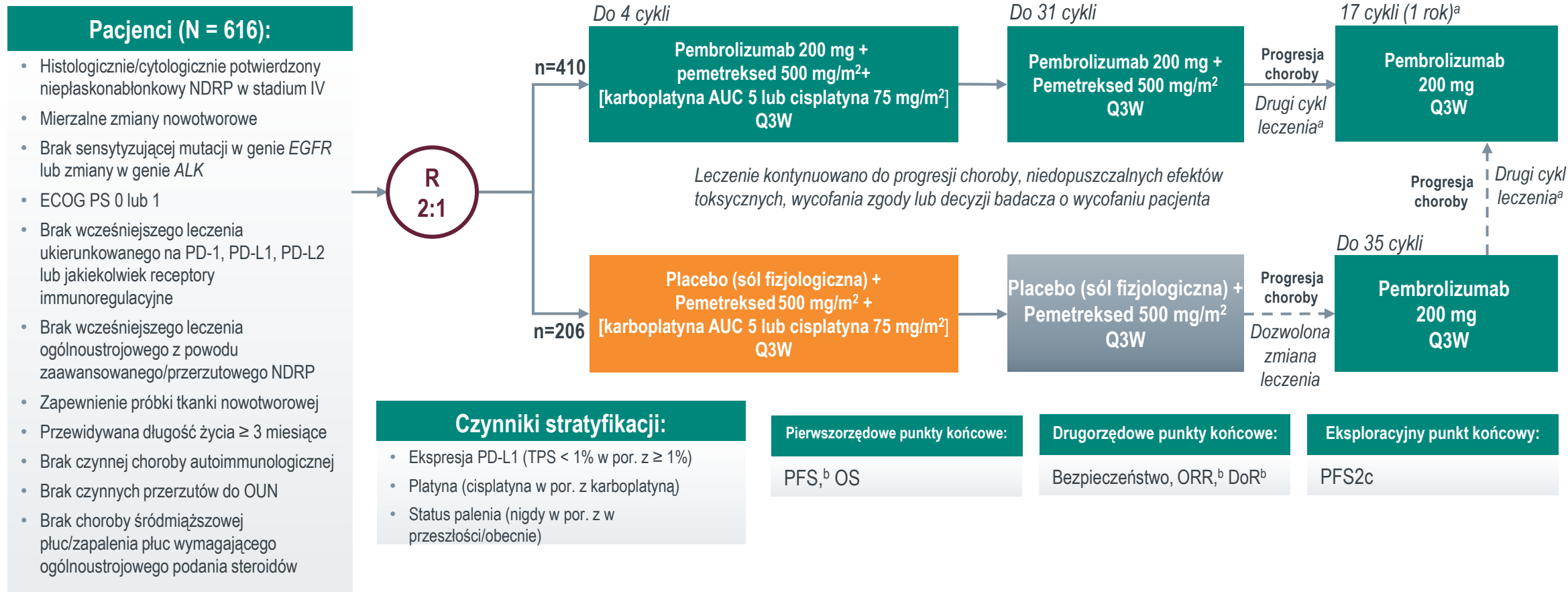


KEYNOTE-189

Badanie terapii skojarzonej z pembrolizumabem
w leczeniu pierwszego rzutu
niepłaskonabłonkowego NDRP
4-letnia obserwacja

KEYNOTE-189: badanie fazy III dotyczące pemetreksedu + chemioterapii na bazie związków platyny ± pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP



^a Pacjenci, u których wystąpiła SD lub poprawa stanu zdrowia po ukończeniu 35 cykli leczenia pembrolizumabem lub którzy przerwali leczenie w ramach badania po osiągnięciu CR i otrzymali ≥ 8 cykli leczenia, ale następnie doświadczyli progresji choroby, mogli otrzymywać pembrolizumab w drugim cyklu przez 17 cykli (ok. 1 rok), jeśli nie otrzymali nowej terapii przeciwnowotworowej od ostatniej dawki pembrolizumabu.

^b Zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 w ocenie BICR. ^c PFS2 zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby w ocenie badacza, która doprowadziła do zaprzestania terapii drugiego rzutu, rozpoczęcia terapii trzeciego rzutu lub zgonu.

1. Gandhi L et al. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. 2. Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: charakterystyka początkowa (populacja ITT)

	Pembrolizumab + chemioterapia n=410	Placebo + chemioterapia n = 206	Ukończone 2 lata leczenia pembrolizumabem n=56
Mediana wieku, lata (zakres)	65,0 (34–84)	63,5 (34–84)	66,5 (42–82)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	254 (62,0)	109 (52,9)	33 (58,9)
Kobiety	156 (38,0)	97 (47,1)	23 (41,1)
ECOG PS, n (%)			
0	185 (45,1)	80 (38,8)	35 (62,5)
1	221 (53,9)	125 (60,7)	21 (37,5)
2	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Brak	3 (0,7)	1 (0,5)	0 (0)
Status palenia, n (%)			
W przeszłości lub obecnie	362 (88,3)	181 (87,9)	51 (91,1)
Nigdy	48 (11,7)	25 (12,1)	5 (8,9)
Typ histologiczny, n (%)			
Rak gruczołowy	394 (96,1)	199 (96,6)	56 (100,0)
NDRP, nie określony inaczej	10 (2,4)	4 (1,9)	0 (0)
Inne	6 (1,5)	3 (1,5)	0 (0)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Wcześniej leczone	73 (17,8)	35 (17,0)	6 (10,7)
	43 (10)	23 (11)	3 (5,4)
Przerzuty do wątroby, n (%)	66 (16,1)	50 (24,3)	8 (14,3)

KEYNOTE-189: charakterystyka początkowa (populacja ITT) (cd.)

	Pembrolizumab + chemioterapia n=410	Placebo + chemioterapia n = 206	Ukończone 2 lata leczenia pembrolizumabem n=56
TPS PD-L1, n (%)			
<1%	127 (31,0)	63 (30,6)	6 (10,7)
≥1%	260 (63,4)	128 (62,1)	47 (83,9)
1–49%	128 (31,2)	58 (28,2)	16 (28,6)
≥50%	132 (32,2)	70 (34,0)	31 (55,4)
Nie oceniano	23 (5,6)	15 (7,3)	3 (5,4)
Poprzednia terapia, n (%)			
Radioterapia klatki piersiowej	29 (7,1)	20 (9,7)	5 (8,9)
Terapia neoadjuwantowa	5 (1,2)	6 (2,9)	0 (0)
Terapia adjuwantowa	25 (6,1)	14 (6,8)	5 (8,9)
Przerzuty, n (%)			
M0	2 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)
M1a	123 (30,0)	53 (25,7)	24 (42,9)
M1b	285 (69,5)	152 (73,8)	32 (57,1)
Chemioterapia związkami platyny, n (%)			
Cisplatyna	113 (27,6)	58 (28,2)	16 (28,6)
Karboplatyna	297 (72,4)	148 (71,8)	40 (71,4)
Rasa, n (%)			
Żółta	10 (2,4)	8 (3,9)	0 (0)
Czarna lub Afroamerykanie	11 (2,7)	3 (1,5)	0 (0)
Biała	387 (94,4)	194 (94,2)	55 (98,2)
Brak	2 (0,5)	1 (0,5)	1 (1,8)

Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r. (chemioterapia związkami platyny i informacje o rasie: 28 sierpnia 2020 r.).

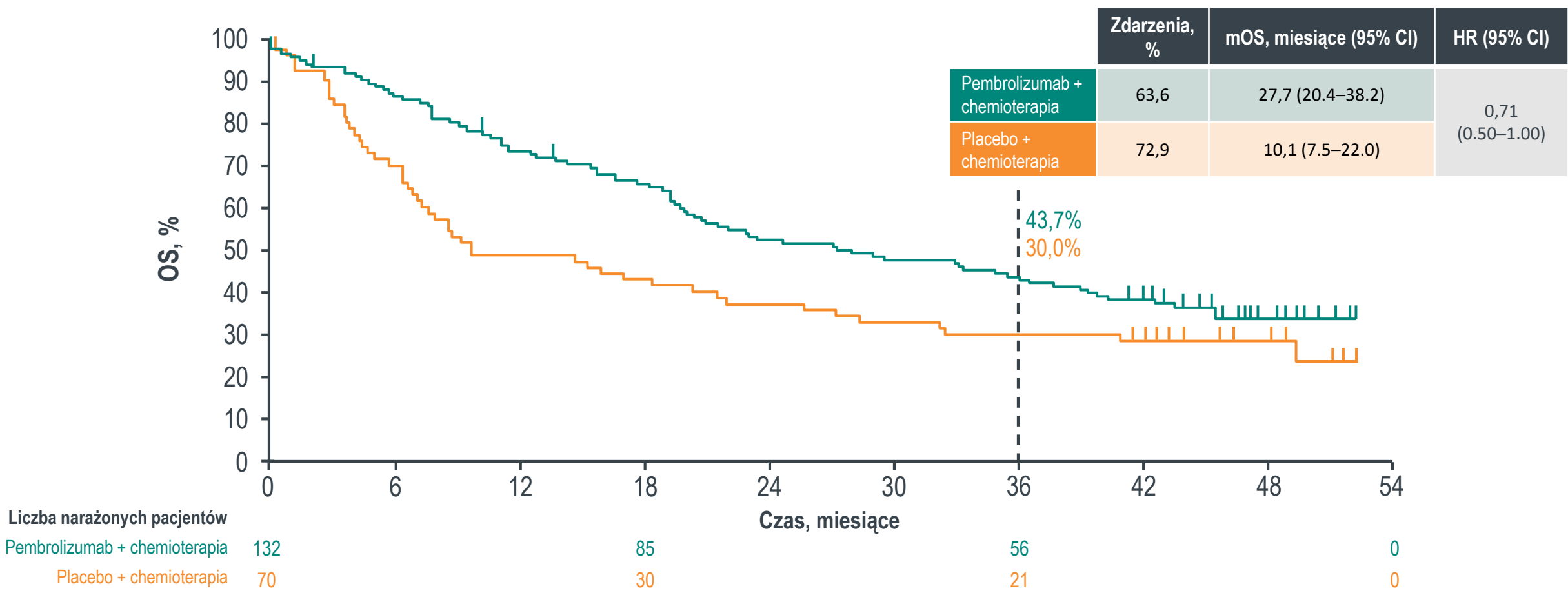
Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(7):881-895. Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja OS pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią (populacja ITT)



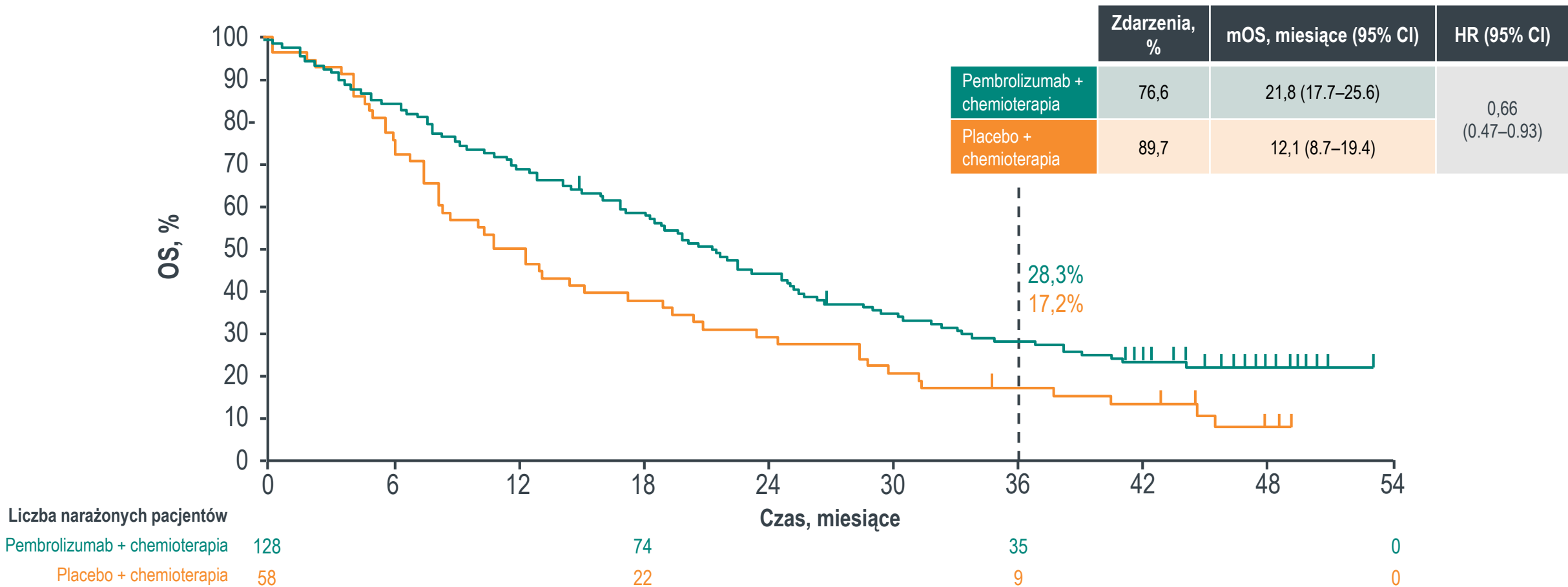
Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.
Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja OS w podgrupie PD-L1 ≥ 50% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



Mediana obserwacji dla populacji całkowitej = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.
Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

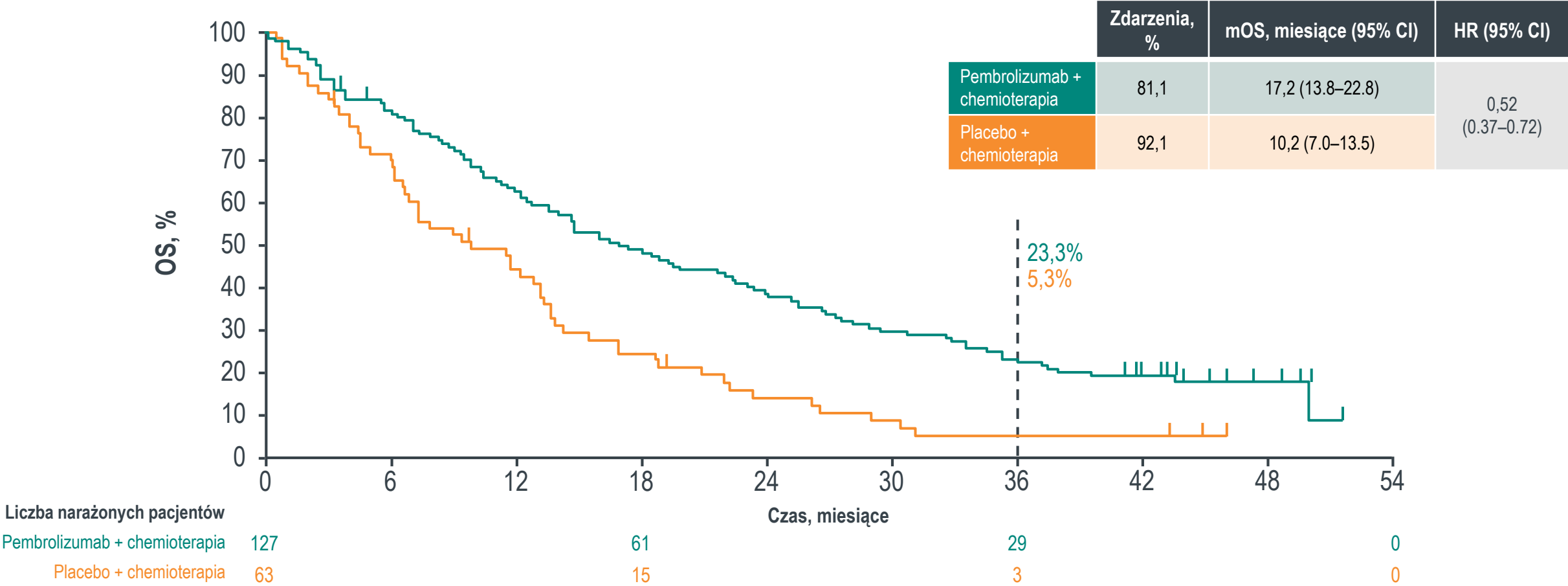
KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja OS w podgrupie PD-L1 1–49% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



Mediana obserwacji dla populacji całkowitej = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

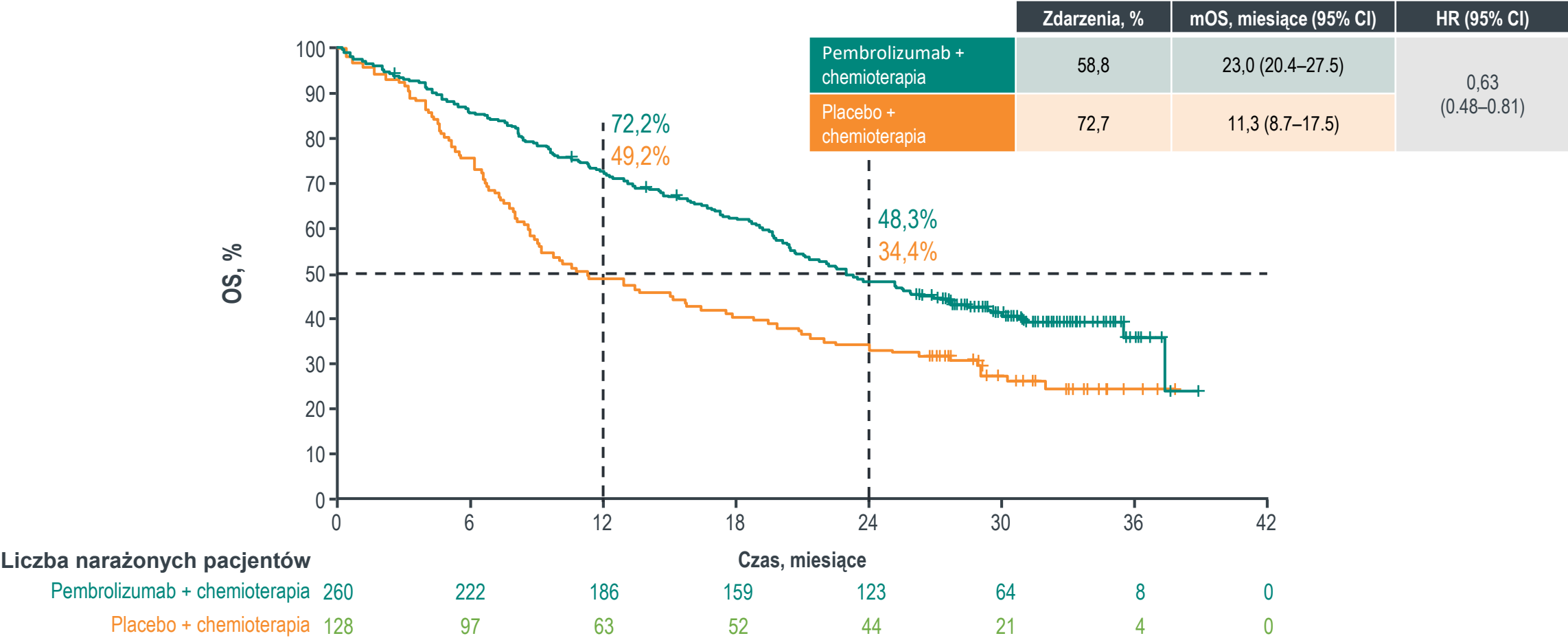
Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja OS w podgrupie PD-L1 < 1% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



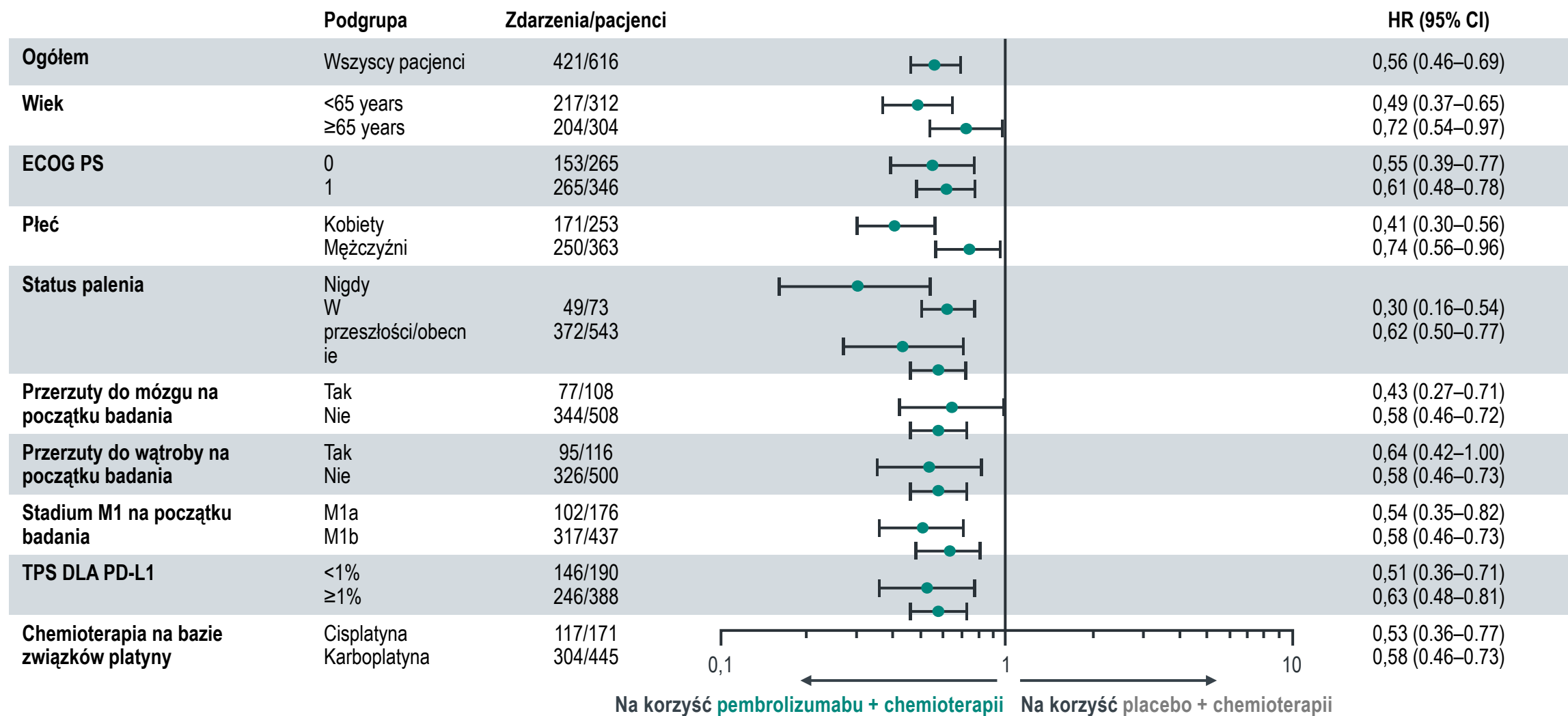
Mediana obserwacji dla populacji całkowitej = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.
 Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: końcowa analiza OS w podgrupie PD-L1 ≥ 1%



Mediana obserwacji dla populacji całkowitej = 31,0 miesięcy (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.
Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(7): 881-895.

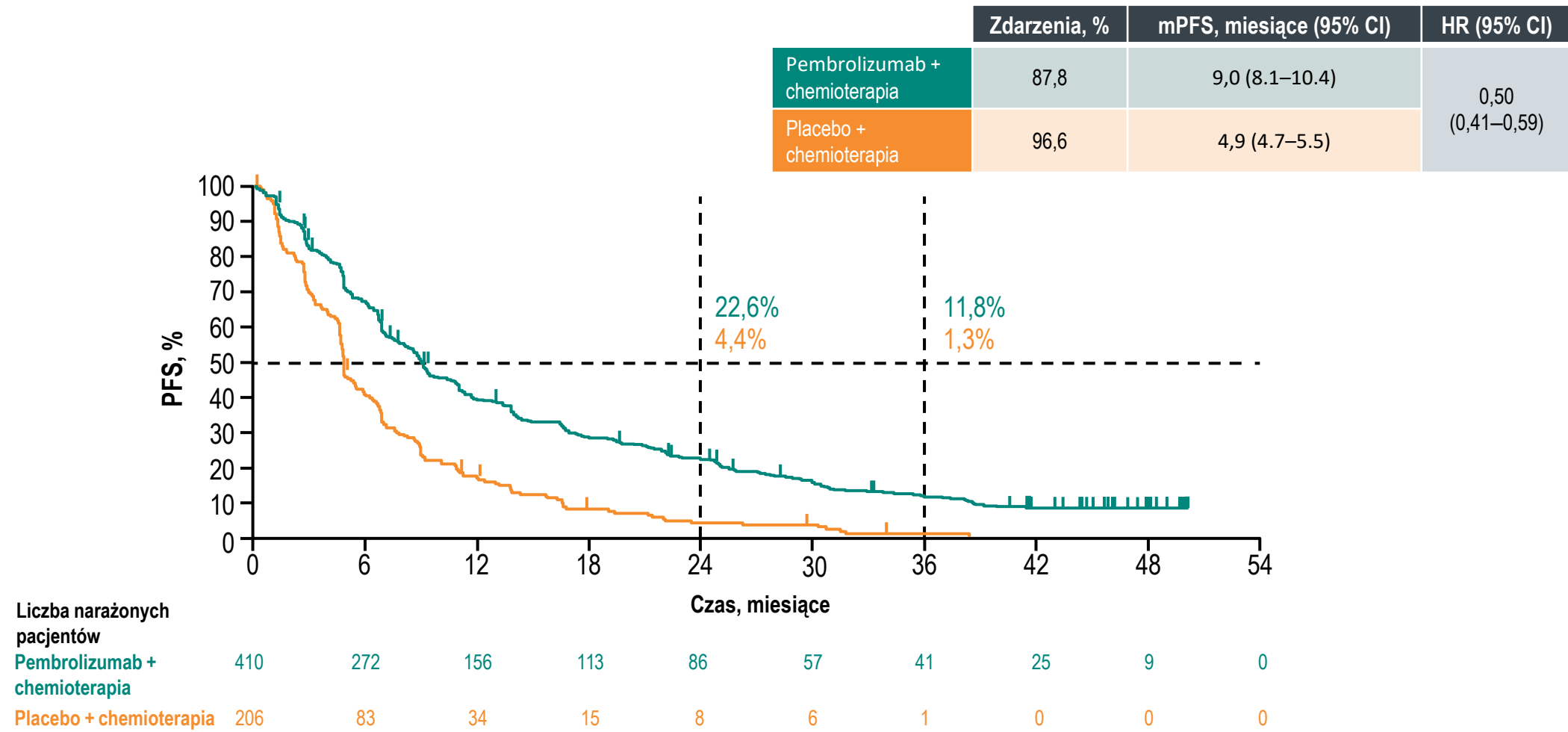
KEYNOTE-189: końcowa analiza OS w kluczowych podgrupach



Mediana czasu obserwacji = 31,0 miesiący (zakres: 26,5–38,8 miesiący). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

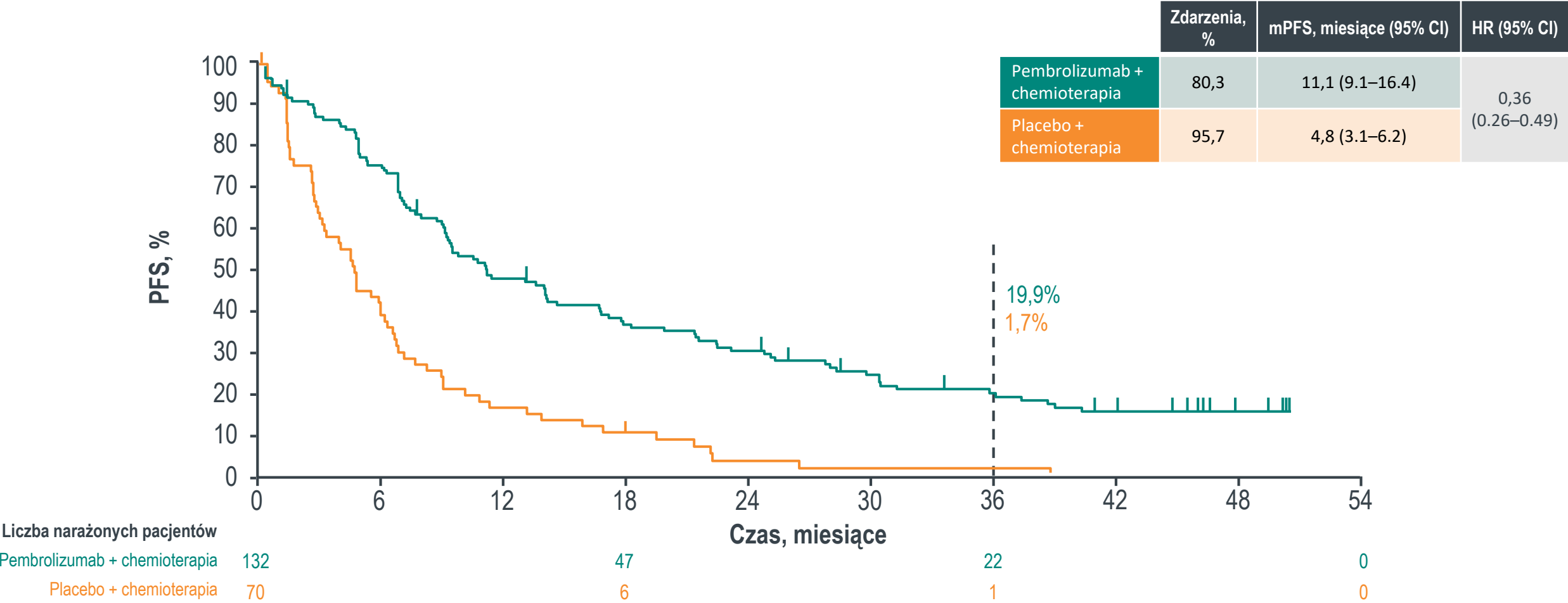
Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(7):881-895.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja PFS^a pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią (populacja ITT)



Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.
^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.
Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja PFS w podgrupie PD-L1 ≥ 50% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią

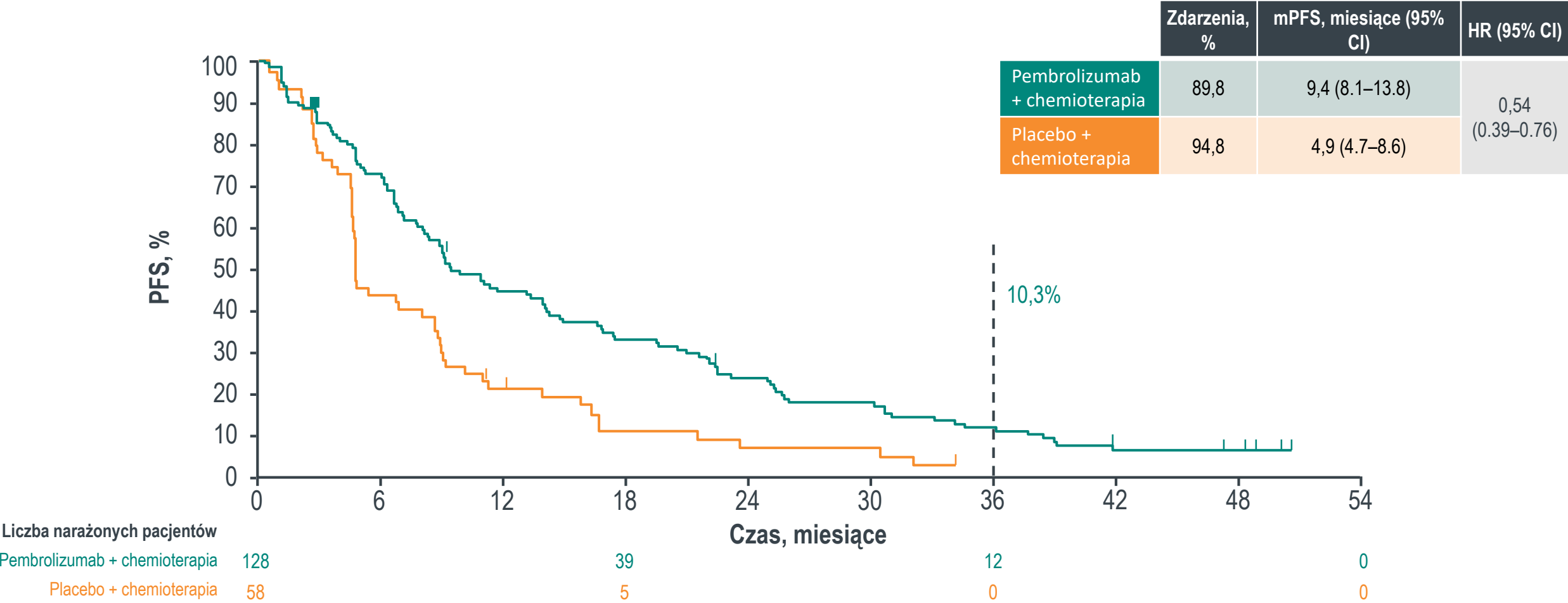


Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja PFS w podgrupie PD-L1 1–49% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią

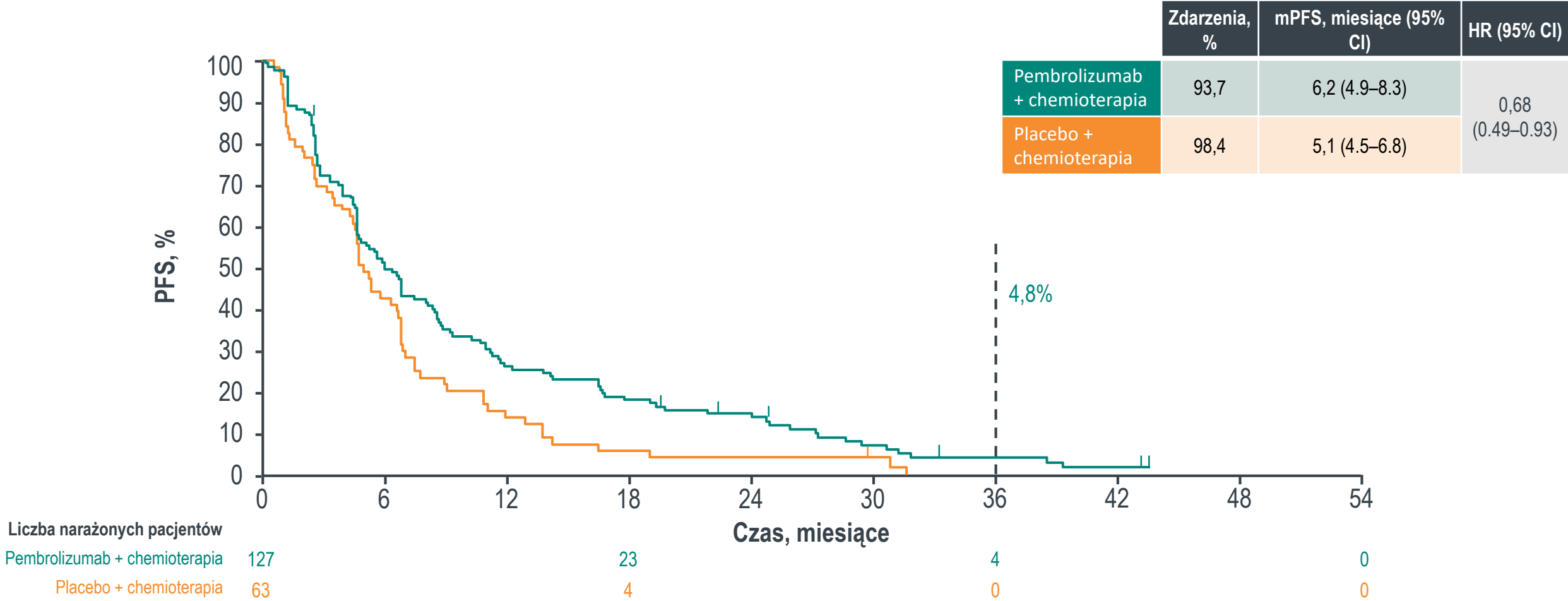


Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja PFS w podgrupie PD-L1 < 1% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią

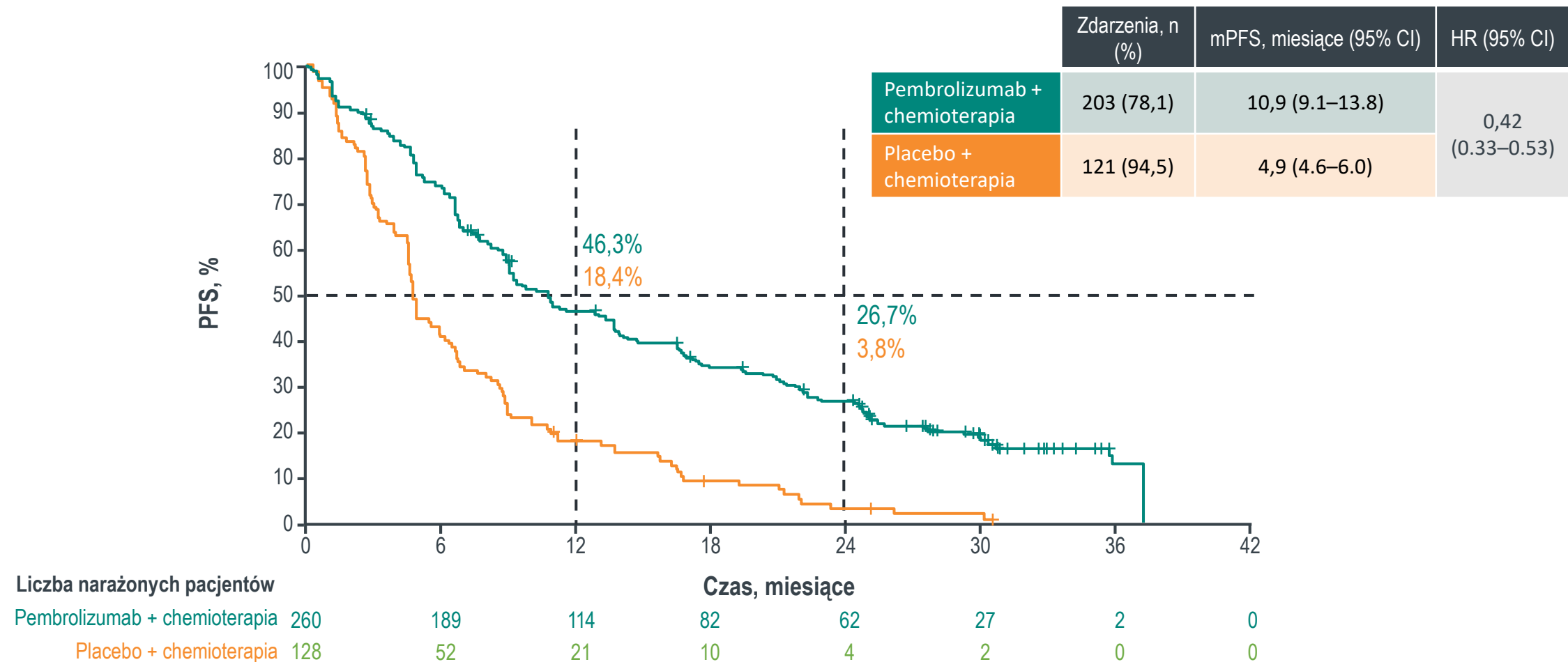


Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: końcowa analiza PFS^a w podgrupie PD-L1 ≥ 1%

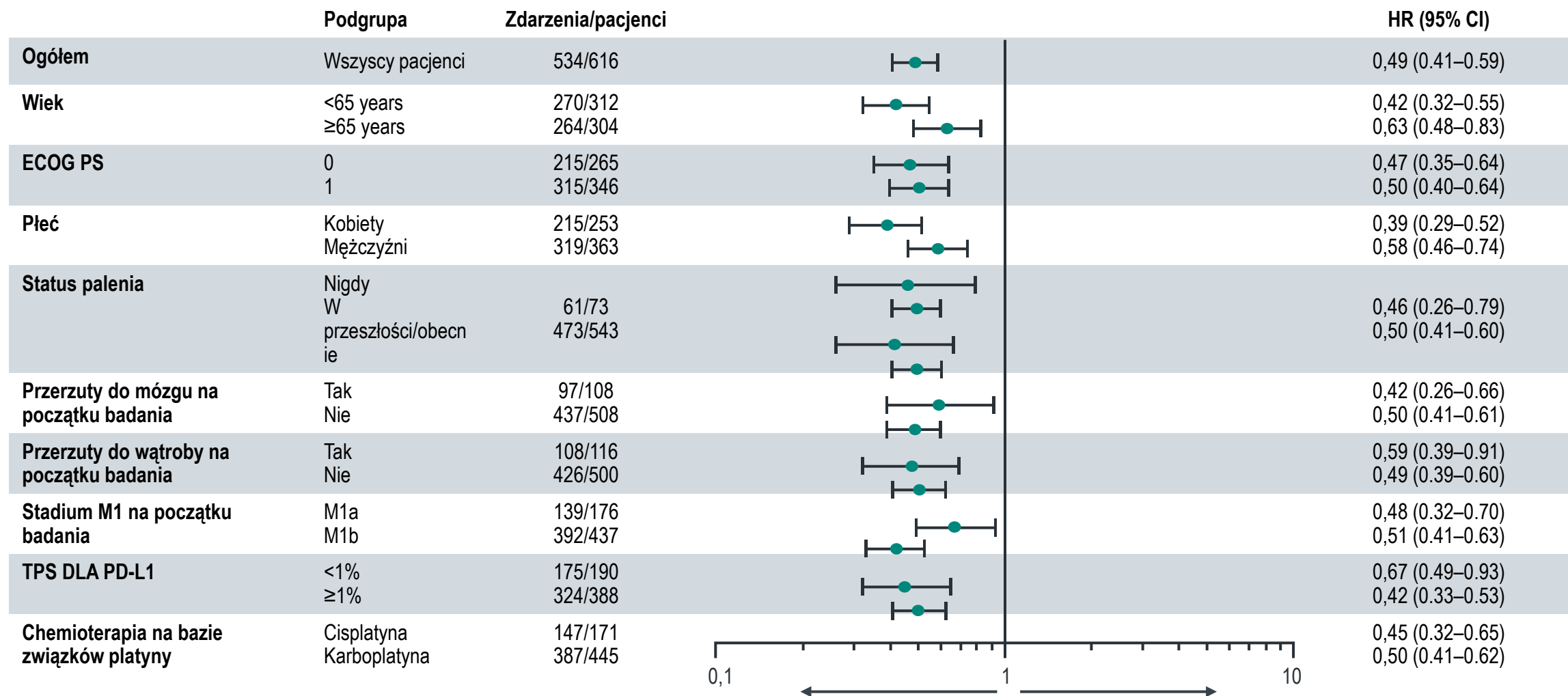


Mediana obserwacji dla populacji całkowitej = 31,0 miesięcy (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(7):881-895.

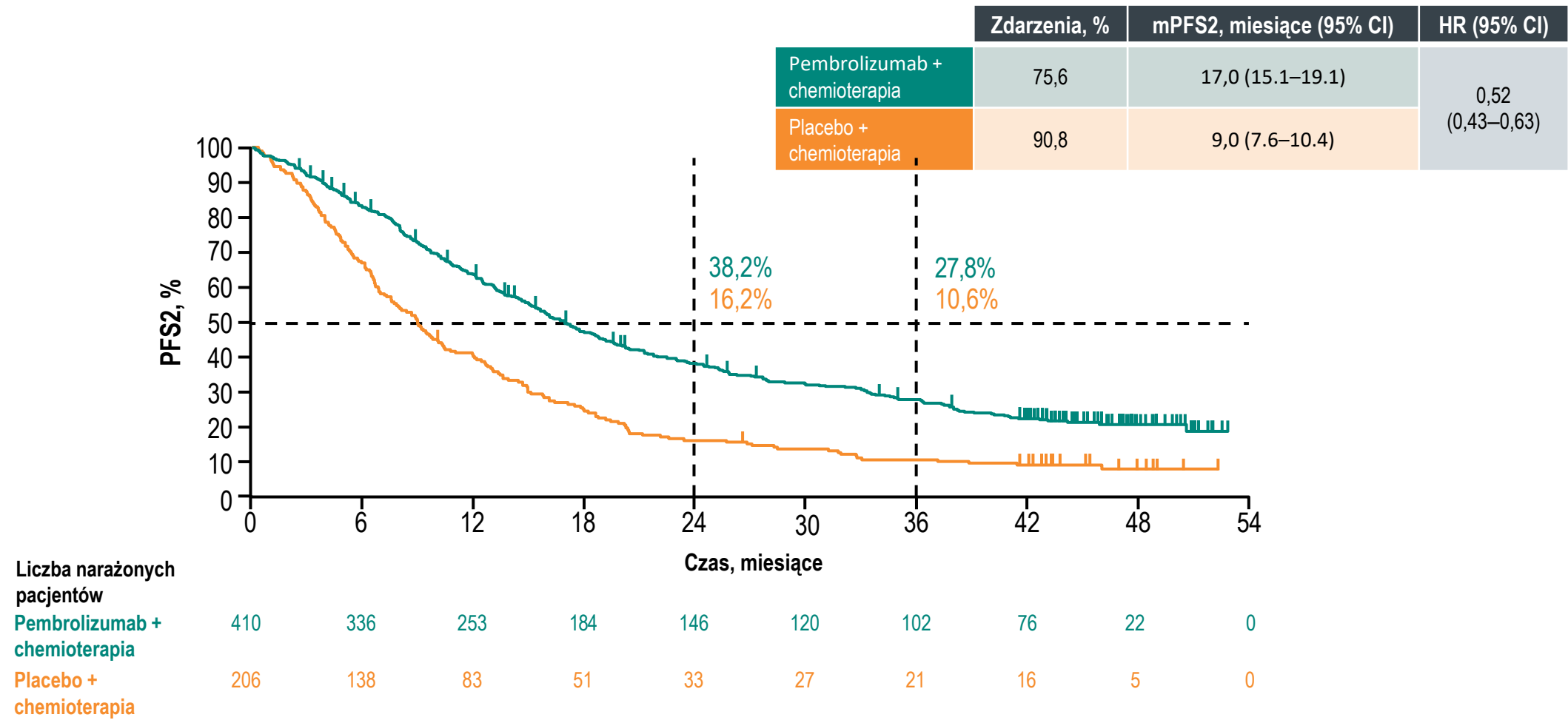
KEYNOTE-189: końcowa analiza PFS w kluczowych podgrupach



Mediana czasu obserwacji = 31,0 miesięcy (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881-895.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja PFS2^a pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią (populacja ITT)

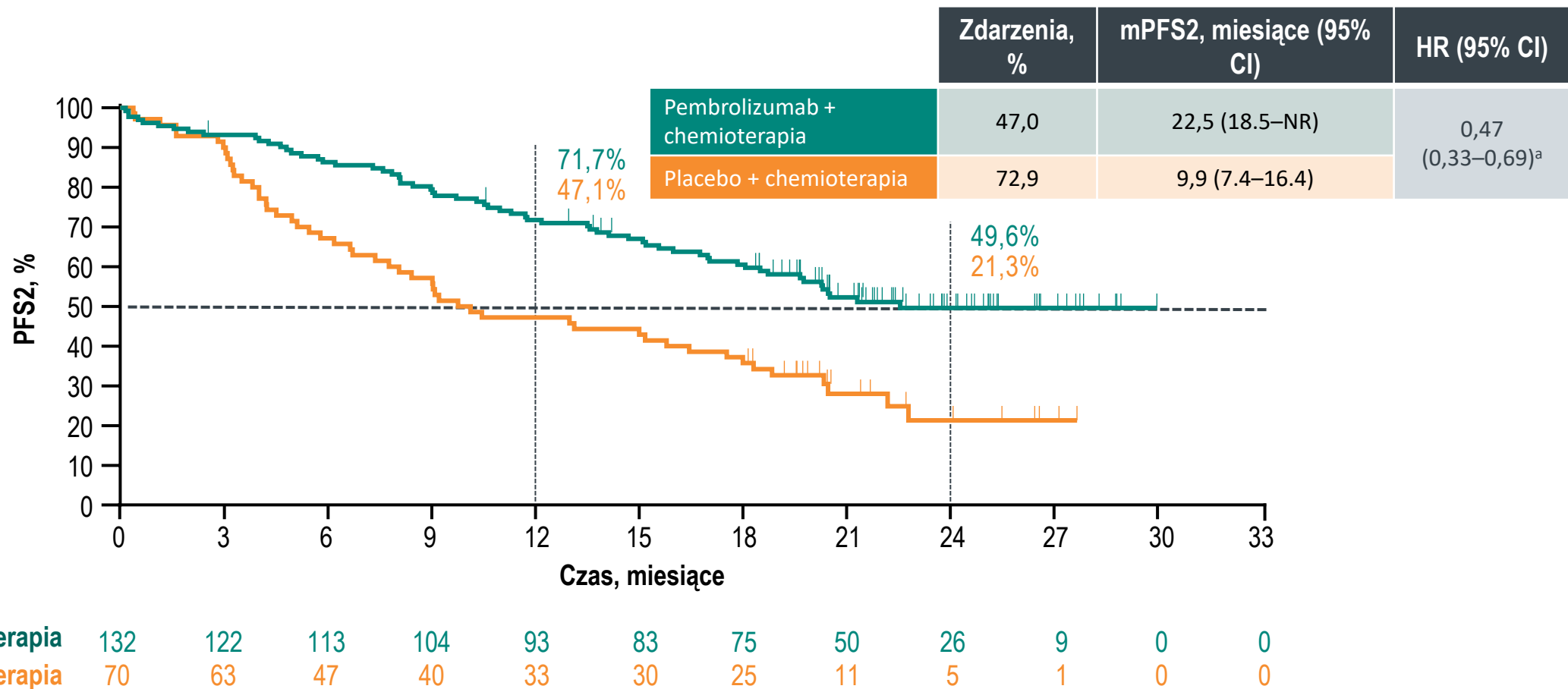


Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

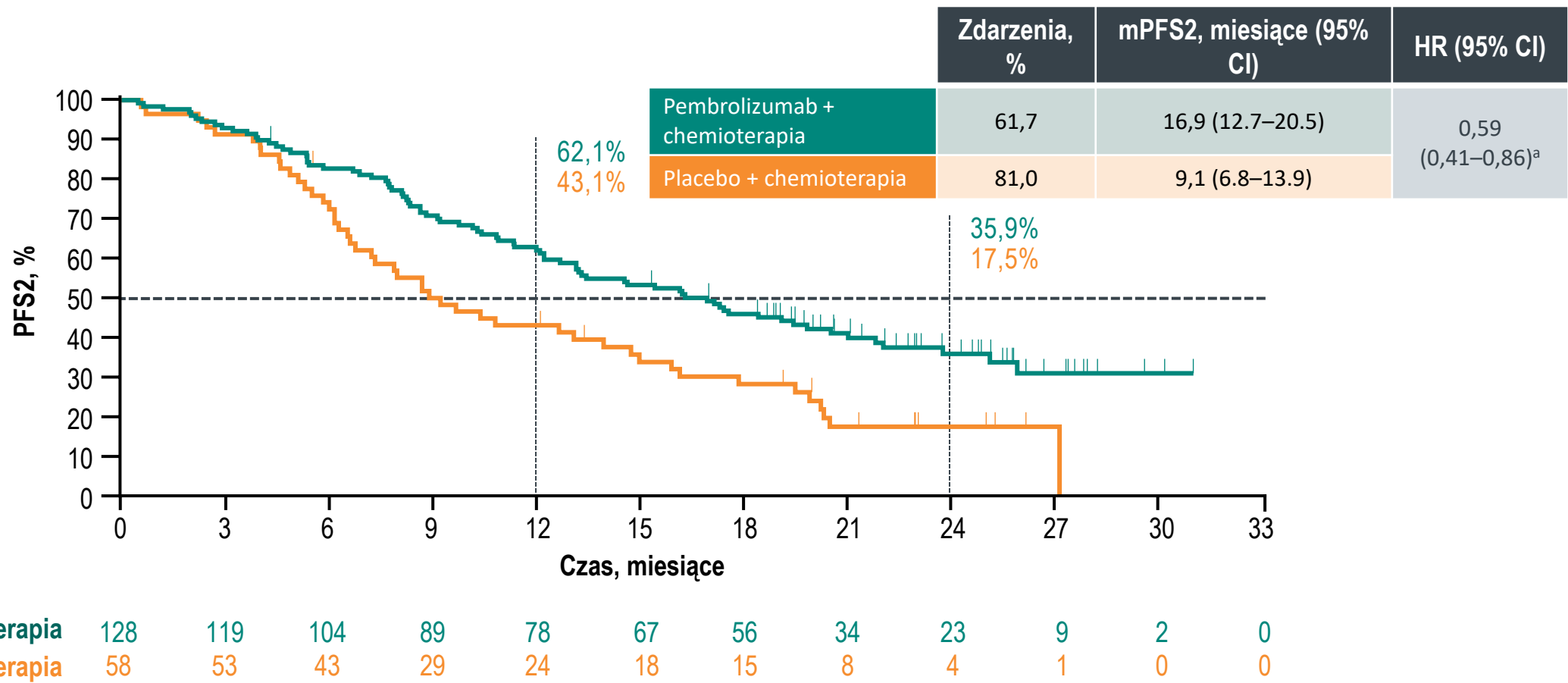
Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: zaktualizowana analiza PFS2^a w podgrupie PD-L1 ≥ 50% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



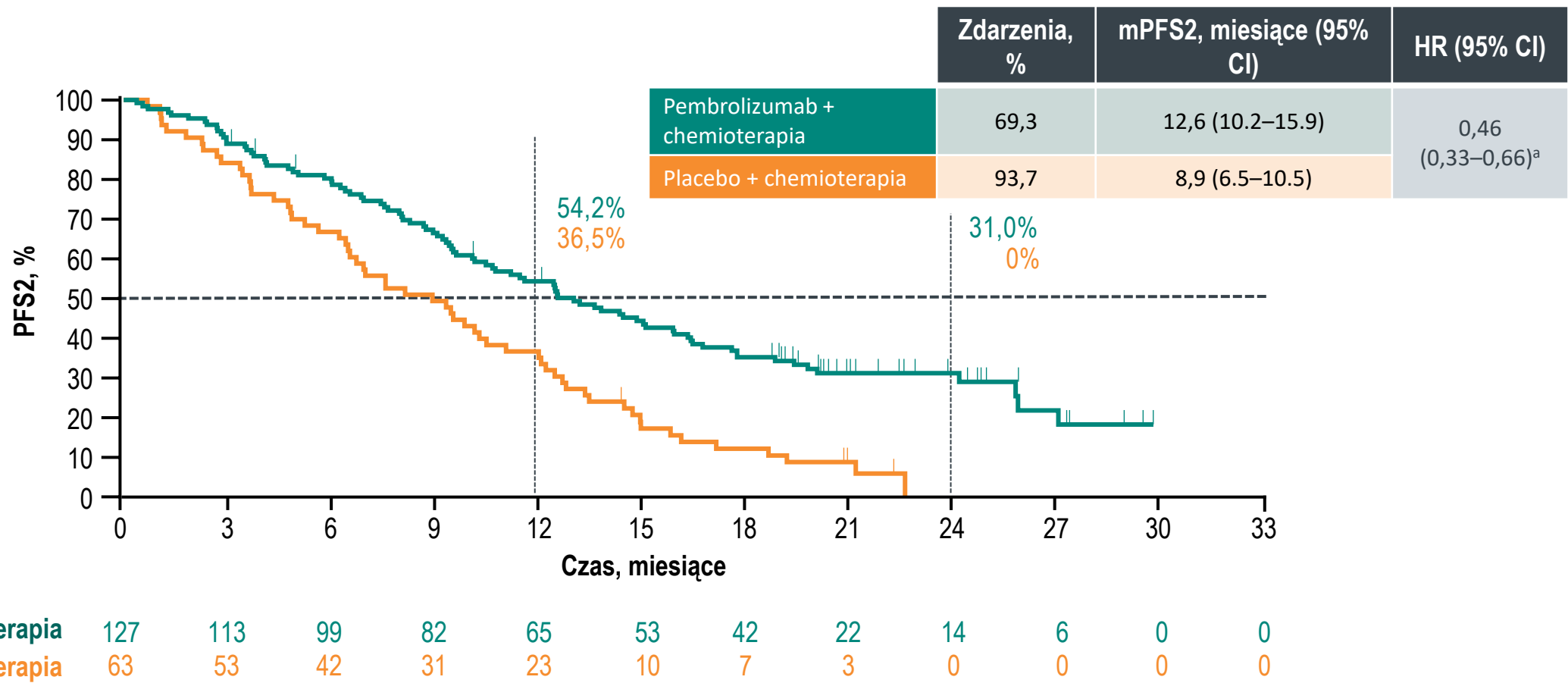
^a Wartość nominalna i jednostronna. RECIST v1.1 w ocenie BICR.
Data odcięcia danych: 21 września 2018 r. Mediana okresu obserwacji dla całej badanej populacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca).
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517. Gadgeel et al. Presented at ASCO 2019. Abstract 9013.

KEYNOTE-189: zaktualizowana analiza PFS2^a w podgrupie PD-L1 1–49% pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



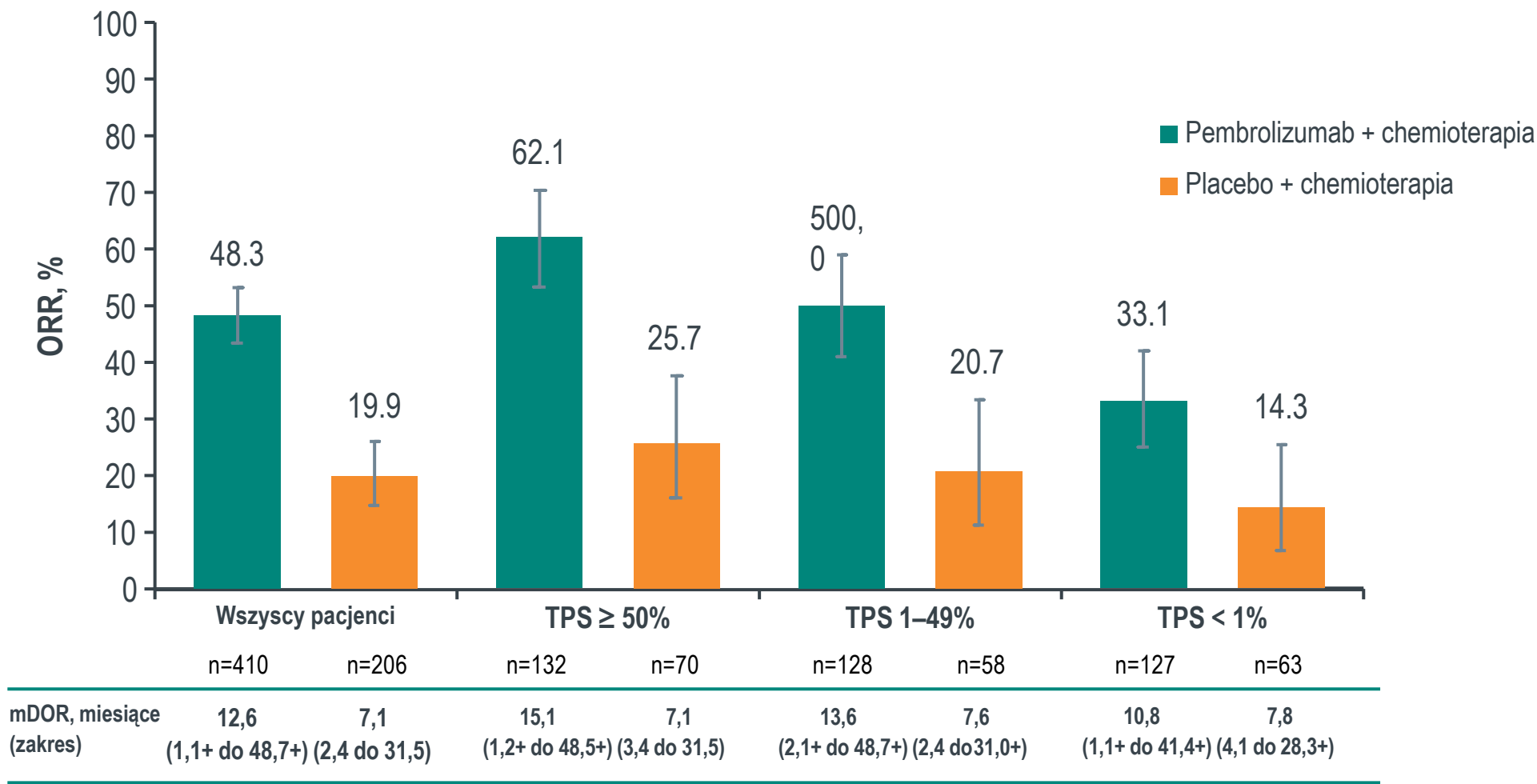
^a Wartość nominalna i jednostronna. RECIST v1.1 w ocenie BICR.
Data odcięcia danych: 21 września 2018 r. Mediana okresu obserwacji dla całej badanej populacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca).
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517. Gadgeel et al. Presented at ASCO 2019. Abstract 9013.

KEYNOTE-189: zaktualizowana analiza PFS2^a w podgrupie PD-L1 < 1% w przypadku pembrolizumabu + chemioterapii w por. z chemioterapią



^a Wartość nominalna i jednostronna. RECIST v1.1 w ocenie BICR.
 Data odcięcia danych: 21 września 2018 r. Mediana okresu obserwacji dla całej badanej populacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca).
 Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517. Gadgeel et al. Presented at ASCO 2019. Abstract 9013.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja pod kątem ORR i DOR^a



Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r. „+” oznacza brak PD do czasu ostatniej oceny choroby.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja ORR^a i OS u pacjentów, którzy ukończyli 35 cykli leczenia pembrolizumabem

Najlepsza odpowiedź, n (%)	35 cykli (2 lata) leczenia pembrolizumabem n=56
Obiektywna odpowiedź	49 (87,5)
Najlepsza obiektywna odpowiedź	6 (10,7)
CR	43 (76,8)
PR	7 (12,5)
SD	

- U pacjentów, którzy ukończyli 35 cykli (2 lata) leczenia pembrolizumabem:
 - Wskaźnik 2-letniego OS od zakończenia 35 cykli (2 lata) wyniósł 79,6%
 - W momencie odcięcia danych 45/56 pacjentów pozostawało przy życiu (80,4%), 28 bez PD
- 7 pacjentów rozpoczęło drugi cykl pembrolizumabu
 - 2 miało najlepszą odpowiedź podczas drugiego cyklu w postaci SD według oceny badacza
 - 2 miało najlepszą odpowiedź w postaci PD, a 3 osoby nie zostały ocenione w momencie odcięcia danych

Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

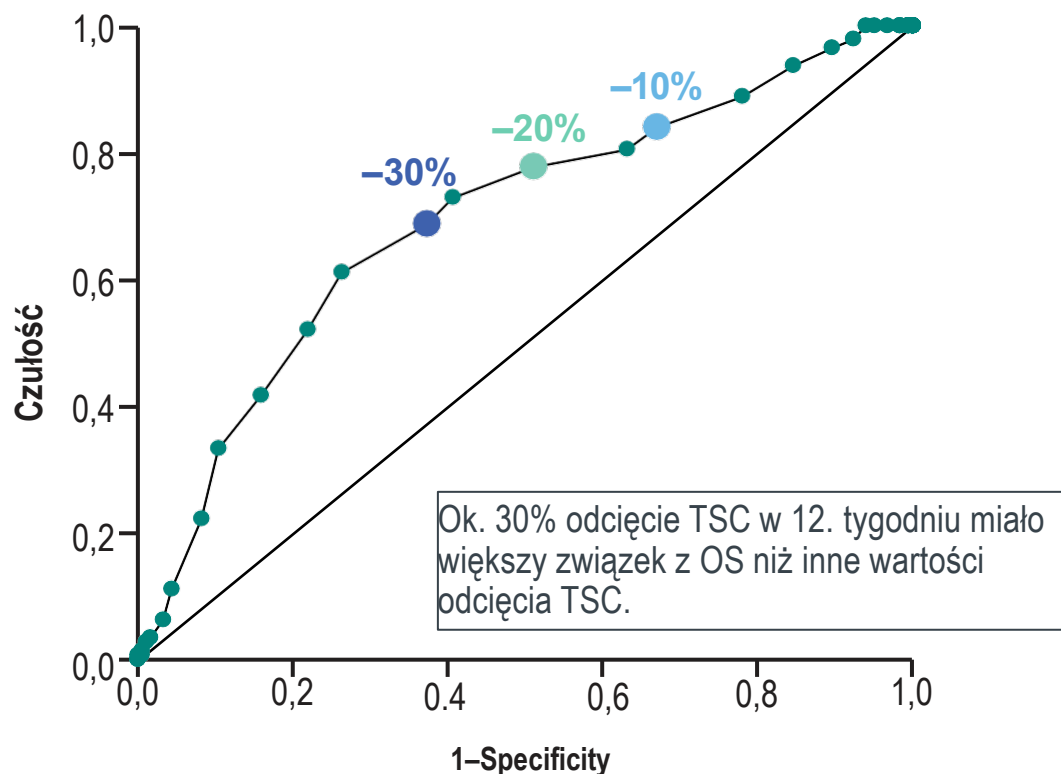
^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

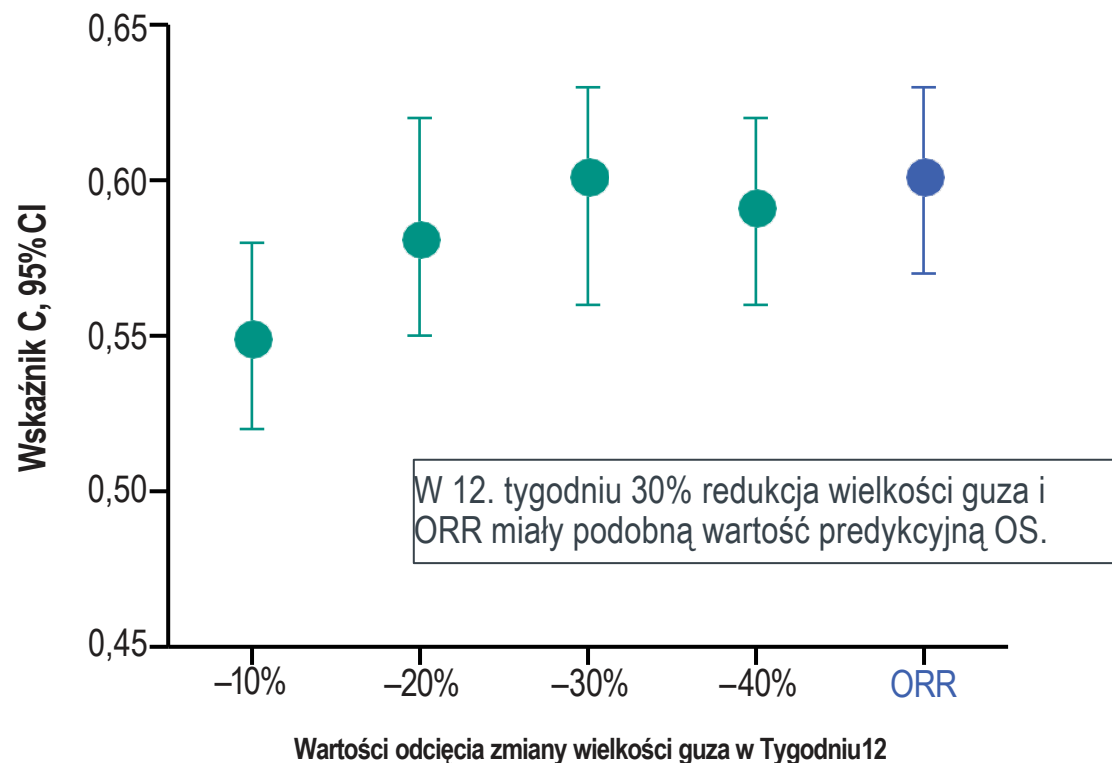
Analiza eksploracyjna KEYNOTE-189: wpływ wczesnej zmiany wielkości guza (TSC) na OS z punktami odcięcia TSC

- Zgodnie z kryteriami RECIST optymalnym punktem odcięcia TSC była ok. 30% redukcja rozmiarów guza w 12. tygodniu

Krzywa ROC dla OS po 2 latach dla wczesnego TSC



Wskaźnik C dla OS przy różnych wczesnych wartościach odcięcia TSC



Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

Czułość: prawdopodobieństwo (odpowiedź | przeżycie dłużej niż 2 lata). Swoistość: prawdopodobieństwo (brak odpowiedzi | zgon w ciągu 2 lat).

Powell et al. Presented at NACLC 2020. Abstract PUL01.03.

Analiza eksploracyjna KEYNOTE-189: związek głębszej odpowiedzi i OS przy wielu wartościach odcięcia zmniejszenia wielkości guza wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem + pemetrekselem + związkami platyny

- Głębsza odpowiedź nie miała większego związku z OS niż 30% wartość odcięcia RECIST

Wartość odcięcia dla zmniejszenia wielkości zmiany docelowej	Liczba odpowiedzi n=410	Odsetek odpowiedzi, % (95% CI)	Różnica wskaźnika odpowiedzi (pembrolizumab + pemetreksed + związki platyny w por. z placebo + pemetreksed + związki platyny), % (95% CI)	OS Osoby z odpowiedzią w por. z osobami bez odpowiedzi, HR (95% CI)
30% ^a	198	48 (43–53)	28 (21–35)	0,30 (0.23–0.38)
40%	177	43 (38–48)	26 (18–32)	0,28 (0.21–0.37)
50%	148	36 (31–41)	23 (17–30)	0,29 (0.22–0.39)
60%	113	28 (23–32)	19 (13–24)	0,27 (0.19–0.38)
70%	77	19 (15–23)	13 (8–18)	0,25 (0.16–0.39)
80%	45	11 (8–14)	9 (5–12)	0,21 (0.11–0.39)
90%	22	5 (3–8)	4 (1–7)	0,18 (0.07–0.48)
100% ^b	15	4 (2–6)	3 (0–5)	0,21 (0.07–0.65)

Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

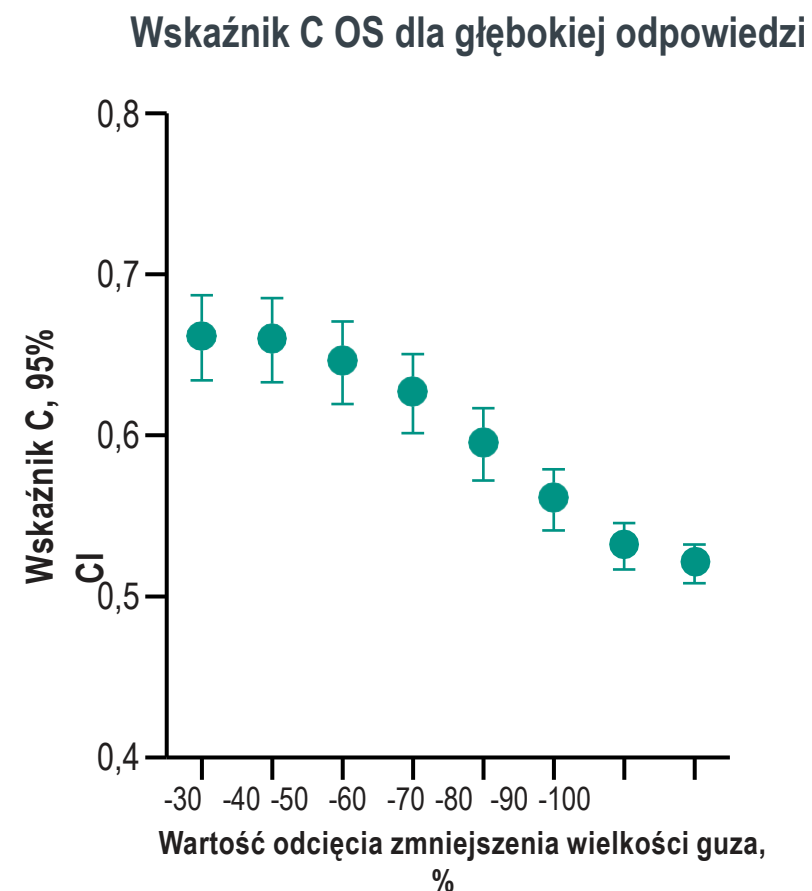
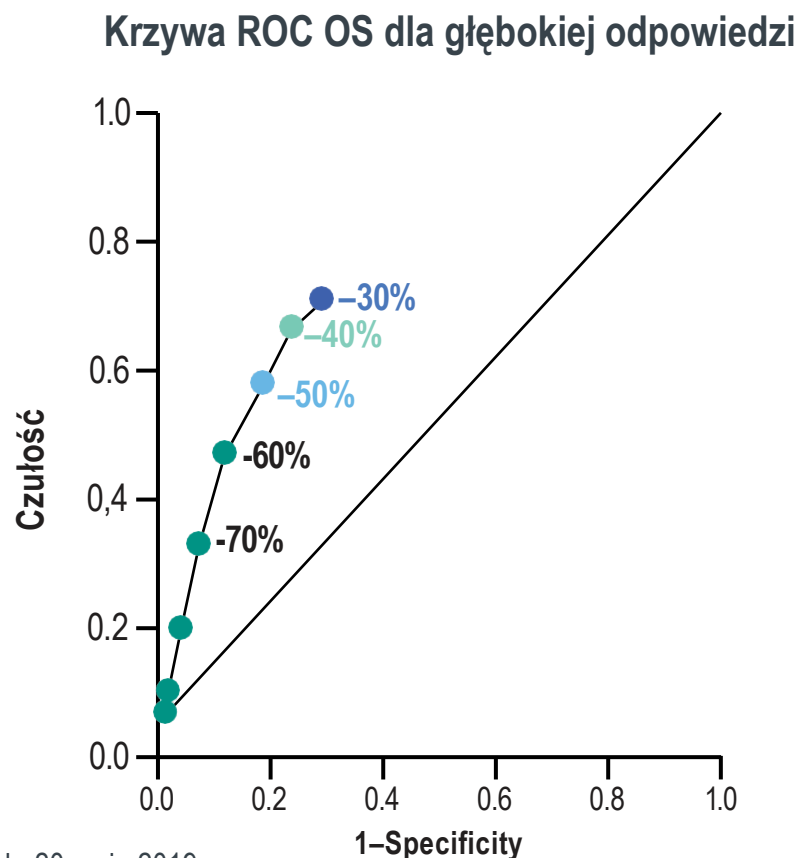
^a ORR według RECIST v1.1; głębsza odpowiedź wymagała zmniejszenia wielkości guza w podanych wartościach odcięcia. Głęboką odpowiedź zdefiniowano jako ocenę odpowiedzi według RECIST z pewnym procentem zmniejszenia wielkości zmiany docelowej (wartości odcięcia dla zmniejszenia zmiany docelowej w zakresie od 30% do 100% [odpowiedź całkowita])

^b Pacjenci, którzy osiągnęli CR.

Powell et al. Presented at NACLC 2020. Abstract PUL01.03.

Analiza eksploracyjna KEYNOTE-189: ROC i wskaźnik C OS dla głębokiej odpowiedzi^a

- Głębsza odpowiedź nie miała większego związku z OS niż 30% wartość odcięcia RECIST



Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

Czułość: prawdopodobieństwo (odpowiedź głęboka | przeżycie dłużej niż 2 lata). Swiistość: prawdopodobieństwo (brak odpowiedzi głębokiej | zgon w ciągu 2 lat).

^a Głęboką odpowiedź zdefiniowano jako ocenę odpowiedzi według RECIST z pewnym procentem zmniejszenia wielkości zmiany docelowej w zakresie od 30% do 100% (CR).

Powell et al. Presented at NACLC 2020. Abstract PUL01.03.

Analiza eksploracyjna KEYNOTE-189: proporcja efektu leczenia OS wyjaśniona przez zmniejszenie wielkości guza, obiektywną odpowiedź i DoR (populacja ITT)

Zmniejszenie wielkości guza			Obiektywna odpowiedź	DoR ^a
10%	20%	30%		
0,08	0,09	0,20	0,36	0,57

- W stratyfikowanym modelu Coxa DoR wyjaśniała większy odsetek efektu leczenia OS niż obiektywna odpowiedź lub zmniejszenie wielkości guza o 10%, 20% lub 30%
- ORR według RECIST w połączeniu z DoR wyjaśniał około 60% korzyści w zakresie OS ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem-związkami platyny w porównaniu z placebo i pemetreksedem-związkami platyny

Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r. Analizę przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego modelu Coxa ze zmienną towarzyszącą zmienną w czasie.

^a DoR w połączeniu ze wskaźnikiem odpowiedzi.

Powell et al. Presented at NACLC 2020. Abstract PUL01.03.

KEYNOTE-189: 4-letnia obserwacja zdarzeń niepożądanych (populacja ITT)

n (%)	Pembrolizumab + chemioterapia n=405	Placebo + chemioterapia n = 202	35 cykli (2 lata) leczenia pembrolizumabem n=56
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ^a	376 (92,8)	183 (90,6)	55 (98,2)
Stopień 3–5	211 (52,1)	85 (42,1)	26 (46,4)
Prowadzące do przerwania terapii	111 (27,4)	20 (9,9)	16 (28,6) ^b
Prowadzące do zgonu	8 (2,0)	2 (1,0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz reakcje związane z wlewem	112 (27,7)	27 (13,4)	22 (39,3)
Stopień 3–5	51 (12,6)	9 (4,5)	6 (10,7)
Prowadzące do odstawienia pembrolizumabu	37 (9,1)	-	0 (0)
Prowadzące do zgonu	2 (0,5) ^c	0 (0)	0 (0)

Mediana obserwacji = 46,3 miesiąca (zakres: 41,8–54,1 miesiąca). Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.

^a Zdarzenia niepożądane przypisane badanemu leczeniu przez badacza. ^b Wszyscy pacjenci przegrali chemioterapię; 1 pacjent odstawił pembrolizumab. ^c Zapalenie płuc (n = 2).

Gray et al. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02.

KEYNOTE-189: końcowa analiza zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnej grupie^a

Zdarzenie, n (%)	Pembrolizumab + chemioterapia n=405		Placebo + chemioterapia n=202	
	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5
Nudności	192 (47,4)	12 (3,0)	92 (45,5)	4 (2,0)
Niedokrwistość	156 (38,5)	59 (14,6)	80 (39,6)	30 (14,9)
Zmęczenie	138 (34,1)	26 (6,4)	61 (30,2)	5 (2,5)
Neutropenia	106 (26,2)	62 (15,3)	46 (22,8)	22 (10,9)
Zmniejszone łaknienie	88 (21,7)	3 (0,7)	42 (20,8)	1 (0,5)
Biegunka	81 (20,0)	15 (3,7)	22 (10,9)	4 (2,0)
Wymioty	76 (18,8)	8 (2,0)	41 (20,3)	4 (2,0)
Małopłytkowość	70 (17,3)	32 (7,9)	28 (13,9)	14 (6,9)
Zaparcia	67 (16,5)	0 (0)	26 (12,9)	1 (0,5)
Astenia	61 (15,1)	20 (4,9)	31 (15,3)	4 (2,0)

Mediana czasu obserwacji = 31,0 miesięcy (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

^a Zgłaszane u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881-895.

KEYNOTE-189: końcowa analiza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem

Zdarzenie, n (%)	Pembrolizumab + chemioterapia n=405		Placebo + chemioterapia n=202	
	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ^a i reakcje związane z wlewem	110 (27,2)	49 (12,1)	26 (12,9)	9 (4,5)
Niedoczynność tarczycy	32 (7,9)	2 (0,5)	5 (2,5)	0 (0)
Nadczynność tarczycy	20 (4,9)	0 (0)	6 (3,0)	0 (0)
Zapalenie płuc	20 (4,9)	12 (3,0)	6 (3,0)	4 (2,0)
Zapalenie jelita grubego	13 (3,2)	7 (1,7)	0 (0)	0 (0)
Reakcje związane z wlewem	11 (2,7)	1 (0,2)	3 (1,5)	0 (0)
Ciężkie reakcje skórne	10 (2,5)	10 (2,5)	5 (2,5)	4 (2,0)
Zapalenie nerek	8 (2,0)	6 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie wątroby	7 (1,7)	6 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie przysadki mózgowej	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Mediana czasu obserwacji = 31,0 miesiący (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

^a Zgłaszane u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(7):881-895.

ciąg dalszy na następnym slajdzie.

KEYNOTE-189: końcowa analiza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem (cd.)

Zdarzenie, n (%)	Pembrolizumab + chemioterapia n=405		Placebo + chemioterapia n=202	
	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5	Dowolnego stopnia	Stopień 3–5
Zapalenie mięśni	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie trzustki	3 (0,7)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie mózgu	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Cukrzyca typu 1	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Niewydolność nadnerczy	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,5)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie tarczycy	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zespół Guillaina-Barrégo	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)

Mediana czasu obserwacji = 31,0 miesięcy (zakres: 26,5–38,8 miesiąca). Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.

^a Zgłaszane u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

Rodríguez-Abreu D et al. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881-895.

KEYNOTE-189: zaktualizowana analiza zmiany leczenia w ramach badania

W grupie otrzymującej skojarzenie z placebo 40,8% (N = 84) pacjentów zmieniło leczenie na monoterapię pembrolizumabem po PD w trakcie badania

- Skuteczny współczynnik zmiany leczenia w populacji ITT wyniósł 53,9%

	Pembrolizumab + chemioterapia n=410	Placebo + chemioterapia (n = 206)
Podsumowanie		
Pozostanie na ≥ 1 składniku przydzielonego leczenia badanego	58 (14,1)	7 (3,4)
Odstawienie wszystkich składników przydzielonego leczenia badanego	352 (85,9)	199 (96,6)
Żyjący, bez dalszej terapii	58 (14,1) ^a	8 (3,9) ^a
Zgon, bez dalszej terapii	111 (27,1)	69 (33,5)
≥ 1 kolejna terapia	183 (44,6)	122 (59,2)
≥ 1 kolejny inhibitor PD-1 lub PD-L1	55 (13,4)	111 (53,9)
Zmiana leczenia w trakcie badania	-	84 (40,8)

^a Obejmuje 36 (8,8%) uczestników w grupie leczonej pembrolizumabem/pemetreksedem/związkami platyny i 4 (1,9%) uczestników w grupie leczonej placebo/pemetreksedem/związkami platyny, u których nie doszło do progresji.

Data odcięcia danych: 21 września 2018 r. Mediana okresu obserwacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca).

Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517.

KEYNOTE-189: wyniki na osi czasu

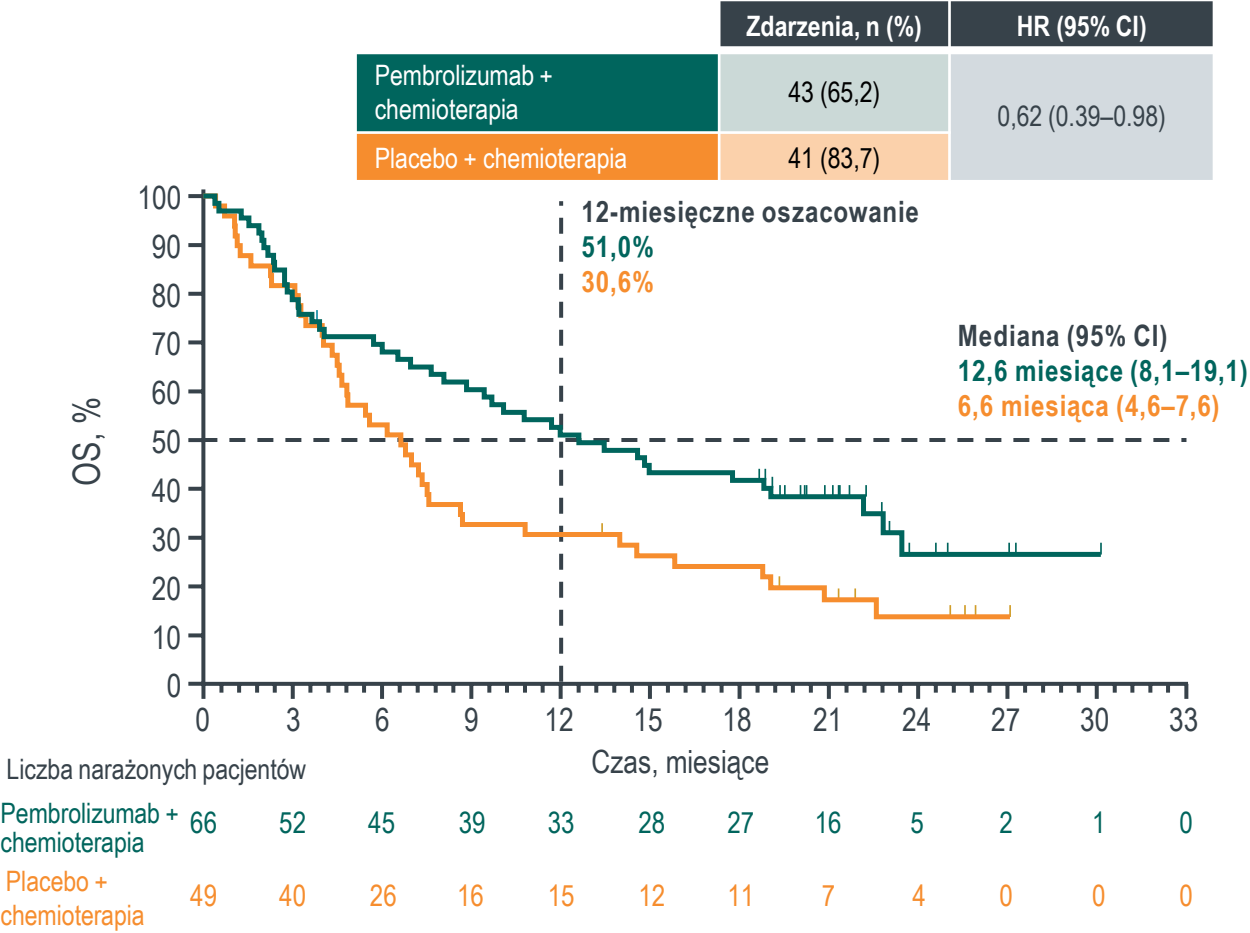


		Analiza główna ¹ Data odcięcia danych: 8 listopada 2017 r.	Zaktualizowana analiza ² Data odcięcia danych: 21 września 2018 r.	Analiza końcowa ^{3,4} Data odcięcia danych: 20 maja 2019 r.	4-letnia obserwacja ⁵ Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2020 r.
Mediana okresu obserwacji, miesiące		10,5	23,1	31,0	46,3
Skuteczność, skojarzenie z pembrolizumabe m w por. z chemioterapią	Mediana OS, miesiące	NR w por. z 11,3 (HR = 0,49 [95% CI, 0,38–0,64]; $P < 0,001$)	22,0 w por. z 10,7 (HR=0.56 [95% CI, 0.45–0.70])	22,0 w por. z 10,6 (HR = 0,56 [95% CI, 0,46–0,69])	22,0 w por. z 10,6 (HR = 0,60 [95% CI, 0,50–0,72])
	Wskaźnik przeżycia	12-miesięczny OS: 69,2% w por. z 49,4%	12-miesięczny OS: 70,0% w por. z 48,1% 24-miesięczny OS: 45,5% w por. z 29,9%	12-miesięczny OS: 69,8% w por. z 48,0% 24-miesięczny OS: 45,7% w por. z 27,3%	24-miesięczny OS: 45,7% w por. z 27,3% 36-miesięczny OS: 31,3% w por. z 17,4%
	Mediana PFS, miesiące	8,8 w por. z 4,9 (HR = 0,52 [95% CI, 0,43–0,64]; $P < 0,001$)	9,0 w por. z 4,9 (HR = 0,48 [95% CI, 0,40–0,58])	9,0 w por. z 4,9 (HR = 0,49 [95% CI, 0,41–0,59])	9,0 w por. z 4,9 (HR = 0,50 [95% CI, 0,41–0,59])
	Mediana PFS2, miesiące	–	17,0 w por. z 9,0 (HR=0.49 [95% CI, 0.40–0.59])	17,0 w por. z 9,0 (HR=0.50 [95% CI, 0.41–0.61])	17,0 w por. z 9,0 (HR=0.52 [95% CI, 0.43–0.63])
	Odsetek odpowiedzi	47,6% w por. z 18,9% ($P < 0,001$)	48,0% w por. z 19,4%	48,3% w por. z 19,9%	48,3% w por. z 19,9%
	mDoR, miesiące	11,2 w por. z 7,8	12,4 w por. z 7,1	12,5 w por. z 7,1	12,6 w por. z 7,1
Bezpieczeństwo, skojarzenie z pembrolizumabe m w por. z chemioterapią	Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5 (dowolna przyczyna)	67,2% w por. z 65,8%	71,9% w por. z 66,8%	72,1% w por. z 66,8%	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 52,1% w por. z 42,1%
	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (z dowolnej przyczyny)	27,7% w por. z 14,9%	33,6% w por. z 16,3%	36,0% w por. z 17,3%	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 27,4% w por. z 9,9%

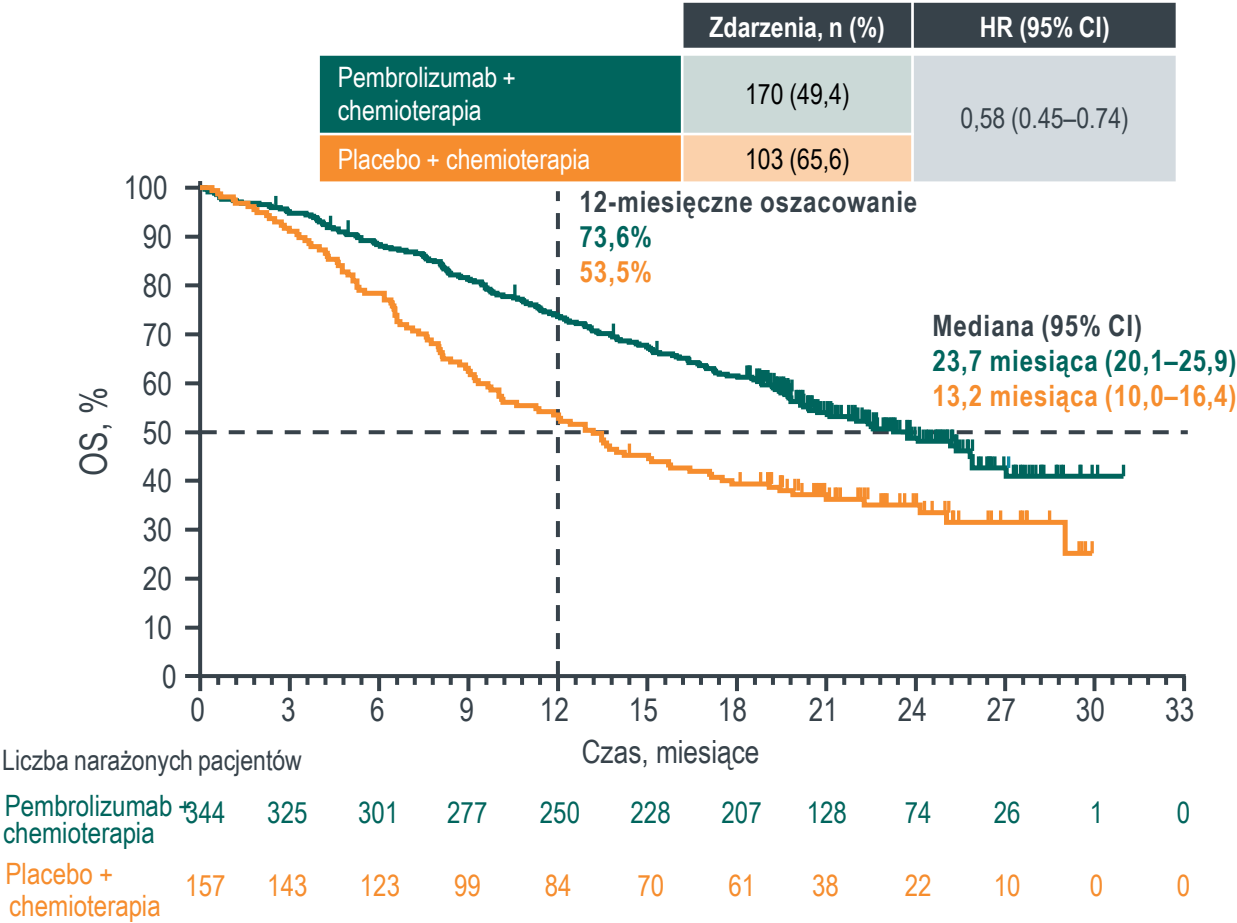
KEYNOTE-189 — analizy eksploracyjne wśród pacjentów z przerzutami do wątroby lub mózgu na początku badania

KEYNOTE-189: OS w przypadku przerzutów do wątroby

Z przerzutami do wątroby



Bez przerzutów do wątroby

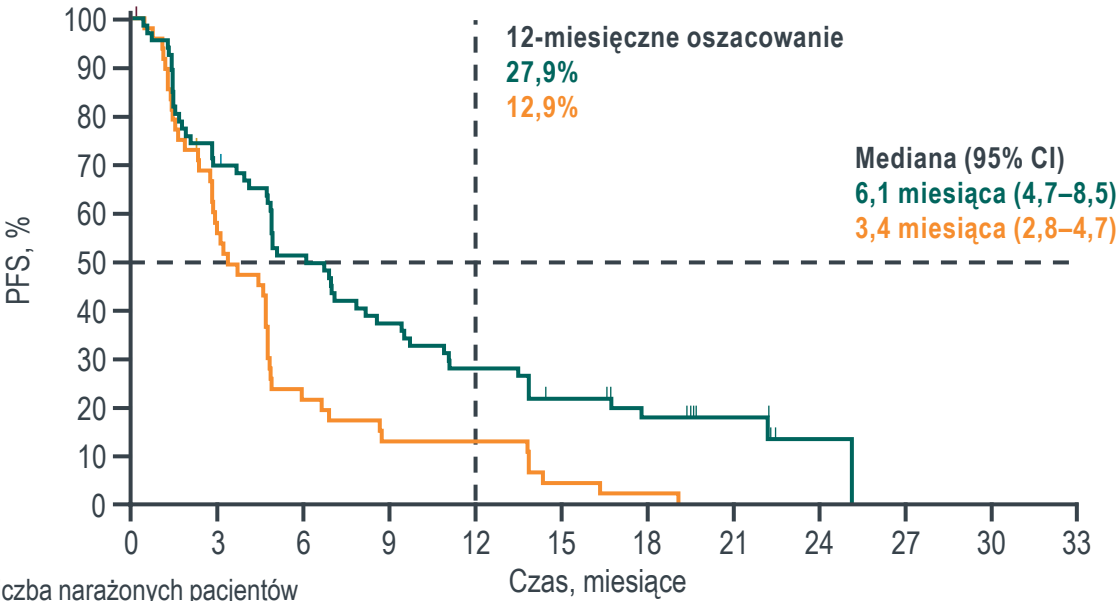


Mediana okresu obserwacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca). Data odcięcia danych: 21 września 2018 r.
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517.

KEYNOTE-189: PFS^a w przypadku przerzutów do wątroby

Z przerzutami do wątroby

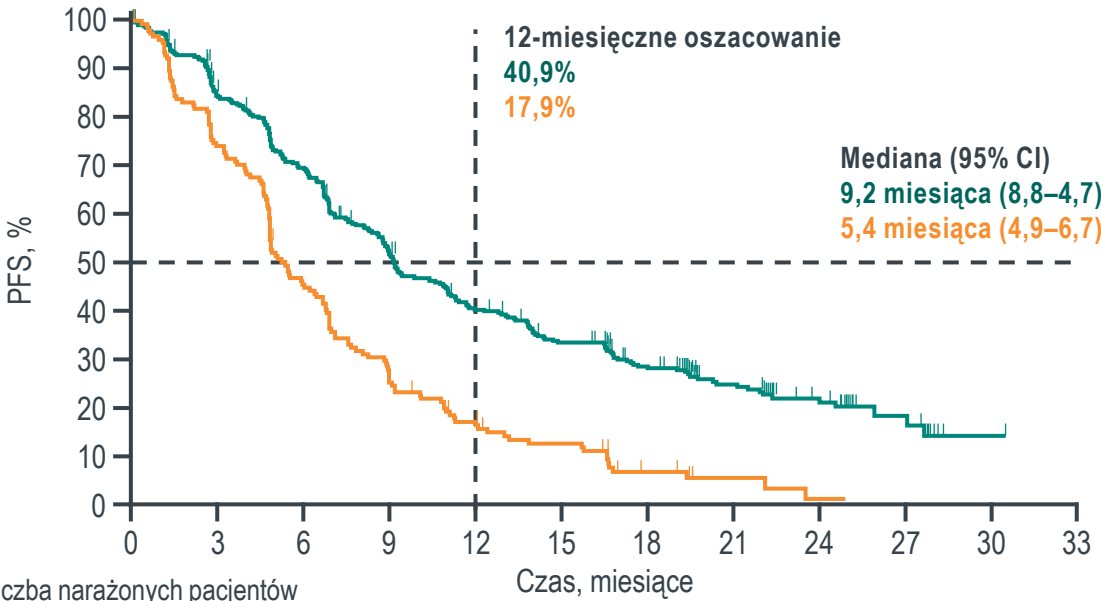
	Zdarzenia, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemioterapia	55 (83,3)	0,52 (0.34–0.81)
Placebo + chemioterapia	47 (95,9)	



Pembrolizumab + chemioterapia	66	45	33	24	18	13	9	5	1	0	0	0
Placebo + chemioterapia	49	26	10	6	6	2	1	0	0	0	0	0

Bez przerzutów do wątroby

	Zdarzenia, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemioterapia	249 (72,4)	0,48 (0.39–0.59)
Placebo + chemioterapia	143 (91,1)	



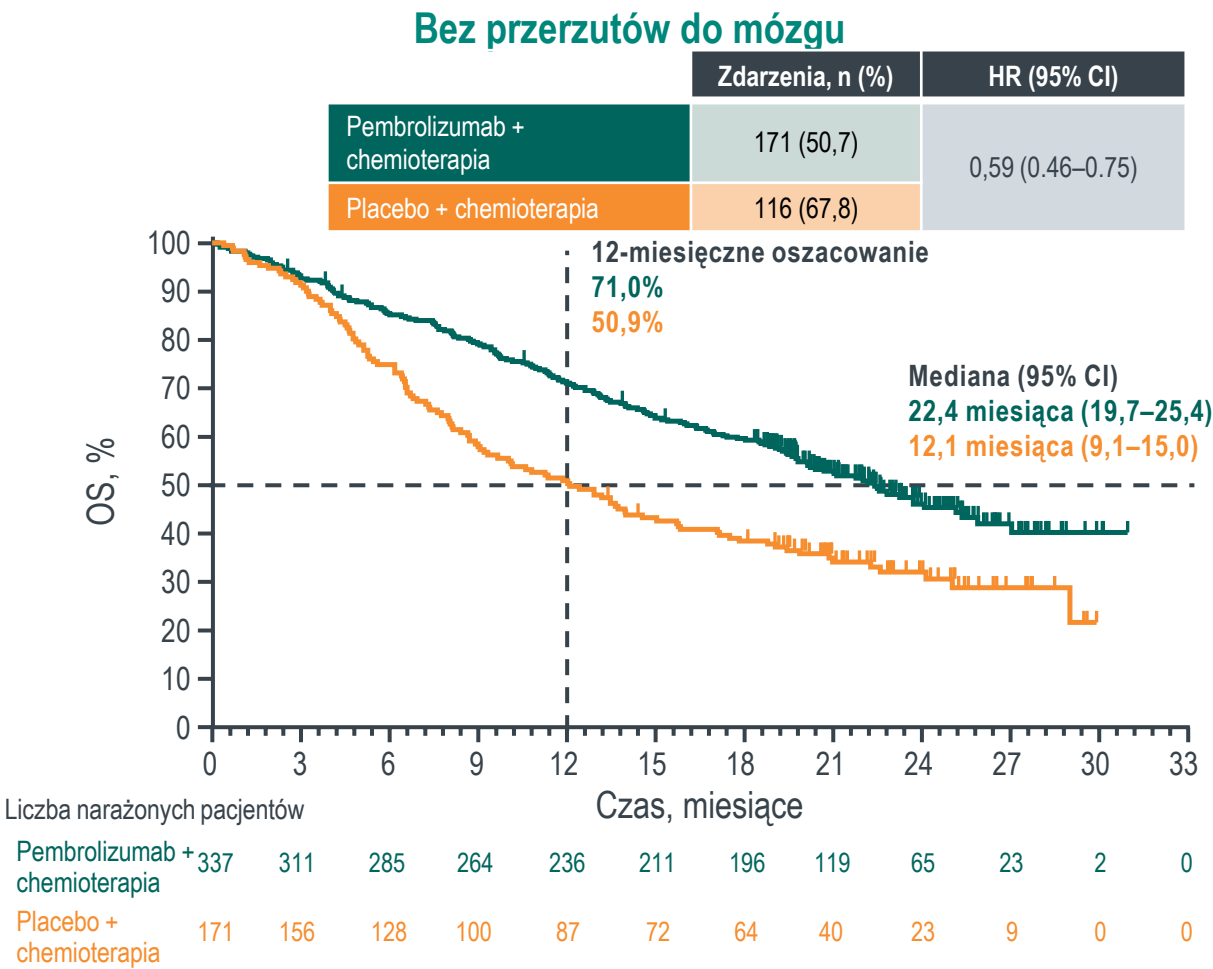
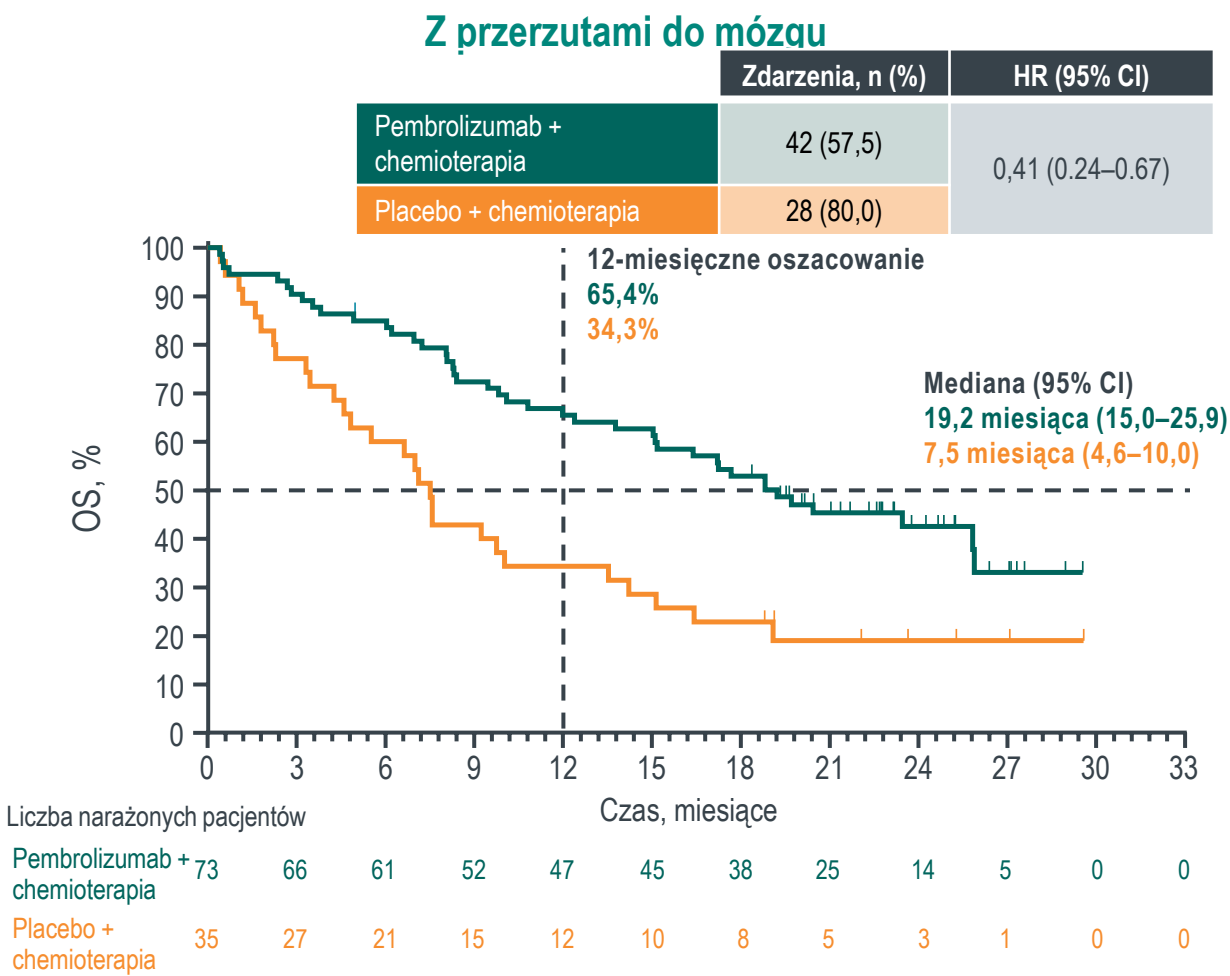
Pembrolizumab + chemioterapia	344	283	233	173	131	106	82	49	27	10	1	0
Placebo + chemioterapia	157	116	71	44	25	18	7	3	1	0	0	0

Mediana okresu obserwacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca). Data odcięcia danych: 21 września 2018 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517.

KEYNOTE-189: OS w przypadku przerzutów do mózgu



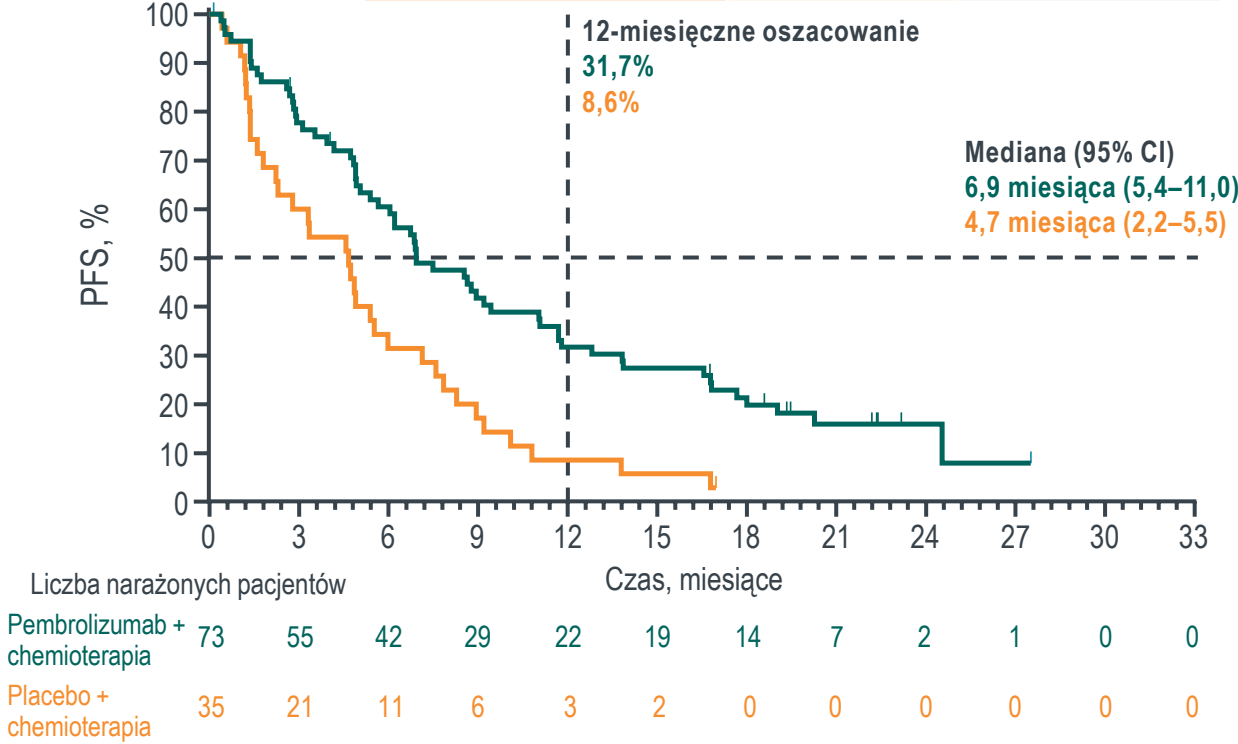
Mediana okresu obserwacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca). Data odcięcia danych: 21 września 2018 r.

Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517.

KEYNOTE-189: PFS^a w przypadku przerzutów do mózgu

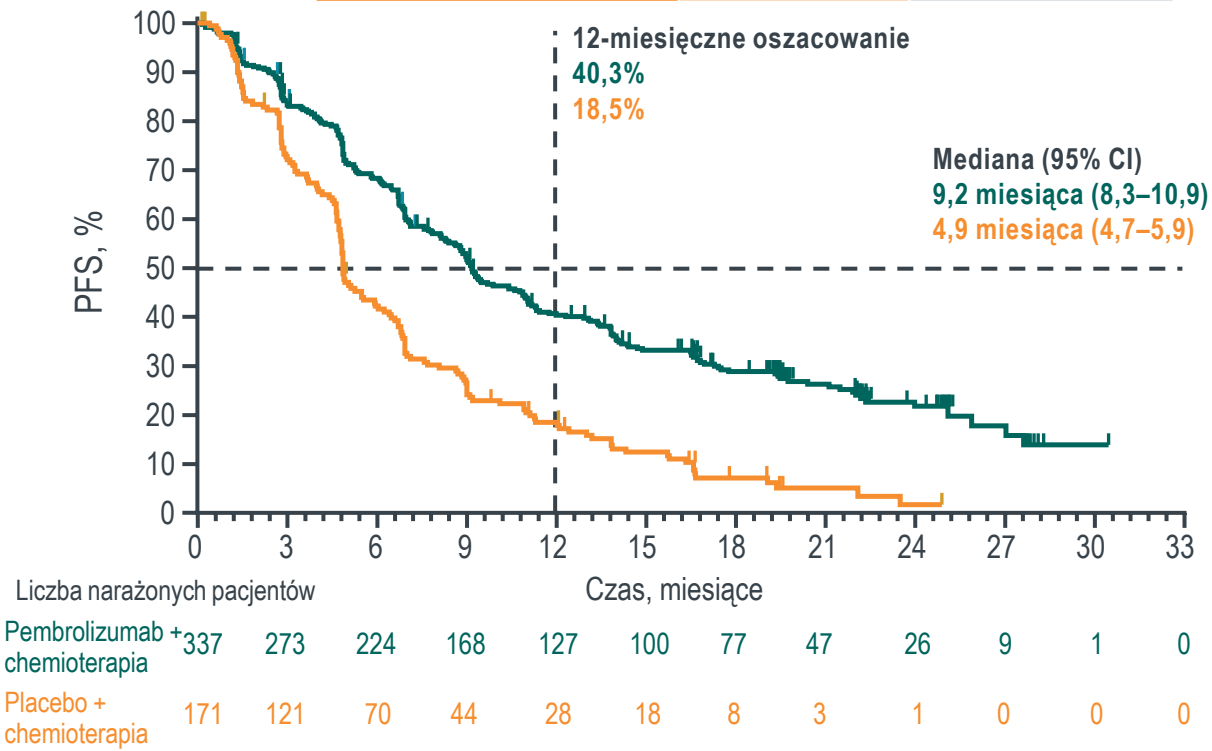
Z przerzutami do mózgu

	Zdarzenia, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemioterapia	59 (80,8)	0,42 (0.27–0.67)
Placebo + chemioterapia	34 (97,1)	



Bez przerzutów do mózgu

	Zdarzenia, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemioterapia	245 (72,7)	0,48 (0.39–0.59)
Placebo + chemioterapia	156 (91,2)	



Mediana okresu obserwacji = 23,1 miesiąca (zakres: 18,6–30,9 miesiąca). Data odcięcia danych: 21 września 2018 r.

^a Według RECIST v1.1 w ocenie BICR.

Gadgeel S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-1517.

Dane dotyczące jakości życia związanej ze
stanem zdrowia

Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia w badaniach z zastosowaniem pembrolizumabu w leczeniu NDRP

- Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) były wcześniej określonym celem eksploracyjnym w badaniach KN-024, KN-189 i KN-407¹⁻³. Oceny obejmowały:
 - Średnią zmianę w skali EORTC QLQ-C30 GHS/QoL od początku badania
 - Czas do pogorszenia złożonego punktu końcowego kaszlu (EORTC QLQ-LC13-Q1), bólu w klatce piersiowej (EORTC QLQ-LC13-Q10) lub duszności (C30-Q8)

	KN-0241 (Pembrolizumab w por. z chemioterapią)	KN-1892 (Pembrolizumab + chemioterapia w por. z placebo + chemioterapia)	KN-4073 (Pembrolizumab + chemioterapia w por. z placebo + chemioterapia)
Zmiana od wartości początkowej w skali EORTC QLQ-C30 ^a : różnica w średniej najmniejszych kwadratów (95% CI)	Od początku badania do 15. tygodnia 7,8 (2.9–12.8) <i>P</i> =0.0020	Od początku badania do 21. tygodnia 5,3 (1.1–9.5) <i>P</i> =0.014	Od początku badania do 18. tygodnia 4,9 (1.4–8.3) <i>P</i> =0.0060
Czas do pogorszenia złożonego punktu końcowego kaszlu, bólu w klatce piersiowej lub duszności ^b : HR (95% CI)	0,66 (0.44–0.97) <i>P</i> =0.029	0,81 (0.60–1.09) <i>P</i> =0.161	0,79 (0.58–1.06) <i>P</i> =0.125

Wszystkie wartości *P* są dwustronne i nominalne.

Wyniki w skalach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 zostały wystandaryzowane do skali od 0 do 100 przy użyciu transformacji liniowej; wyższy wynik GHS/QoL i wynik w skali funkcjonalnej oznacza lepszy wynik GHS/QoL, a wyższy wynik oznacza nasilenie objawów. Średnie różnice ≥ 10 punktów w skali EORTC QLQ-C30 są powszechnie uważane za klinicznie istotne (King MT i wsp. *Qual Life Res.* 1996;5(6):555-67; Osoba D, et al. *J Clin Oncol.* 1998;16:139-44). Średnie różnice wynoszące od 4 do 9 punktów w skali EORTC QLQ-C30 GHS/QoL były ostatnio zgłaszane jako istotne klinicznie, przy wykorzystaniu zmiany stopnia sprawności lub masy ciała jako punktu odniesienia, u pacjentów z zaawansowanym NDRP (Maringwa JT i wsp. *Support Care Cancer.* 2011;19:1753-60).

^a Najważniejszy punkt końcowy PRO; w oparciu o model cLDA z wynikami w skali EORTC QLQ-C30 GHS/QoL jako zmienną odpowiedzi i interakcją leczenia według wizyty w ramach badania oraz czynnikami stratyfikacji dla randomizacji jako zmiennymi towarzyszącymi.

^b Najważniejszy punkt końcowy PRO; w oparciu o stratyfikowany model Coxa z leczeniem jako zmienną towarzyszącą. Czas do pogorszenia to czas do pierwszego wystąpienia wzrostu o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej, z potwierdzeniem przez drugi sąsiadujący wzrost o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej, w zakresie dowolnego z 3 objawów składowych, takich jak kaszel (LC13-Q1), ból w klatce piersiowej (LC13-Q10) lub duszności (C30-Q8).

1. Brahmer JR et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1600-1609. 2. Garassino MC et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):387-397. 3. Mazieres J et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):271-280.