, 0.66)	0.79 (0.50, 1.25)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.78 (0.58, 1.04)	...	1.07 (0.64, 1.78)	...
ORR	%26	%6	%9	%0

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

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

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

Sonlanım noktası	BRAF yabani tipi		BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalar		BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalar	
	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=170)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=55)	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab (n=52)
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.61 (0.49, 0.76)	0.52 (0.35, 0.78)	0.76 (0.51, 1.14)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.68 (0.52, 0.88)	...	0.70 (0.40, 1.22)	...	0.66 (0.41, 1.04)	...
ORR	%38	%14	%41	%15	%24	%10

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

Melanoma’da PD-L1 durumu

KEYNOTE-002’de PD-L1 pozitif olan hastaları (tümör ve tümör ilişkili immün hücrelerin \geq %1’inde PD-L1 ekspresyonu) PD-L1 negatif hastalarla karşılaştıran final analizin parçası olarak bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu 22C3 anti-PD-L1 antikoruyla

geriye dönük olarak immünohistokimya yöntemiyle analiz edilmiştir. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%79), %69'u (n=294) PD-L1 pozitif ve %31'i (n=134) PD-L1 negatiftir. PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmektedir.

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

Sonlanım noktası	Her 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi	Her 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	Kemoterapi
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.55 (0.40, 0.76)	0.81 (0.50, 1.31)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.90 (0.63, 1.28)	...	1.18 (0.70, 1.99)	...
ORR	%25	%4	%10	%8

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

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

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

Sonlanım noktası	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab	Her 2 veya 3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab (havuzlanmış)	İpilimumab
	PD-L1 pozitif		PD-L1 negatif	
PFS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.53 (0.44, 0.65)	0.87 (0.58, 1.30)
OS Tehlike oranı* (%95 GA)	0.63 (0.50, 0.80)	...	0.76 (0.48, 1.19)	...
ORR	%40	%14	%24	%13

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

Oküler melanom

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

KHDAK

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

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

Birincil etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeyle (BICR) değerlendirilen PFS'ydü. İkincil etkililik sonuç ölçütleri OS ve ORR'ydü (RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir). Tablo 10 tüm ITT popülasyonunda ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir.

Tablo 10: KEYNOTE-024'ün Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	Pembrolizumab 3 haftada bir 200 mg n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%47)	116 (%77)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-değeri [†]	<0.001	
Medyan (ay) (%95 GA)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	44 (%29)	64 (%42)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.60 (0.41, 0.89)	
p-değeri [†]	0.005	

Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (NA, NA)	Ulaşılmadı (9.4, NA)
Objektif Yanıt Oranı		
ORR % (%95 GA)	%45 (37, 53)	%28 (21, 36)
Tam yanıt, %	%4	%1
Kısmi yanıt, %	%41	%27
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
Yanıt süresi > 6 ay olan hastaların %'si	%88§	%59¶

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

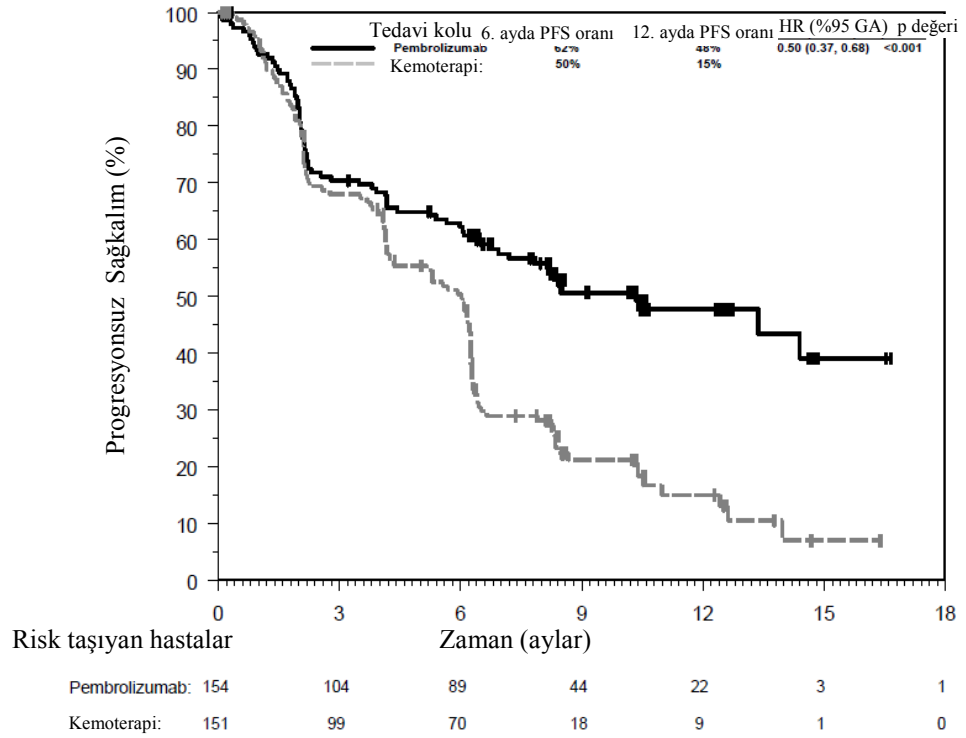
† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır

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

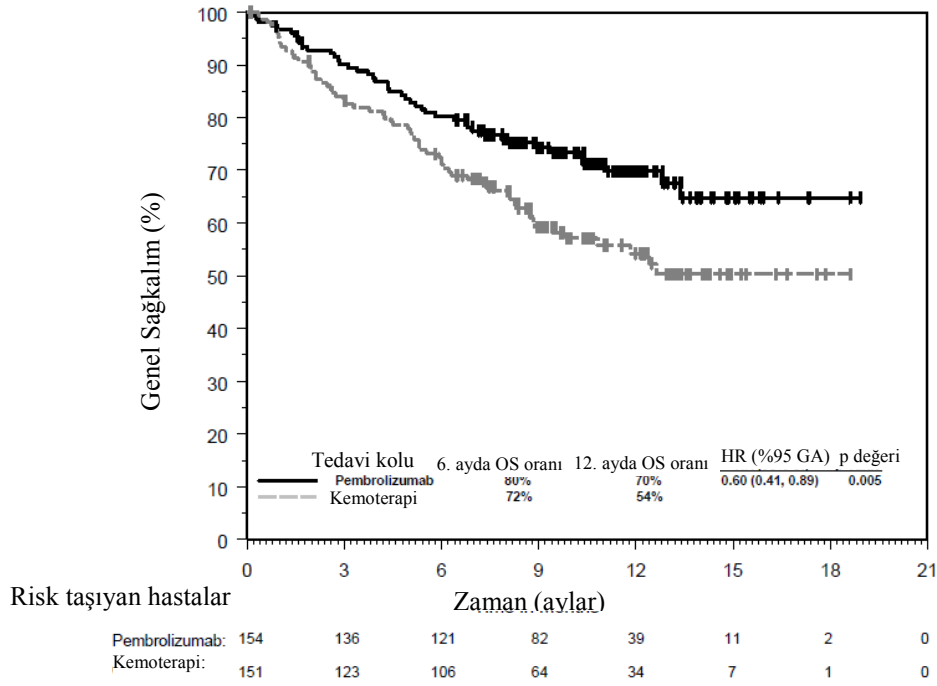
§ Kaplan-Meier hesaplamalarına dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 43 hastayı içerir

¶ Kaplan-Meier hesaplamalarına dayanır; 6 ay veya daha uzun süren yanıtlara sahip olan 16 hastayı içerir
NA = mevcut değil

Şekil 4: KEYNOTE-024'de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (Tedavi Amaçlı Popülasyon)



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



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

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

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

Bu popülasyonun başlangıç karakteristikleri şöyleydi: medyan yaş 63 (%42’si 65 yaş ve üzeri); %61’i erkek; %72’si beyaz ve %21’i Asyalı ve sırasıyla %34 ve %66’sında ECOG performans durumu 0 ve 1. Hastalık karakteristikleri skuamöz (%21) ve non-skuamöz (%70); M1 (%91) ve stabil beyin metastazlarıydı (%15). Mutasyonların insidansı %8 (EGFR) ve %1’di (ALK). Önceki tedavi platin içeren ikili rejimi (%100) içermiştir; hastalar önceden bir (%69) ya da iki veya daha fazla (%29) sıra tedavi almıştı.

Birincil etkililik sonuç ölçütleri RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeye (BICR) değerlendirilen OS ve PFS’ydi. Sekonder etkililik sonuç ölçütleri ORR ve yanıt süresiydi. Tablo 11 tüm popülasyonun (TPS ≥ %1) ve TPS ≥ %50

olan hastaların ana etkililik ölçümlerini özetlemekte ve OS'nin Kaplan-Meier eğrisi (TPS \geq %1) Şekil 6'de gösterilmektedir.

Tablo 11: KEYNOTE-010'da daha önce tedavi almış KHDAK hastalarında 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumaba yanıt

Sonlanım Noktası	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab	3 haftada bir 75 mg/m ² Doksetsel
TPS \geq %1			
Hastaların sayısı	344	346	343
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	172 (%50)	156 (%45)	193 (%56)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-değeri†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Medyan (ay) (%95 GA)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
PFS§			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	266 (%77)	255 (%74)	257 (%75)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-değeri†	0.068	0.005	---
Medyan (ay) (%95 GA)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Genel yanıt oranı§			
ORR %¶ (%95 GA)	%18 (14, 23)	%18 (15, 23)	%9 (7, 13)
Yanıt süresi§,¶,Ⓟ			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (0.7+, 20.1+)	Ulaşılmadı (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si	%73	%72	%34
TPS \geq %50			
Hastaların sayısı	139	151	152
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	58 (%42)	60 (%40)	86 (%57)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-değeri†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Medyan (ay) (%95 GA)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
PFS§			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	89 (%64)	97 (%64)	118 (%78)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-değeri†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Medyan (ay) (%95 GA)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Genel yanıt oranı§			
ORR %¶ (%95 GA)	%30 (23, 39)	%29 (22, 37)	%8 (4, 13)
Yanıt süresi§,¶,Ⓟ			
Medyan, aylar (aralık)	Ulaşılmadı (0.7+, 16.8+)	Ulaşılmadı (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
Yanıtın devam ettiği hastaların %'si	%76	%75	%33

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

† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

‡ Önceden tanımlanmış ve çoğulluk için düzeltilmiş α düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

§ RECIST 1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi gözden geçirmeye (BICR) değerlendirilmiştir.

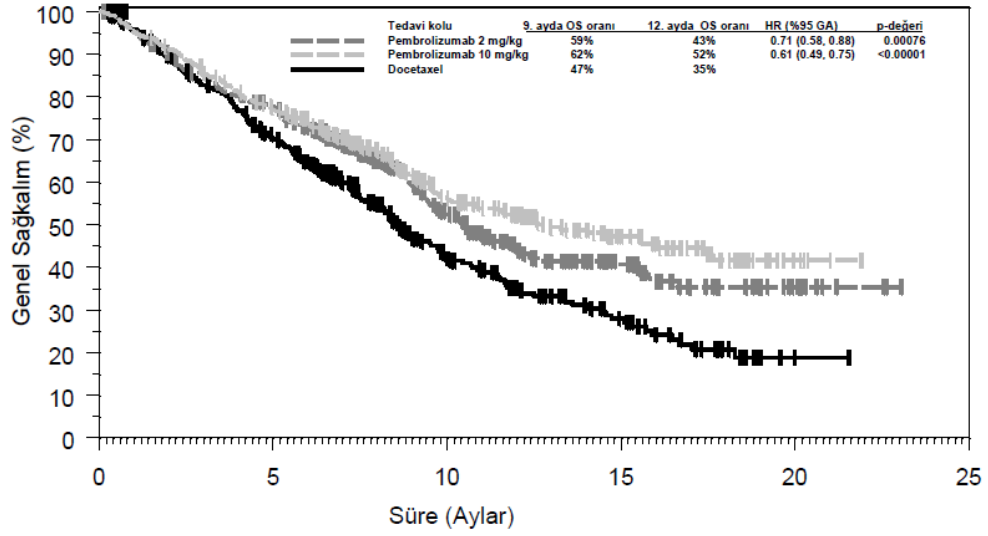
¶ Tüm yanıtlar kısmi yanıtlardır.

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

Ⓟ Pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ve dosetaksel kollarında yanıtları 6 ay veya daha uzun süre devam eden sırasıyla 30, 31 ve 2 hastayı içerir.

Ⓠ Pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg ve dosetaksel kollarında yanıtları 6 ay veya daha uzun süre devam eden sırasıyla 22, 24 ve 1 hastayı içerir.

Şekil 6: KEYNOTE-010’da tedavi koluna göre genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi (PD-L1 ekspresyonu tümör oran skoru \geq %1 olan hastalar, tedavi amaçlı popülasyon)



Risk taşıyan hastalar					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6
Docetaxel:	343	212	79	33	1

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

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

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

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı malign neoplazmlar kategorisinde yer alan tüm hastalıkların tedavisinde (sinir sistemi, hematopoetik ve lenf dokusu hariç) pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda pembrolizumab ile yürütülen çalışmaların sonuçlarının gönderilme zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Pembrolizumabın farmakokinetik özellikleri 2 haftada veya 3 haftada bir 1 ila 10 mg/kg arasında değişen dozlar alan metastatik veya rezekte edilemeyen melanoma, KHDAK veya karsinomlu 2993 hastada çalışılmıştır.

Emilim

Pembrolizumab intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım

Sınırlı ekstrasvasküler dağılımla uyumlu olarak, kararlı durumda pembrolizumabın dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 7.5 L; varyasyon katsayısı (CV): %20). Bir antikordan bekleneceği gibi, pembrolizumab plazma proteinlerine spesifik biçimde bağlanmaz.

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

Pembrolizumabın sistemik klerensi günde yaklaşık 0.2 L'dir (CV: %37) ve terminal yarı-ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 25 gündür (CV: %38).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Zirve konsantrasyon (C_{max}) veya zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen pembrolizumabın maruz kalımı etkililik açısından doz aralığında dozla orantılı şekilde artmıştır. Tekrarlı dozajdan sonra, pembrolizumabın klerensinin zamandan bağımsız olduğu saptanmıştır ve 3 haftada bir uygulandığında sistemik birikim yaklaşık 2.1 kat olmuştur. Pembrolizumabın kararlı durum konsantrasyonlarına 18 haftada ulaşılmıştır; 18. haftada medyan kararlı durum konsantrasyonları (C_{min}), 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda yaklaşık 21 mcg/mL ve 3 haftada bir 200 mg dozunda yaklaşık 28 mcg/mL bulunmuştur. 3 hafta boyunca kararlı durum konsantrasyon süresi eğrisi altındaki medyan alan, her 3 haftada bir 2mg/kg dozunda 658 mcg gün/mL ve her 3 haftada bir 200 mg dozunda 876 mcg gün/mL bulunmuştur.

Özel Popülasyonlar

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

Böbrek Yetmezliği:

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

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer bozukluğunun pembrolizumabın klerensine etkisi hafif karaciğer bozukluğu (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır) olan hastalar karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırılarak

popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klerensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pembrolizumabın güvenliliği makak maymunlarında yürütülen 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir; 1 aylık çalışmada maymunlara haftada bir kez 6, 40 veya 200 mg/kg IV dozlar, 6 aylık çalışmada ise aynı dozlar iki haftada bir verilmiş ve dozajı 6 aylık tedavisiz dönem izlemiştir. Toksikolojik yönden anlamlı bulgular gözlenmemiş ve her iki çalışmada hiçbir advers etkinin gözlenmediği düzey (NOAEL) \geq 200 mg/kg olarak tespit edilmiştir; bu düzey, klinik yönden test edilen en yüksek dozda (10 mg/kg) insanlardaki maruz kalımın 19 katıdır.

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

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

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen ürün dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 24 saatlik süre 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C - 8°C'de saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

KEYTRUDA 10 ml Tip I renksiz cam flakon içerisinde 4 ml konsantrre şeklinde sunulur; flakonda gri klorobutil tıpa ve alüminyum kapak ile birlikte lacivert renkte flip-off kapak mevcuttur; flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Her karton kutuda 1 flakon bulunur.

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

İnfüzyonun hazırlanması ve uygulanması

- Flakonu çalkalamayınız.
- KEYTRUDA flakonunun oda sıcaklığına (25°C veya daha düşük) ulaşmasını bekleyiniz.
- Seyreltmeden önce sıvı flakonu 24 saate kadar süreyle buzdolabı dışında saklanabilir (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta).
- Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol edilmelidir. Konsantrre, renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan bir çözeltilidir. Partiküller gözlenirse flakonu atınız.
- Gereken hacimde (4 mL'ye (100 mg) kadar) konsantrreyi çekiniz ve 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür veya 50 mg/mL (%5) glukoz içeren bir intravenöz torbasına aktararak son konsantrasyonu 1-10 mg/mL arasında değişen bir seyreltik solüsyon hazırlayınız. 4 mL konsantrrenin çekilebilmesi için her flakonda fazladan 0.25 ml (flakon başına toplam miktar 4.25 mL) bulunur. Seyreltilen solüsyonu yavaşça alt-üst ederek karıştırınız.
- Mikrobiyolojik yönden ürün seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Seyreltilen solüsyon dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığında, KEYTRUDA'nın kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir. Bu 24 saatlik süre 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir. Eğer buzdolabında saklanırsa, flakonlar ve/veya intravenöz infüzyon torbalarının kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir. İnfüzyon çözeltisini steril, pirojenik olmayan, proteinlere düşük oranda bağlanan 0.2-5 mikrometre'lik bir hat içi ya da ilave filtre kullanarak 30 dakika süreyle intravenöz yolla uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka tıbbi ürünleri aynı anda uygulamayınız.
- KEYTRUDA tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2016/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ