

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEYTRUDA 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 50 mg pembrolizumab.

Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal *anti-programmed cell death-1* (PD-1) antilichaam (IgG4/kappa isotype met een stabiliserende sequentieverandering in het Fc-fragment) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een *tumour proportion score* (TPS) ≥ 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS ≥ 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald of die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gefaald.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van ervaren specialisten op het gebied van kankerbehandeling.

Testen op PD-L1 bij patiënten met NSCLC

Patiënten met NSCLC moeten worden geselecteerd voor behandeling op basis van aanwezigheid van PD-L1-tumorexpressie bevestigd door middel van een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

KEYTRUDA moet elke 3 weken gedurende 30 minuten intraveneus toegediend worden.

De aanbevolen dosis van KEYTRUDA is:

- 200 mg voor NSCLC dat niet eerder behandeld is met chemotherapie, cHL of voor urotheelcarcinoom.
- 2 mg/kg voor NSCLC dat eerder is behandeld met chemotherapie of voor melanoom.

Patiënten dienen met KEYTRUDA te worden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. Atypische responsen (d.w.z. een initiële voorbijgaande toename van de tumorgrootte of kleine nieuwe laesies in de eerste paar maanden, gevolgd door kleiner worden van de tumor) zijn waargenomen. Het wordt aanbevolen de behandeling voor klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie voort te zetten tot ziekteprogressie is bevestigd.

Uitstel of stopzetting van de dosis (zie ook rubriek 4.4)

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen voor behandeling met KEYTRUDA

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van behandeling
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Stop permanent
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Nefritis	Graad 2 met creatinine > 1,5 tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad ≥ 3 met creatinine > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Stop permanent

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van behandeling
Endocrinopathieën	Symptomatische hypofysitis Type 1 diabetes geassocieerd met graad > 3 hyperglykemie (glucose > 250 mg/dl of > 13,9 mmol/l) of geassocieerd met ketoacidose Hyperthyreoïdie graad \geq 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1* Voor patiënten met graad 3 of graad 4 endocrinopathie die verbeterden naar graad 2 of lager en onder controle zijn met hormoonsubstitutie kan, indien geïndiceerd, voortzetting van pembrolizumab overwogen worden na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. Anders moet de behandeling gestopt worden. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hepatitis	Graad 2 met aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 tot 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 maal ULN	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad \geq 3 met ASAT of ALAT > 5 maal ULN of totaal bilirubine > 3 maal ULN	Stop permanent
	In geval van levermetastasen met als uitgangswaarde een graad 2 verhoging van ASAT of ALAT, hepatitis met ASAT- of ALAT-stijging van \geq 50 % en die \geq 1 week aanhoudt	Stop permanent
Huidreacties	Graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of vermoedelijke toxische epidermale necrolyse (TEN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of bevestigd SJS of bevestigde TEN	Stop permanent
Overige immuungerelateerde bijwerkingen	Gebaseerd op ernst en type reactie (graad 2 of graad 3)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 myocarditis	Stop permanent
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Infusiegerelateerde bijwerkingen	Graad 3 of 4	Stop permanent

NB: toxiciteitsgraden zijn overeenkomstig de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v.4).

* Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1, of als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag, moet KEYTRUDA permanent worden gestopt.

De veiligheid van het opnieuw starten van behandeling met pembrolizumab bij patiënten die eerder immuungerelateerde myocarditis hebben ervaren is niet bekend.

KEYTRUDA moet permanent worden gestopt bij graad 4 of terugkerende graad 3 bijwerkingen, tenzij anders gespecificeerd in tabel 1.

Alleen bij patiënten met cHL moet KEYTRUDA bij graad 4 hematologische toxiciteit worden onderbroken tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1.

Aan patiënten behandeld met KEYTRUDA moet een Patiëntenwaarschuwingskaart gegeven worden en zij moeten worden geïnformeerd over de risico's van KEYTRUDA (zie ook de bijsluiter).

Speciale populaties

Ouderen

In het algemeen werden er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid gemeld tussen oudere patiënten (65 jaar en ouder) en jongere patiënten (jonger dan 65 jaar). In deze populatie is geen dosisaanpassing nodig.

Gegevens van patiënten van 65 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te trekken over de cHL-populatie (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oogmelanoom

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij patiënten met oogmelanoom (zie rubriek 5.1).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2

Patiënten met *ECOG performance status score ≥ 2* werden uitgesloten van de klinische studies voor melanoom, NSCLC en cHL (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

KEYTRUDA moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. KEYTRUDA moet niet worden toegediend via een intraveneuze directe injectie of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling van PD-L1-status

Wanneer de PD-L1-status van een tumor wordt beoordeeld, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te minimaliseren.

Immuungerelateerde bijwerkingen

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Immuungerelateerde bijwerkingen zijn ook voorgekomen na de laatste dosis van pembrolizumab. Immuungerelateerde bijwerkingen die invloed hebben op meerdere lichaamssystemen kunnen gelijktijdig voorkomen.

Bij vermoede immuungerelateerde bijwerkingen moet gezorgd worden voor een adequate beoordeling ter bevestiging van de etiologie of andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroiden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroiden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op beperkte gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet met corticosteroiden onder controle konden worden gebracht, kan de toevoeging van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen.

Pembrolizumab mag worden hervat binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA als de bijwerking op graad ≤ 1 blijft en de corticosteroiddosis verminderd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis, waaronder gevallen met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten op tekenen en symptomen van pneumonitis worden gecontroleerd. Een vermoeden van pneumonitis moet worden bevestigd met radiologische beeldvorming en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten toegediend worden bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en permanent gestopt worden bij graad 3, graad 4 of terugkerende graad 2 pneumonitis (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Colitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van colitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten worden toegediend bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis (zie rubriek 4.2). Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op veranderingen in de leverfunctie (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling) en symptomen van hepatitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten toegediend worden (startdosis 0,5-1 mg/kg/dag [voor graad 2 voorvallen] en 1-2 mg/kg/dag [voor graad 3 voorvallen of hoger] prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, op basis van de ernst van leverenzymstijgingen, moet pembrolizumab onderbroken of permanent gestopt worden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde nefritis

Nefritis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en andere oorzaken van een nierfunctiestoornis moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten toegediend worden voor graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, gebaseerd op de ernst van de creatinineverhogingen, moet pembrolizumab onderbroken worden bij graad 2 en permanent gestopt bij graad 3 of graad 4 nefritis (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypofysitis, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij behandeling met pembrolizumab.

Langdurige hormoonsubstitutie therapie kan noodzakelijk zijn in geval van immuungerelateerde endocrinopathieën.

Hypofysitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis (waaronder hypopituitarisme en secundaire bijnierinsufficiëntie) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten toegediend worden voor behandeling van secundaire bijnierinsufficiëntie en andere hormoonsubstitutie zoals klinisch aangewezen, en pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden voor symptomatische hypofysitis totdat de gebeurtenis met hormoonsubstitutie onder controle is. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de corticosteroiden (zie rubriek 4.2). De hypofysefunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Bij patiënten die pembrolizumab kregen is diabetes mellitus type I, waaronder diabetische ketoacidose, gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes. Insuline moet worden toegediend voor diabetes type I en pembrolizumab moet worden onderbroken in geval van graad 3 hyperglykemie tot metabole controle is bereikt (zie rubriek 4.2).

Schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden; daarom moeten de patiënten worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling) en klinische tekenen en symptomen van schildklierandoeningen. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutie therapie zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroiden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch onder controle worden gehouden. Pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden bij graad 3 of hoger totdat hyperthyreoïdie graad 1 of lager is bereikt. Voortzetting van pembrolizumab kan worden overwogen voor patiënten met graad 3 of graad 4 hyperthyreoïdie die verbeterde naar graad 2 of lager na het zo nodig afbouwen van de corticosteroiden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Schildklierfunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid

Ernstige immuungerelateerde huidreacties zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermoedelijke ernstige huidreacties en overige oorzaken moeten worden uitgesloten. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken of permanent gestopt worden en moeten corticosteroiden worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Gevalen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder enkele met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen (zie rubriek 4.8). Bij verschijnselen of symptomen van SJS of TEN moet pembrolizumab worden onderbroken en moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor onderzoek en behandeling. Indien SJS of TEN wordt bevestigd moet pembrolizumab permanent worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van pembrolizumab wordt overwogen bij een patiënt die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking op de huid heeft ervaren bij eerdere behandeling met andere immuunstimulerende anti-kanker-middelen.

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende additionele klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing-ervaringen: uveïtis, artritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie en partiële insulten bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchymweefsel (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroiden toegediend worden.

Pembrolizumab mag worden herstart binnen 12 weken na de laatste dosis van KEYTRUDA als de bijwerkingen \leq graad 1 blijven en de corticosteroid dosis verlaagd is tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde bijwerking (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Afstoting van een orgaantransplantaat is gerapporteerd in de post-marketingsetting bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met pembrolizumab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met pembrolizumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die pembrolizumab kregen zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld, waaronder overgevoeligheid en anafylaxie (zie rubriek 4.8). Staak de infusie bij ernstige infusiereacties en stop permanent met pembrolizumab (zie rubriek 4.2). Patiënten met een lichte of matig ernstige infusiereactie kunnen pembrolizumab onder nauwgezette controle blijven krijgen; premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen.

Ziekte-specifieke voorzorgsmaatregelen

Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek hodgkinlymfoom

Gevalen van graft-versus-host-ziekte (GVHD) en hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) zijn waargenomen bij patiënten die een allogene HSCT ondergaan na voorafgaande blootstelling aan pembrolizumab. Totdat nadere gegevens beschikbaar komen, moeten de potentiële voordelen van HSCT en het mogelijk verhoogde risico op transplantatiegerelateerde complicaties per geval zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan

Artsen moeten rekening houden met een vertraging in het ontstaan van het effect van pembrolizumab voor het starten van de behandeling bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte. Bij urotheelkanker werd een hoger aantal sterfgevallen binnen 2 maanden waargenomen bij pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie (zie rubriek 5.1). Factoren geassocieerd met vroegtijdig overlijden waren snelle progressieve ziekte tijdens eerdere platinumtherapie en levermetastasen.

Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatine

De baseline en prognostische ziektekenmerken van de studiepopulatie van KEYNOTE-052 omvatten een deel van patiënten die in aanmerking kwamen voor een carboplatinecombinatie of monochemotherapie bij wie het voordeel nog niet in een vergelijkende studie is onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid bij fragielere patiënten (bijv. ECOG performance status 3) die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Bij ontbreken van deze gegevens moet pembrolizumab in deze populatie met voorzichtigheid gebruikt worden na het zorgvuldig overwegen van de potentiële risico/baten-verhouding op individuele basis.

Patiënten uitgesloten van klinische studies

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische studies: actieve CZS-metastasen, ECOG PS ≥ 2 (behalve voor urotheelcarcinoom), hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie, actieve systemische auto-immuunziekte, interstitiële longziekte, eerdere pneumonitis waarbij behandeling met systemische corticosteroiden nodig is geweest, een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monokonaal antilichaam, patiënten op een immunosuppressieve therapie en met een voorgeschiedenis van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit die meer dan 12 weken corticosteroidbehandeling vereiste (meer dan 10 mg/dag prednison of equivalent). Patiënten met actieve infecties werden uitgesloten van klinische studies en moesten hun infectie laten behandelen voordat zij pembrolizumab kregen. Patiënten die tijdens de behandeling met pembrolizumab actieve infecties kregen, werden behandeld met gepaste medische therapie. Patiënten met klinisch significante nier- (creatinine $> 1,5$ maal ULN) of lever- (bilirubine $> 1,5$ maal ULN, ALAT, ASAT $> 2,5$ maal ULN in de afwezigheid van levermetastasen) afwijkingen bij baseline werden uitgesloten van klinische studies, waardoor er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met ernstige nier- en matig ernstige tot ernstige leverafwijkingen.

Klinische gegevens voor het gebruik van pembrolizumab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT om andere redenen dan gefaalde salvage-chemotherapie, zijn beperkt bij patiënten met recidief of refractair klassiek Hodgkinlymfoom (zie rubriek 5.1).

Na een zorgvuldige afweging van het mogelijk hogere risico mag pembrolizumab bij deze patiënten worden gebruikt met de juiste medische behandeling.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Alle voorschrijvers van KEYTRUDA moeten bekend zijn met de 'Informatie voor de Artsen en de richtlijnen voor de behandeling'. De voorschrijver moet de risico's van de KEYTRUDA-behandeling met de patiënt bespreken. De patiënt zal bij elk voorschrift de Patiëntenwaarschuwingskaart meekrijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met pembrolizumab geen formele farmacokinetische geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd. Omdat pembrolizumab via katabolisme uit de circulatie wordt geklaard, worden geen metabole geneesmiddelinteracties verwacht.

Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van pembrolizumab moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de

farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van pembrolizumab. Systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten met pembrolizumab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met pembrolizumab en gedurende ten minste vier maanden na de laatste dosis pembrolizumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pembrolizumab bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoek bij dieren is niet uitgevoerd met pembrolizumab. Het is echter gebleken dat blokkade van PD-L1-signalering in zwangerschapsmodellen bij muizen de verdraagbaarheid voor de foetus verstoort en leidt tot een toename van verlies van de foetus (zie rubriek 5.3). Deze resultaten duiden op een mogelijk risico, gebaseerd op het werkingsmechanisme, dat toediening van pembrolizumab tijdens de zwangerschap schade zou kunnen toebrengen aan de foetus, waaronder verhoogde percentages abortus of doodgeboorte. Van humaan immunoglobuline G4 (IgG4) is bekend dat het de placentabarière passeert; daarom kan pembrolizumab, een IgG4, worden overgedragen van de moeder op de zich ontwikkelende foetus. Pembrolizumab mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pembrolizumab vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pembrolizumab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat het bekend is dat antilichamen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pembrolizumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met pembrolizumab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van pembrolizumab op de vruchtbaarheid. Er waren geen noemenswaardige effecten in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij apen op basis van toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses na 1 maand en 6 maanden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pembrolizumab kan een lichte invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld na toediening van pembrolizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

De veiligheid van pembrolizumab is onderzocht in klinische studies bij 3830 patiënten met gevorderd melanoom, NSCLC, cHL of urotheelcarcinoom in vier verschillende doses (2 mg/kg elke 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken). Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest voorkomende bijwerkingen (> 10 %) met pembrolizumab vermoeidheid (21 %), pruritus (16 %), huiduitslag (13 %), diarree (12 %) en misselijkheid (10 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen had een ernst van graad 1 of 2. De ernstigste bijwerkingen waren immuungerelateerde bijwerkingen en ernstige infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van pembrolizumab na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 2. Deze bijwerkingen worden naar systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie
Soms	neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, eosinofilie
Zelden	immuuntrombocytopenische purpura, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	infusiegerelateerde reactie ^a
Zelden	sarcoïdose
Niet bekend	afstoting van een orgaantransplantaat
Endocriene aandoeningen	
Vaak	hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie ^b
Soms	hypofysitis ^c , bijnierinsufficiëntie, thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	verminderde eetlust
Soms	diabetes mellitus type 1 ^d , hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
Psychische stoornissen	
Soms	insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie
Soms	epilepsie, lethargie, perifere neuropathie
Zelden	syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom
Oogaandoeningen	
Soms	uveïtis ^e , droog oog
Hartaandoeningen	
Soms	myocarditis
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	pneumonitis ^f , dyspneu, hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid
Vaak	colitis ^g , braken, buikpijn ^h , obstipatie, droge mond
Soms	pancreatitis ⁱ
Zelden	dunnedarmperforatie

Lever- en galaandoeningen	
Soms	hepatitis ^j
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	huiduitslag ^k , pruritus ^l
Vaak	ernstige huidreacties ^m , vitiligo ⁿ , droge huid, erytheem
Soms	lichenoïde keratose ^o , psoriasis, alopecia, dermatitis, acneïforme dermatitis, eczeem, haarkleurveranderingen, papels
Zelden	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema nodosum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	artralgie, myositis ^p , musculoskeletale pijn ^q , artritis ^r , pijn in extremiteit
Soms	tenosynovitis ^s
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	nefritis ^t
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie, oedeem ^u , pyrexie, influenza-achtige ziekte, rillingen
Onderzoeken	
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine
Soms	verhoogd bloedbilirubine, verhoogd amylase, hypercalciëmie

De volgende termen zijn een groep van verwante voorvallen die een medische aandoening beschrijven in plaats van één enkele gebeurtenis.

- a. infusiegerelateerde reacties (geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, overgevoeligheid en cytokinevrijgavesyndroom)
- b. hypothyreoïdie (myxoedeem)
- c. hypofysitis (hypopituitarisme)
- d. diabetes mellitus type 1 (diabetische ketoacidose)
- e. uveïtis (iritis en iridocyclitis)
- f. pneumonitis (interstitiële longziekte)
- g. colitis (microscopische colitis en enterocolitis)
- h. buikpijn (abdominaal ongemak, buikpijn onder in de buik en bovenbuikpijn)
- i. pancreatitis (auto-immuunpancreatitis en pancreatitis acuut)
- j. hepatitis (auto-immuunhepatitis en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel)
- k. huiduitslag (erythemateuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, rash maculo-papulair, papulaire, pruritische en vesiculaire rash en genitale uitslag)
- l. pruritus (urticaria, urticaria papels, gegeneraliseerde pruritus en genitale pruritus)
- m. ernstige huidreacties (exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, pemfigoïde en graad ≥ 3 van het volgende: pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde rash en rash maculo-papulair, dermatitis psoriasiformis, gegeneraliseerde pruritus)
- n. vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- o. lichenoid keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- p. myositis (myalgie, myopathie, polymyalgia rheumatica en rabdomyolyse)
- q. musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstprijn entorticollis)
- r. artritis (gewrichtszwelling, polyartritis en vochtophoping in gewricht)
- s. tenosynovitis (tendinitis, synovitis en peespijn)
- t. nefritis (auto-immuunnefritis, tubulo-interstitiële nefritis en nierfalen of acuut nierfalen met tekenen van nefritis, nefrotisch syndroom)
- u. oedeem (perifeer oedeem, gegeneraliseerd oedeem, vochttopstapeling, vochtretentie, ooglidoedeem en lipoeedeem, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem en periorbitaal oedeem)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor de volgende immuungerelateerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die pembrolizumab kregen in drie verschillende doses (2 mg/kg elke 3 weken of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken) in klinische studies (zie rubriek 5.1). De richtlijnen voor het behandelen van deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis kwam voor bij 139 (3,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 56 (1,5 %), 38 (1,0 %), 9 (0,2 %) en 5 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,7 maanden (variërend van 2 dagen tot 21,3 maanden). De mediane duur was 2,1 maanden (variërend van 1 dag tot 17,2+ maanden). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 60 (1,6 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 81 patiënten, 1 met restverschijnselen.

Immuungerelateerde colitis

Colitis kwam voor bij 71 (1,9 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 15 (0,4 %), 44 (1,1 %) en 3 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,6 maanden (variërend van 7 dagen tot 16,2 maanden). De mediane duur was 1,3 maanden (variërend van 1 dag tot 8,7+ maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 18 (0,5 %) patiënten. De colitis verdween bij 61 patiënten.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis kwam voor bij 23 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 4 (0,1 %), 16 (0,4 %) en 2 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hepatitis was 1,3 maanden (variërend van 8 dagen tot 21,4 maanden). De mediane duur was 1,5 maanden (variërend van 8 dagen tot 20,9+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 7 (0,2 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 19 patiënten.

Immuungerelateerde nefritis

Nefritis kwam voor bij 15 (0,4 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 3 (0,1 %), 10 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van nefritis was 4,9 maanden (variërend van 12 dagen tot 12,8 maanden). De mediane duur was 1,8 maanden (variërend van 10 dagen tot 10,5+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 7 (0,2 %) patiënten. De nefritis verdween bij 9 patiënten.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypofysitis kwam voor bij 21 (0,5 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 6 (0,2 %), 12 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 3,7 maanden (variërend van 1 dag tot 17,7 maanden). De mediane duur was 3,3 maanden (variërend van 4 dagen tot 12,7+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 6 (0,2 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 10 patiënten, 2 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 135 (3,5 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 32 (0,8 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hyperthyreoïdie was 1,4 maanden (variërend van 1 dag tot 21,9 maanden). De mediane duur was 2,1 maanden (variërend van 10 dagen tot 15,5+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 2 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 104 (77 %) patiënten, 1 met restverschijnselen.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 345 (9,0 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 251 (6,6 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypothyreoïdie was 3,5 maanden (variërend van 1 dag tot 18,9 maanden). De mediane duur werd niet behaald (variërend van 2 dagen tot 29,9+ maanden). Een patiënt (< 0,1 %) stopte met pembrolizumab vanwege hypothyreoïdie. De hypothyreoïdie verdween bij 81 (23 %) patiënten, 6 met

restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=241) was de incidentie van hypothyreoïdie 14,1 % (alle gradaties) met 0,4 % met graad 3.

Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid

Ernstige immuungerelateerde huidreacties kwamen voor bij 63 (1,6 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 4 (0,1 %) en 52 (1,4 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van ernstige huidreacties was 2,5 maanden (variërend van 4 dagen tot 21,5 maanden). De mediane duur was 2,0 maanden (variërend van 3 dagen tot 17,8+ maanden). Ernstige huidreacties hebben tot stopzetting van pembrolizumab geleid bij 6 (0,2 %) patiënten. Ernstige huidreacties verdwenen bij 41 patiënten.

Zeldzame gevallen van SJS en TEN, waarvan enkele met fatale afloop, zijn waargenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Complicaties van allogene HSCT bij klassiek hodgkinlymfoom

Van de 23 patiënten met cHL die na behandeling met pembrolizumab verder gingen met allogene HSCT, ontwikkelden 6 patiënten (26 %) GVHD, waaronder één geval met fatale afloop, en ontwikkelden 2 patiënten (9 %) ernstige hepatische VOD na *reduced-intensity conditioning*, waaronder één geval met fatale afloop. De 23 patiënten hadden een mediane follow-up van 5,1 maanden (bereik: 0-26,2 maanden) volgend op allogene HSCT.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg elke drie weken, 200 mg elke drie weken, of 10 mg/kg elke twee of drie weken, testten 36 (1,8 %) van de 2034 evalueerbare patiënten positief op therapiegebonden antilichamen tegen pembrolizumab, waarvan 9 (0,4 %) patiënten neutraliserende antilichamen tegen pembrolizumab hadden. Er was geen bewijs voor een gewijzigde farmacokinetiek of gewijzigd veiligheidsprofiel bij ontwikkeling van anti-pembrolizumab-bindende of neutraliserende antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met pembrolizumab.

Bij overdosering moeten patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen
ATC-code: L01XC18

Werkingsmechanisme

KEYTRUDA is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan de *programmed cell death-1* (PD-1) receptor en blokkeert de interactie hiervan met de PD-L1 en PD-L2 liganden. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit waarvan is aangetoond dat het betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen. KEYTRUDA versterkt de T-cel responsen, inclusief de antitumorresponsen, door blokkade van de PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2, die door antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht en mogelijk ook door tumorcellen en andere cellen tot expressie worden gebracht in de tumor micro-omgeving.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dosering voor patiënten met melanoom en eerder behandelde NSCLC

In klinische onderzoeken waarin doses pembrolizumab van 2 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke 3 weken en 10 mg/kg elke 2 weken werden vergeleken bij melanoompatiënten of patiënten met NSCLC die eerder behandeld waren, waren de werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar. De aanbevolen dosis is 2 mg/kg elke 3 weken.

Melanoom

KEYNOTE-006: Gecontroleerd onderzoek bij patiënten met melanoom die niet eerder behandeld zijn met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-006, een multicenter, gecontroleerd fase III-onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar pembrolizumab in een dosering van 10 mg/kg elke 2 (n=279) of 3 weken (n=277) of naar ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken (n=278). Patiënten met BRAF V600E-mutant melanoom hoefden vooraf geen BRAF-remmertherapie te hebben ontvangen.

De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie mochten de behandeling voortzetten tot ziekteprogressie werd bevestigd. Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd bij 12 weken, daarna om de 6 weken tot en met week 48, gevolgd door elke 12 weken daarna.

Van de 834 patiënten was 60 % man, 44 % was ≥ 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend van 18 tot 89]) en 98 % was blank. 65 % van de patiënten had M1c-stadium, 9 % had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, 66 % had geen eerdere behandeling ondergaan en 34 % één eerdere behandeling. 31 % had een ECOG performance status van 1, 69 % had een ECOG performance status van 0 en 32 % had verhoogd LDH. BRAF-mutaties werden gemeld bij 302 (36 %) patiënten. Onder de patiënten met BRAF-gemuteerde tumoren waren 139 (46 %) patiënten eerder behandeld met een BRAF-remmer.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (*progression free survival* [PFS]) zoals beoordeeld door *Integrated Radiology and Oncology Assessment* [IRO] met behulp van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST] versie 1.1) en totale overleving (*overall survival* [OS]). De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) en responsduur. Tabel 3 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse uitgevoerd na minimaal 21 maanden follow-up bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS op basis van de eindanalyse staan in figuur 1 en 2.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-006*

Eindpunt	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=279	Ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken n=278
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (24; NB)	Niet bereikt (22; NB)	16 (14; 22)
PFS			
Aantal patiënten (%) met voorval	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Beste algehele respons			
ORR % (95 %-BI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Complete respons %	13 %	12 %	5 %
Partiële respons %	23 %	25 %	8 %
Responsduur[‡]			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (2,0; 22,8+)	Niet bereikt (1,8; 22,8+)	Niet bereikt (1,1+; 23,8+)
% aanhoudend bij 18 maanden	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional-hazard model

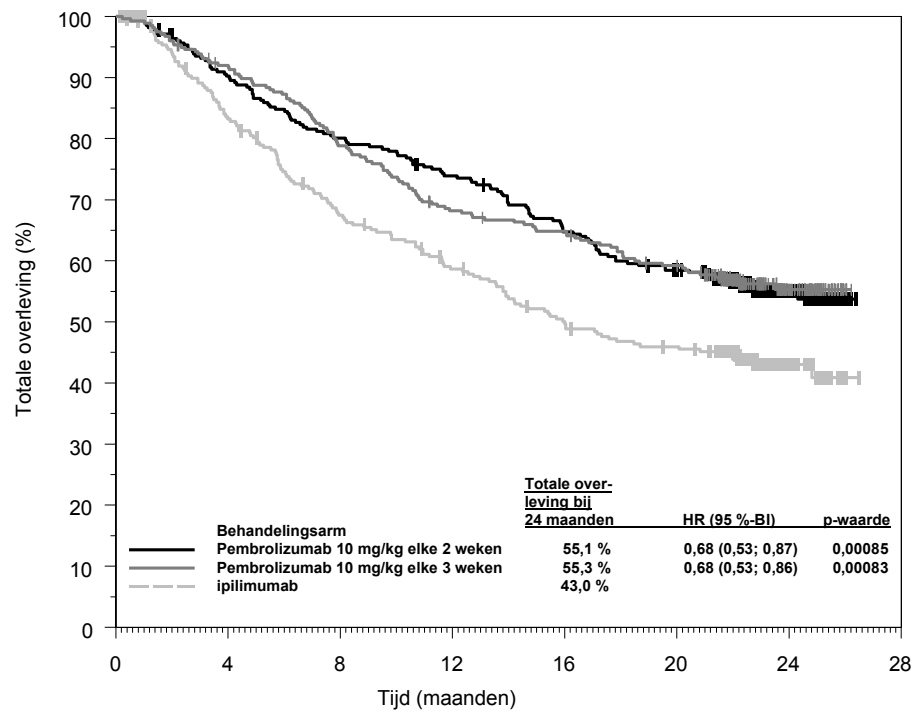
[†] Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

[‡] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons

[§] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

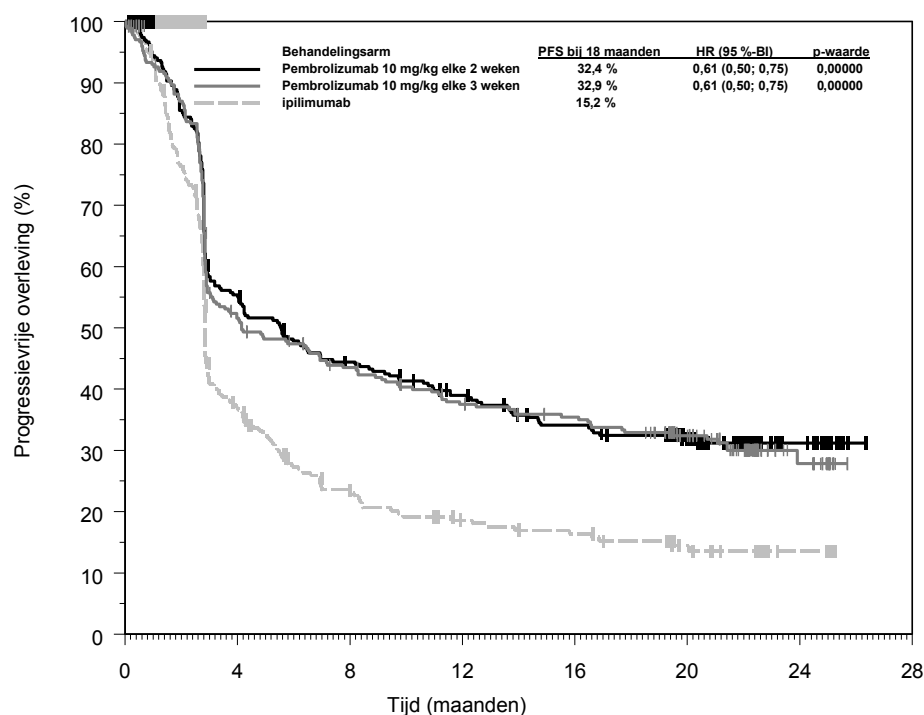
NB = niet beschikbaar

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)							
	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: gecontroleerd onderzoek bij patiënten met melanoom die eerder behandeld zijn met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-002, een gecontroleerd, multicenter onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die eerder behandeld waren met ipilimumab en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar behandeling met pembrolizumab in een dosering van 2 (n=180) of 10 mg/kg (n=181) elke 3 weken of chemotherapie (n=179; waaronder dacarbazine, temozolomide, carboplatine, paclitaxel, of carboplatine + paclitaxel). Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of diegenen die immunosuppressiva kregen; verdere exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende, immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit waarvoor behandeling met corticosteroiden vereist was (meer dan 10 mg/dag prednison of een equivalente dosis) langer dan 12 weken; nog aanwezige bijwerkingen van \geq graad 2 van eerdere behandeling met ipilimumab; eerdere ernstige overgevoeligheid voor andere monoklonale antilichamen; een voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte; hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie en ECOG performance status \geq 2.

De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd bij 12 weken, daarna om de 6 weken tot en met week 48, gevolgd door elke 12 weken daarna. Patiënten op chemotherapie die onafhankelijk geverifieerde ziekteprogressie hadden na de eerste geplande evaluatie van de ziekte konden overstappen en 2 mg/kg of 10 mg/kg pembrolizumab elke 3 weken toegediend krijgen in een dubbelblinde opzet.

Van de 540 patiënten was 61 % man, 43 % was \geq 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend

van 15 tot 89]) en 98 % was blank. 82 % had M1c-stadium, 73 % had minstens twee en 32 % van de patiënten had drie of meer voorafgaande systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. 45 % had een ECOG performance status van 1, 40 % had verhoogd LDH en 23 % had een BRAF-gemuteerde tumor.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren PFS zoals beoordeeld door IRO met behulp van RECIST versie 1.1 en OS. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 4 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse bij patiënten die al eerder werden behandeld met ipilimumab en de Kaplan-Meier-curve voor PFS staat in figuur 3. Beide pembrolizumab armen waren superieur ten opzichte van chemotherapie voor PFS en er was geen verschil tussen de pembrolizumab doseringen. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de eindanalyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie arm, stapte 55 % over op behandeling met pembrolizumab.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-002

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=181	Chemotherapie n=179
PFS			
Aantal patiënten (%) met voorval	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-waarde [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Beste algehele respons			
ORR % (95 %-BI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Complete respons %	3 %	7 %	0 %
Partiële respons %	19 %	20 %	5 %
Responsduur[§]			
Mediaan in maanden (bereik)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Niet bereikt (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% aanhoudend bij 12 maanden	73 % [¶]	79 % [¶]	0 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional-hazard model

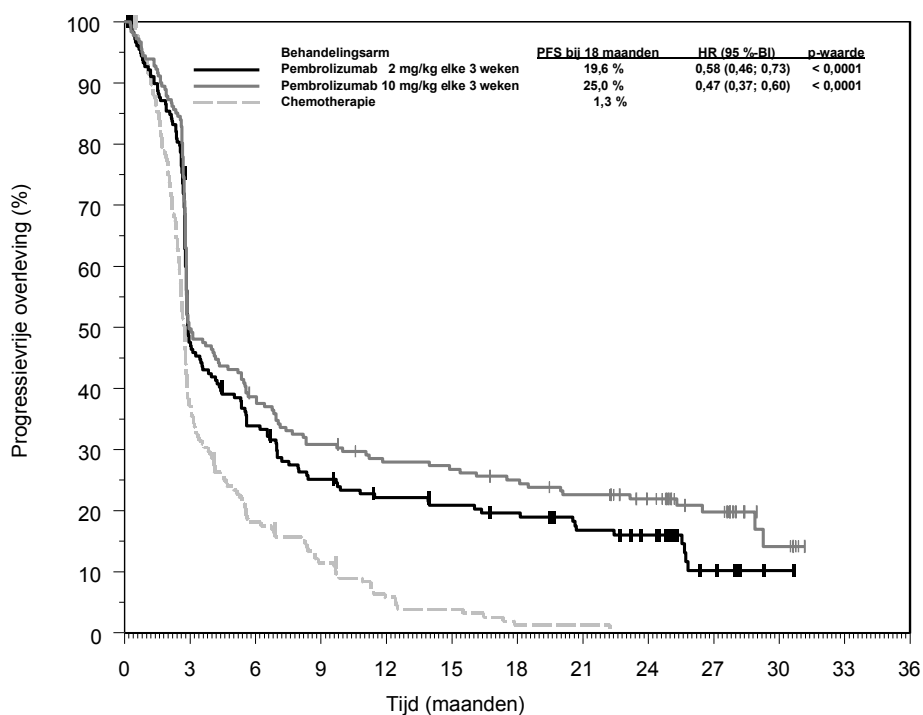
† Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

‡ Niet statistisch significant na aanpassing voor multiplicititeit

§ Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons uit de eindanalyse

¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-002 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	181	69	48	42	30	5	0						
Chemotherapie:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Open label-onderzoek bij patiënten met melanoom al dan niet eerder behandeld met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in een ongecontroleerd, open-label onderzoek bij patiënten met gevorderd melanoom, KEYNOTE-001. De werkzaamheid werd beoordeeld bij 276 patiënten uit twee gedefinieerde cohorten, één met patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab (en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer) en de andere met patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg elke 3 weken of 10 mg/kg elke 3 weken. De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. De uitsluitingscriteria waren hetzelfde als die in KEYNOTE-002.

Van de 89 patiënten die 2 mg/kg pembrolizumab kregen en die eerder met ipilimumab behandeld waren, was 53 % man, 33 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 59 jaar (variërend van 18 tot 88). Op twee patiënten na waren allen blank. 84 % had M1c-stadium en 8 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 70 % had minimaal twee en 35 % van de patiënten had drie of meer eerdere systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 13 % van de onderzoekspopulatie. Alle patiënten met BRAF-mutant tumoren waren eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Van de 51 patiënten die 2 mg/kg pembrolizumab kregen, die niet eerder met ipilimumab behandeld waren, was 63 % man, 35 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 60 jaar (variërend van 35 tot 80). Op één patiënt na waren allen blank. 63 % had M1c-stadium en 2 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 45 % had geen voorgaande therapieën voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 20 (39 %) patiënten. Bij patiënten met BRAF-mutant tumoren waren 10 (50 %) eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was ORR zoals beoordeeld door onafhankelijke beoordeling met gebruikmaking van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren mate van ziektebeheersing (DCR [*disease control rate*], inclusief complete respons, partiële respons en stabiele ziekte), responsduur, PFS en OS. De tumorrespons werd beoordeeld met tussenpozen van 12 weken. Tabel 5 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten die al dan niet eerder waren behandeld met ipilimumab, die pembrolizumab in de aanbevolen dosering kregen gebaseerd op een minimale follow-up-tijd van 30 maanden voor alle patiënten.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-001

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab n=51
Beste algehele respons* door IRO†		
ORR %, (95 %-BI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Complete respons	7 %	12 %
Partiële respons	19 %	24 %
Ziektebeheersing %‡	48 %	49 %
Responsduur§		
Mediaan in maanden (bereik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% aanhoudend bij 24 maanden¶	75 %	71 %
PFS		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
12 maanden PFS percentage	34 %	38 %
OS		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	18,9 (11; niet beschikbaar)	28,0 (14; niet beschikbaar)
24 maanden OS percentage	44 %	56 %

* Gebaseerd op patiënten zonder meetbare ziekte bij aanvang door onafhankelijke radiologie

† IRO = Geïntegreerde radiologie plus beoordeling door oncoloog met gebruik van RECIST 1.1

‡ Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

§ Gebaseerd op patiënten met een bevestigde respons door onafhankelijke beoordeling, vanaf de datum waarop de respons voor het eerst werd vastgelegd; n=23 voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab; n=18 voor patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab

¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

De resultaten voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab (n = 84) en niet eerder waren behandeld met ipilimumab (n = 52) die elke 3 weken 10 mg/kg pembrolizumab kregen, waren gelijk aan de resultaten die werden gezien bij patiënten die elke 3 weken 2 mg/kg pembrolizumab kregen.

Analyses van subpopulaties

BRAF-mutatiestatus bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-002 van patiënten met wild-type BRAF (n=414; 77 %) of BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=126; 23 %) zoals samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten per BRAF-mutatiestatus in KEYNOTE-002

Eindpunt	Wild-type BRAF		BRAF-mutant met voorafgaande BRAF-behandeling	
	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken (n=136)	Chemotherapie (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken (n=44)	Chemotherapie (n=42)
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-006 van patiënten met wild-type BRAF (n=525; 63 %), BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling (n=163; 20 %) en BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=139; 17 %) zoals samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten per BRAF-mutatiestatus in KEYNOTE-006

Eindpunt	Wild-type BRAF		BRAF-mutant zonder voorafgaande BRAF-behandeling		BRAF-mutant met voorafgaande BRAF-behandeling	
	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=52)
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	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 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

PD-L1-status bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-002 bij patiënten die PD-L1-positief waren (PD-L1 expressie in ≥ 1 % van de tumor en tumor-geassocieerde immuuncellen) versus patiënten die PD-L1-negatief waren. De PD-L1-expressie werd retrospectief getest met behulp van een immunohistochemieonderzoek met het 22C3 anti-PD-L1-antilichaam. Onder de patiënten die evalueerbaar waren voor PD-L1-expressie (79 %), was 69 % (n= 294) PD-L1-positief en 31 % (n= 134) was PD-L1-negatief. Tabel 8 vat de werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie samen.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie in KEYNOTE-002

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie
	PD-L1-positief		PD-L1-negatief	
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-006 bij patiënten die PD-L1-positief (n=671; 80 %) waren versus PD-L1-negatief (n=150; 18 %). Onder de patiënten die evalueerbaar waren voor PD-L1-expressie (98 %), was 82 % PD-L1-positief en 18 % was PD-L1-negatief. Tabel 9 vat werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie samen.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie in KEYNOTE-006

Eindpunt	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab
	PD-L1-positief		PD-L1-negatief	
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Oogmelanoom

Bij 20 proefpersonen met oculair melanoom, opgenomen in KEYNOTE-001, werden geen objectieve responsen gemeld; bij zes patiënten werd stabiele ziekte gemeld.

NSCLC

KEYNOTE-024: Gecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde NSCLC-patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-024, een gecontroleerd, multicenter onderzoek naar de behandeling van niet eerder behandeld gemetastaseerd NSCLC. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een *tumour proportion score* (TPS) ≥ 50 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 200 mg elke 3 weken (n=154) of naar een door de onderzoeker uitgekozen platinum-bevattende chemotherapie (n=151; waaronder pemetrexed+carboplatine, pemetrexed+cisplatine, gemcitabine+cisplatine, gemcitabine+carboplatine of paclitaxel+carboplatine. Niet-plaveiselpatiënten konden een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar inzicht van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met EGFR- of ALK-genomische tumor-aberraties; een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was; een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was; of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd. Patiënten die chemotherapie kregen en die onafhankelijk bevestigde ziekteprogressie hadden, konden overstappen en pembrolizumab krijgen.

Onder de 305 patiënten in KEYNOTE-024 waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 65 jaar (54 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 82 % blank, 15 % Aziatisch; en een ECOG performance status van

0 en 1 bij respectievelijk 35 % en 65 %. Ziektekenmerken waren plaveisel (18 %) en niet-plaveisel (82 %); M1 (99 %); en hersenmetastasen (9 %).

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1). In tabel 10 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=154	Chemotherapie n=151
PFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-waarde [†]	< 0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (6,7; NB)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,60 (0,41; 0,89)	
p-waarde [†]	0,005	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (9,4; NB)
Objectief responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Volledige respons %	4 %	1 %
Gedeeltelijke respons %	41 %	27 %
Responsduur[‡]		
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% met duur ≥ 6 maanden	88 % [§]	59 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het *stratified Cox proportional hazard model*

[†] Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

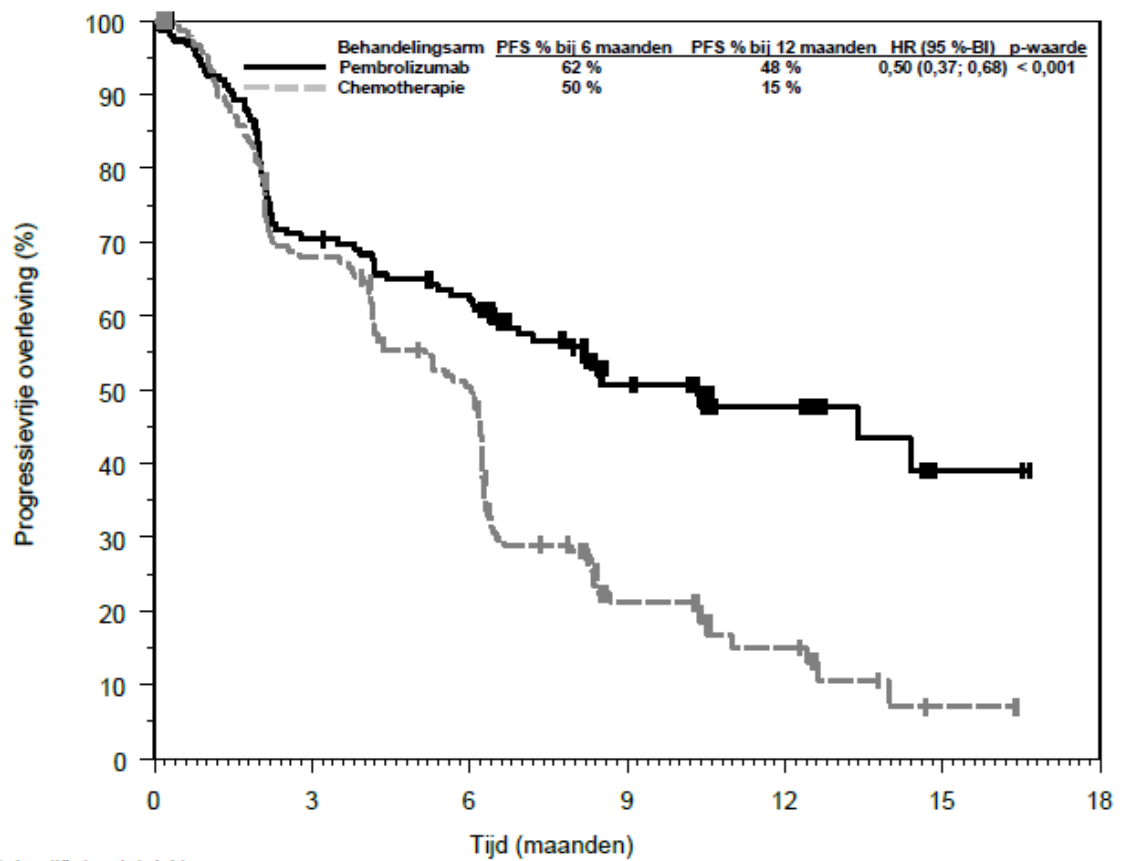
[‡] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

[§] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

[¶] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

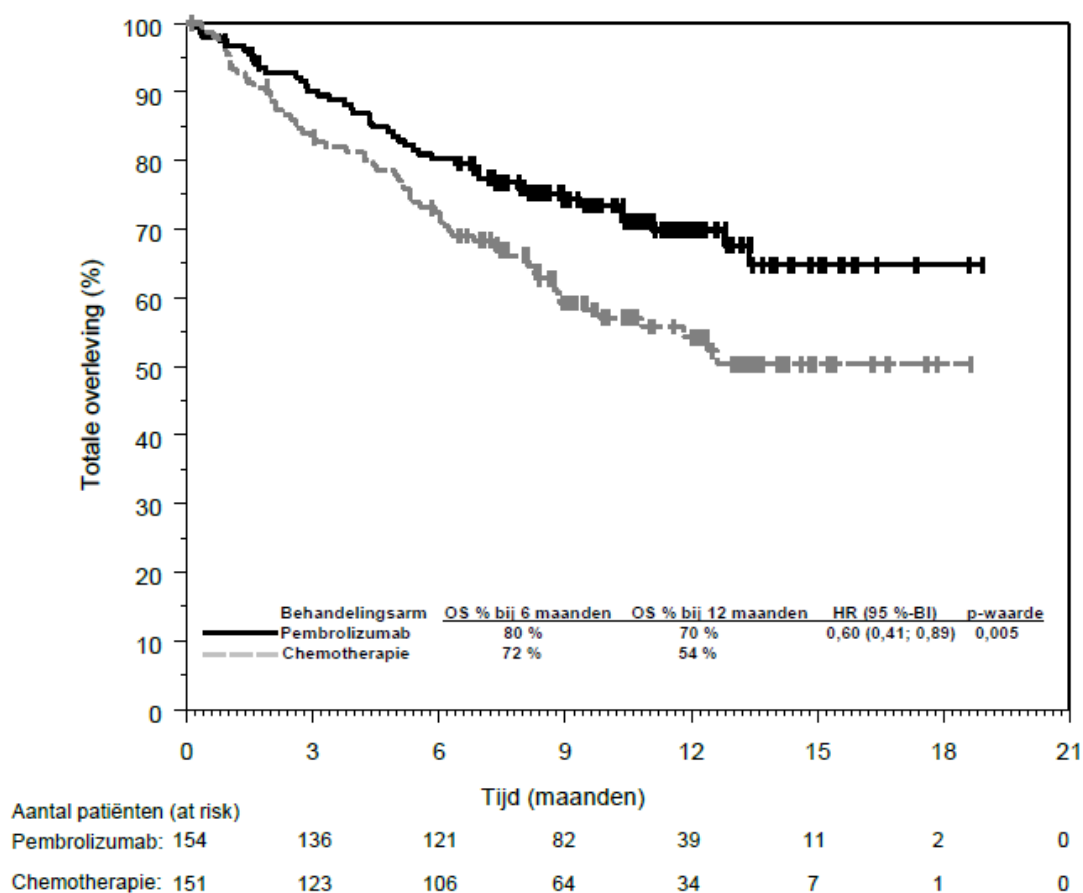
NB = niet beschikbaar

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)						
	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapie:	151	99	70	18	9	1	0

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (intent-to-treat populatie)



In een subgroepanalyse werd een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie waargenomen bij een klein aantal patiënten die nooit gerookt hadden; echter, als gevolg van het kleine aantal patiënten kunnen er geen definitieve conclusies uit deze gegevens worden getrokken.

KEYNOTE-010: Gecontroleerd onderzoek van NSCLC-patiënten eerder behandeld met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-010, een gecontroleerd, multicenter open-label onderzoek naar de behandeling van gevorderd NSCLC bij patiënten die eerder behandeld waren met platinum-bevattende chemotherapie. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een TPS ≥ 1 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patiënten met EGFR-activatiemutatie of ALK-translocatie hadden, voorafgaand aan het krijgen van pembrolizumab, ook ziekteprogressie tijdens goedgekeurde therapie voor deze mutaties. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 2 (n=344) of 10 mg/kg (n=346) elke 3 weken of docetaxel in een dosis van 75 mg/m² elke 3 weken (n=343) tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Het onderzoek excludeerde patiënten met een auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd.

De baseline karakteristieken voor deze populatie omvatten: mediane leeftijd 63 jaar (42 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 72 % blank en 21 % Aziatisch en 34 % en 66 % met respectievelijk een ECOG performance status van 0 en 1. Ziektekenmerken waren plaveisel (21 %) en niet-plaveisel (70 %); M1 (91 %); stabiele hersenmetastasen (15 %) en de incidentie van mutaties was EGFR (8 %) of ALK (1 %). Eerdere therapie omvatte platinum-doubletbehandeling (100 %); patiënten ondergingen een (69 %) of twee of meer (29 %) behandelingslijnen.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en PFS, beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR), gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 11 vat de voornaamste werkzaamheidsmetingen voor de gehele populatie (TPS \geq 1 %) en voor de patiënten met TPS \geq 50 % samen en de Kaplan-Meier-curve voor OS (TPS \geq 1 %) wordt weergegeven in figuur 6.

Tabel 11: Respons op pembrolizumab 2 of 10 mg/kg elke 3 weken bij eerder behandelde patiënten met NSCLC in KEYNOTE-010

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken	Docetaxel 75 mg/m ² elke 3 weken
TPS \geq 1%			
Aantal patiënten	344	346	343
OS			
Aantal (%) patiënten met voorval	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
PFS[§]			
Aantal (%) patiënten met voorval	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-waarde [†]	0,068	0,005	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Totaal responspercentage[§]			
ORR % [¶] (95 %-BI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
Responsduur^{§,¶,b}			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (0,7+; 20,1+)	Niet bereikt (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% aanhoudend	73 %	72 %	34 %
TPS \geq 50 %			
Aantal patiënten	139	151	152
OS			
Aantal (%) patiënten met voorval	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
PFS[§]			
Aantal (%) patiënten met voorval	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Totaal responspercentage[§]			
ORR % [¶] (95 %-BI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
Responsduur^{§,¶,b}			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (0,7+; 16,8+)	Niet bereikt (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% aanhoudend	76 %	75 %	33 %

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met docetaxel) gebaseerd op het *stratified Cox proportional hazard model*

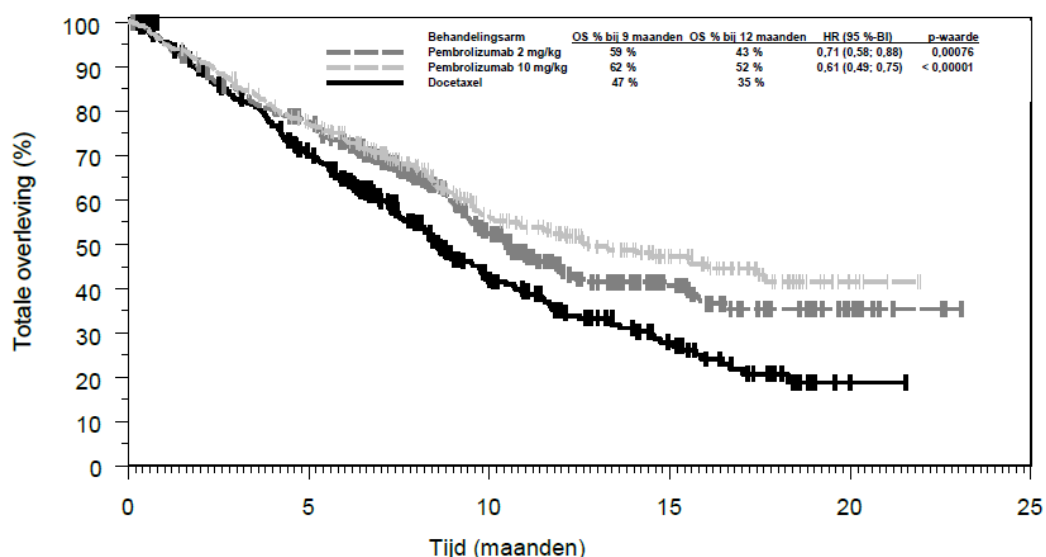
[†] Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

[‡] Statistisch significant gebaseerd op een vooraf bepaald α niveau aangepast op multiplicititeit

[§] Beoordeeld met een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR) gebruikmakend van RECIST 1.1

- ¶ Alle responsen waren gedeeltelijke responsen
- # Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons
- ᵖ Omvat 30, 31 en 2 patiënten met aanhoudende responsen van 6 maanden of langer in respectievelijk de pembrolizumab 2 mg/kg-, pembrolizumab 10 mg/kg- en docetaxel-armen
- ᵇ Omvat 22, 24 en 1 patiënten met aanhoudende responsen van 6 maanden of langer in respectievelijk de pembrolizumab 2 mg/kg-, pembrolizumab 10 mg/kg- en docetaxel-armen

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-010 (patiënten met PD-L1 expressie *tumour proportion score* ≥ 1 %, *intent-to-treat* populatie)



Aantal patiënten (at risk)					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6
Docetaxel:	343	212	79	33	1

Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid waren vergelijkbaar voor de 2 mg/kg en 10 mg/kg pembrolizumab armen. Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid voor OS waren consistent ongeacht de leeftijd van het tumormonster (nieuw vs. gearchiveerd) op basis van vergelijkingen tussen groepen.

Een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab vergeleken met docetaxel is waargenomen in subgroep-analyses bij patiënten die nooit gerookt hadden of patiënten met tumoren die EGFR activerende mutaties bevatten en die ten minste platinumbevattende chemotherapie en een tyrosinekinaseremmer kregen; ten gevolge van het kleine aantal patiënten kunnen er uit deze gegevens echter geen definitieve conclusies getrokken worden.

De werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab bij patiënten met tumoren die geen PD-L1-expressie vertonen zijn niet vastgesteld.

Klassiek hodgkinlymfoom

KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013: Open-labelonderzoeken bij patiënten met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL)

De werkzaamheid van pembrolizumab is onderzocht in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013, twee multicenter open-labelonderzoeken voor de behandeling van 241 patiënten met cHL. In deze onderzoeken werden patiënten geïncludeerd bij wie ASCT en BV faalden, patiënten die niet in aanmerking kwamen voor ASCT omdat zij niet in staat waren een complete of gedeeltelijke remissie op salvage-chemotherapie te bereiken en bij wie BV faalde, of patiënten bij wie ASCT faalde en die geen BV kregen. Vijf patiënten in het onderzoek kwamen niet in aanmerking voor ASCT vanwege andere redenen dan gefaalde salvage-chemotherapie. In beide onderzoeken waren patiënten

geïncubeerd ongeacht PD-L1-expressie. Patiënten met actieve, niet-infectieuze pneumonitis, met een allogene transplantatie in de afgelopen 5 jaar (of > 5 jaar maar met GVHD), een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waar immunosuppressie voor nodig was, kwamen voor geen van de onderzoeken in aanmerking. Patiënten kregen pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=210; KEYNOTE-087) of 10 mg/kg elke 2 weken (n=31; KEYNOTE-013) tot onacceptabele toxiciteit of gedocumenteerde ziekteprogressie.

Van de KEYNOTE-087-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 35 jaar (9 % 65 jaar of ouder); 54 % man; 88 % blank en hadden 49 % en 51 % een ECOG performance status van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 4 (bereik 1 tot 12). 81 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 35 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 61 % had auto-SCT gekregen, 38 % kwam niet in aanmerking voor transplantatie; 17 % had niet eerder brentuximab vedotin gebruikt en 36 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 80 % nodulaire sclerose, 11 % gemengdcellig, 4 % lymfocytrijk en 2 % lymfocytarm.

Van de KEYNOTE-013-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 32 jaar (7 % 65 jaar of ouder), 58 % man; 94 % blank en hadden 45 % en 55 % een ECOG performance status van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 5 (bereik 2 tot 15). 87 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 39 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 74 % had auto-SCT gekregen, 26 % kwam niet in aanmerking voor transplantatie en 42 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 97 % nodulaire sclerose en 3 % gemengdcellig.

De belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid (ORR en CRR) werden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke centrale review volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Respons werd beoordeeld in KN087 en KN013, respectievelijk elke 12 en 8 weken, met de eerste geplande post-baselinebeoordeling op week 12. Werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 12.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
Objectief responspercentage^c		
ORR % (95 %-BI)	69 % (62,3; 75,2)	58 % (39,1; 75,5)
Volledige remissie	22 %	19 %
Gedeeltelijke remissie	47 %	39 %
Responsduur^c		
Mediaan in maanden (bereik)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Niet bereikt (0,0+; 26,1+) ^e
% met duur ≥ 6 maanden	76 % ^f	80 % ^g
% met duur ≥ 12 maanden	---	70 % ^h
Tijd tot respons		
Mediaan in maanden (bereik)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Aantal (%) patiënten met voorval	70 (33 %)	18 (58 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,3 (10,8; Niet bereikt)	11,4 (4,9; 27,8)
6 maanden PFS-percentage	72 %	66 %
9 maanden PFS-percentage	62 %	---
12 maanden PFS-percentage	---	48 %

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	4 (2 %)	4 (13 %)
6 maanden OS-percentage	99,5 %	100 %
12 maanden OS-percentage	97,6 %	87,1 %

^a Mediane follow-up van 10,1 maanden

^b Mediane follow-up van 28,7 maanden

^c Beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke centrale review volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria met PET-CT-scans

^d Gebaseerd op patiënten (n=145) met een respons door een onafhankelijke review

^e Gebaseerd op patiënten (n=18) met een respons door een onafhankelijke review

^f Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 31 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

^g Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 9 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

^h Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 7 patiënten met responsen van 12 maanden of langer

Veiligheid en werkzaamheid bij ouderen

Er zijn in totaal 20 cHL-patiënten van 65 jaar en ouder behandeld met pembrolizumab in de KEYNOTE-087- en KEYNOTE-013-onderzoeken. Gegevens van deze patiënten zijn te beperkt om een conclusie te trekken over de veiligheid of werkzaamheid bij deze patiënten.

Urotheelcarcinoom

KEYNOTE-045: Gecontroleerd onderzoek bij urotheelcarcinoompatiënten die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab zijn onderzocht in KEYNOTE-045, een multicenter, gerandomiseerd (1:1), gecontroleerd onderzoek voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten met ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie. Patiënten moeten een eerstelijns platinumbevattende behandeling voor lokaal gevorderde/gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of als neo-adjuvante/adjuvante behandeling, met recidief/progressie \leq 12 maanden na afronding van de behandeling. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar toediening van KEYTRUDA 200 mg elke 3 weken (n=270) of naar een van de volgende door de onderzoeker uitgekozen chemotherapiebehandelingen die alle elke 3 weken intraveneus werden gegeven (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) of vinflunine 320 mg/m² (n=87). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was en patiënten die meer dan 2 eerdere lijnen systemische chemotherapie voor gemetastaseerd urotheelcarcinoom hadden ondergaan. Patiënten met een ECOG performance status van 2 moesten een hemoglobine \geq 10 g/dl (\geq 6,2 mmol/l) hebben, mochten geen levermetastasen hebben en moesten de laatste dosis van hun laatste voorafgaande chemotherapiebehandeling \geq 3 maanden voor includering gekregen hebben. Beoordeling van de tumorstatus werd 9 weken na de eerste dosis uitgevoerd, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en elke 12 weken daarna.

Onder de 542 gerandomiseerde patiënten in KEYNOTE-045 waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 66 jaar (variërend van 26 tot 88), 58 % 65 jaar of ouder; 74 % man; 72 % blank en 23 % Aziatisch; 56 % ECOG performance status van 1 en 1 % ECOG performance status van 2; en 96 % M1-ziekte en 4 % M0-ziekte. 87 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 34 % met levermetastasen. 86 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 14 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen. 15 % van de patiënten had ziekteprogressie na eerdere platinumbevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie. 21 % had 2 eerdere systemische behandelingen in de metastatische setting ontvangen. 76 % van de patiënten had eerder cisplatine ontvangen, 23 % had eerder carboplatine ontvangen en 1 % had andere behandelingen op basis van platinum ondergaan.

De primaire uitkomsten voor werkzaamheid waren OS en PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1. Secundaire uitkomstmaten waren ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1) en responsduur. Tabel 13 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de ITT-populatie samen. De Kaplan-Meier-curve voor OS wordt weergegeven in figuur 7. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in OS en ORR voor patiënten die werden gerandomiseerd naar pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie met betrekking tot PFS.

Tabel 13: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom, eerder behandeld met chemotherapie in KEYNOTE-045

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=270	Chemotherapie n=272
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	155 (57 %)	179 (66 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-waarde [†]	0,002	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
PFS[‡]		
Aantal (%) patiënten met voorval	218 (81 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-waarde [†]	0,416	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Objectief responspercentage[‡]		
ORR % (95 %-BI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 16)
p-waarde [§]	0,001	
Complete respons	7 %	3 %
Gedeeltelijke respons	14 %	8 %
Stabiele ziekte	17 %	34 %
Responsduur^{‡,¶}		
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Aantal (% [#]) patiënten met duur ≥ 6 maanden	41 (78 %)	7 (40 %)
Aantal (% [#]) patiënten met duur ≥ 12 maanden	14 (68 %)	3 (35 %)

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde *Cox proportional hazard model*

[†] Gebaseerd op de gestratificeerde *Log rank test*

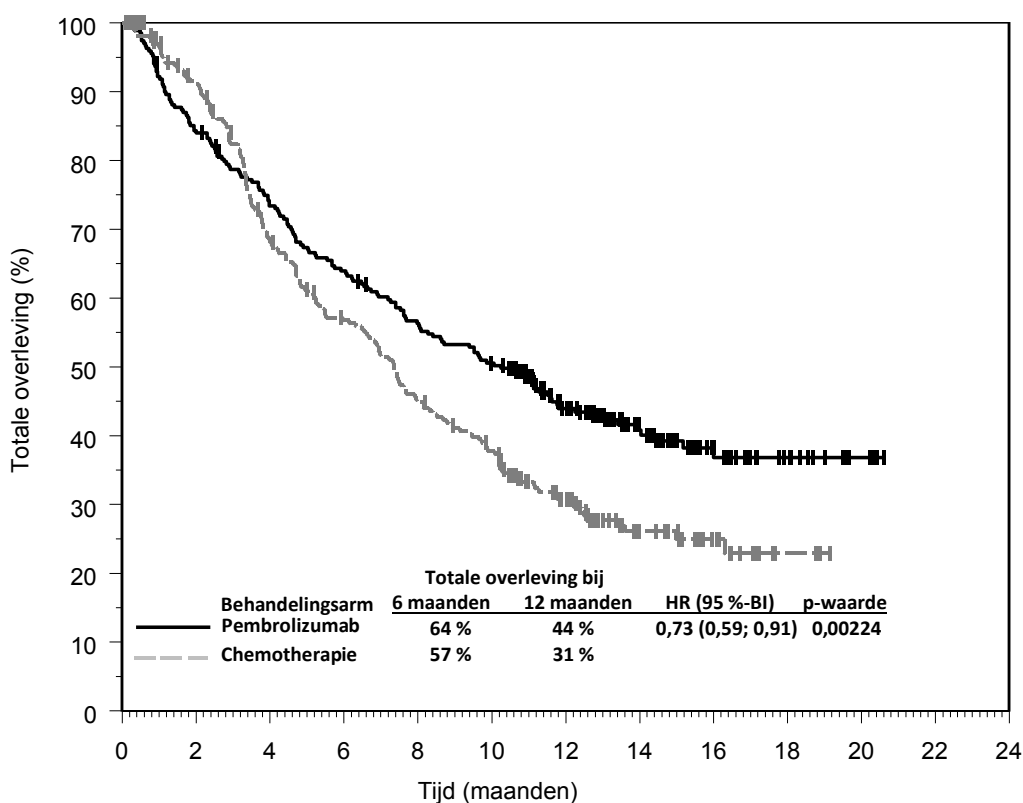
[‡] Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

[§] Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen

[¶] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

[#] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-045 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24
Pembrolizumab: 270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapie: 272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

In KEYNOTE-045 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1 Combined Positive Score (CPS) < 10 % [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. chemotherapie: n= 176 (65 %)] of \geq 10 % hadden [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. chemotherapie: n= 90 (33 %)] in zowel pembrolizumab- als chemotherapiebehandelingsarmen (zie tabel 14).

Tabel 14: OS met PD-L1 Expressie

PD-L1 Expressie	Pembrolizumab	Chemotherapie	Hazard Ratio* (95 %-BI)
	OS met PD-L1 Expressie		
	Aantal voorvallen (aantal patiënten)		
< 10 %	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
\geq 10 %	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde *Cox proportional hazard model*

Uitkomsten gemeld door patiënten (PRO's [patiënt-reported outcomes]) werden beoordeeld met EORTC QLO-C30. Een langere tijd tot verslechtering in de algemene gezondheidsstatus/QoL volgens EORTC QLO-C30 werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met pembrolizumab in vergelijking met een door de onderzoeker uitgekozen chemotherapie (HR 0,70; 95 %-BI 0,55-0,90). Gedurende een follow-up van 15 weken hadden patiënten die behandeld werden met pembrolizumab een stabiele algemene gezondheidsstatus/QoL, terwijl diegenen die behandeld werden met een door de onderzoeker uitgekozen chemotherapie een afname hadden in algemene gezondheidsstatus/QoL. Deze resultaten moeten worden geïnterpreteerd in de context van de opzet van het open-label-onderzoek en dus met voorzichtigheid worden aangenomen.

KEYNOTE-052: Open-label-onderzoek bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab zijn onderzocht in KEYNOTE-052, een multicenter, open-label-onderzoek naar de behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie. Patiënten kregen een dosis van pembrolizumab van 200 mg elke 3 weken tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden worden behandeld. Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was. Beoordeling van de tumorstatus werd 9 weken na de eerste dosis uitgevoerd, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en elke 12 weken daarna.

Onder 370 patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 74 jaar (82 % 65 jaar of ouder); 77 % man, en 89 % blank en 7 % Aziatisch. 87 % had M1-ziekte en 13 % had M0-ziekte. 85 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 21 % met levermetastasen. Redenen voor het niet in aanmerking komen voor cisplatine omvatten: baseline creatineklaring < 60 ml/min (50 %), ECOG performance status van 2 (32 %), ECOG performance status van 2 en baseline creatineklaring < 60 ml/min (9 %) en overige (klasse III hartfalen, graad 2 of hoger perifere neuropathie en graad 2 of hoger gehoorverlies; 9 %). 90 % van de patiënten was nog niet eerder behandeld en 10 % kreeg eerder adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie op basis van platinum. 81 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 19 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen.

De primaire uitkomst voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Tabel 15 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie samen gebaseerd op een mediane follow-up-tijd van 9,5 maanden voor alle patiënten.

Tabel 15: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie in KEYNOTE-052

Eindpunt	n=370
Objectief responspercentage *	
ORR %, (95 %-BI)	29 % (25; 34)
Percentage ziektecontrole [†]	47 %
Complete respons	7 %
Gedeeltelijke respons	22 %
Stabiele ziekte	18 %
Responsduur	
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,4+; 19,6+)
% met duur ≥ 6 maanden	82 % [‡]
Tijd tot response	
Mediaan in maanden (spreiding)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,3 (2,1; 3,4)
6 maanden PFS	34 %
OS*	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,0 (10,0; 13,6)
6 maanden OS	67 %

* Boordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

† Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

‡ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 77 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

In KEYNOTE-052 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1 CPS < 10 % (n=251; 68 %) of ≥ 10 % hadden (n=110; 30 %) (zie tabel 16).

Tabel 16: ORR met PD-L1 Expressie

	ORR % met PD-L1 Expressie* (95 %-BI)
PD-L1 Expressie	Pembrolizumab
< 10 %	21 (16,2; 26,7)
≥ 10 %	47 (37,7; 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pembrolizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met alle aandoeningen opgenomen in de categorie van de maligne neoplasmata (behalve zenuwstelsel, hematopoëtisch en lymfeweefsel) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden bestudeerd bij 2993 patiënten met gemetastaseerd of inoperabel melanoom, NSCLC, of carcinoom die doses kregen in het bereik van 1 tot 10 mg/kg elke 2 of 3 weken.

Absorptie

Pembrolizumab wordt intraveneus toegediend en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Consistent met een beperkte extravasculaire distributie is het distributievolume van pembrolizumab in de steady state klein (~7,5 l; CV: 20 %). Zoals verwacht voor een antilichaam geldt dat pembrolizumab niet op een specifieke manier bindt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Pembrolizumab wordt gekataboliseerd via niet-specifieke routes; het metabolisme draagt niet bij aan de klaring ervan.

Eliminatie

De systemische klaring van pembrolizumab is ~0,2 l/dag (CV: 37 %) en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ~25 dagen (CV: 38 %).

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan pembrolizumab uitgedrukt als de piekconcentratie (C_{max}) of het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nam evenredig aan de dosis toe binnen het dosisbereik voor werkzaamheid. Bij herhaalde dosering bleek de klaring van pembrolizumab onafhankelijk te zijn van tijd en de systemische accumulatie was ongeveer 2,1 maal zo hoog bij toediening elke 3 weken. Bijna-steady-state-concentraties van pembrolizumab werden bereikt bij 18 weken; de mediane steady-state-dalconcentraties (C_{min}) bij 18 weken waren ongeveer 21 microgram/ml bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 28 microgram/ml bij een dosis van 200 mg elke 3 weken. Het mediane oppervlak onder de concentratie-tijdcurve bij steady-state gedurende 3 weken ($AUC_{0-3\text{weken}}$) was 658 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 876 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ bij een dosis van 200 mg elke 3 weken.

Na toediening van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met cHL was de waargenomen mediane C_{min} bij steady-state tot 40 % hoger dan die bij andere tumortypes die behandeld werden met dezelfde dosering; het bereik van dalconcentraties is echter vergelijkbaar. Er zijn geen noemenswaardige verschillen in mediane C_{max} tussen cHL en andere tumortypes. Op basis van beschikbare veiligheidsgegevens bij cHL en andere tumortypes zijn deze verschillen klinisch niet van belang.

Speciale populaties

De effecten van verschillende covarianten op de farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden beoordeeld in populatiefarmacokinetische analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch belangrijk effect op de klaring van pembrolizumab: leeftijd (bereik 15-94 jaar), geslacht, ras, lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis, lichte leverfunctiestoornis en tumorbelasting. De relatie tussen lichaamsgewicht en klaring ondersteunt het gebruik van ofwel een vaste dosis ofwel een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering om een adequate en vergelijkbare controle op blootstelling te bewerkstelligen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (zoals gedefinieerd met gebruikmaking van de criteria van leverdisfunctie zoals opgesteld door het US National Cancer Institute) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met lichte leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van pembrolizumab werd beoordeeld in een 1 maand en een 6 maanden durend toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij cynomolgusapen die intraveneuze doses toegediend kregen van 6, 40 of 200 mg/kg eenmaal per week in het 1 maand durende onderzoek en eenmaal per twee weken in het 6 maanden durende onderzoek, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 4 maanden. Er werden geen bevindingen van toxicologische betekenis waargenomen en het *no observed adverse effect level* (NOAEL) in beide onderzoeken was ≥ 200 mg/kg, hetgeen 19 maal de blootstelling bij de mens is bij de hoogste klinisch geteste dosis (10 mg/kg).

Reproductieonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd met pembrolizumab. De PD-1/ PD-L1-route wordt verondersteld betrokken te zijn bij het handhaven van immuuntolerantie tegenover de foetus gedurende de hele zwangerschap. In zwangerschapsmodellen bij muizen is aangetoond dat blokkade van PD-L1-signalering de verdraagbaarheid voor de foetus verstoort en leidt tot een toename van verlies van de foetus.

Er zijn geen fertiliteitsonderzoeken bij dieren met pembrolizumab uitgevoerd. In een 1 maand en 6 maanden durend toxicologisch onderzoek met herhaalde doses bij apen waren er geen noemenswaardige effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen; veel dieren in deze onderzoeken waren echter niet geslachtsrijp.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar.

Na reconstitutie

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde of verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze totale bewaartijd van 24 uur, na reconstitutie, mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten.

Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de IV-zakken op kamertemperatuur komen alvorens toe te dienen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen flacon van 15 ml met een grijze broombutyl stop en een aluminium sluiting met een avocadokleurige flip-off dop, die 50 mg pembrolizumab bevat.

Elk doosje bevat één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en toediening

- Voorafgaand aan reconstitutie kan de flacon met gelyofiliseerd poeder buiten de koelkast blijven (temperatuur niet hoger dan 25 °C) gedurende maximaal 24 uur.
- Voeg aseptisch 2,3 ml water voor injectie toe om een oplossing KEYTRUDA van 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) te verkrijgen. Elke flacon bevat een overmaat van 10 mg (0,4 ml) om de opbrengst van 50 mg KEYTRUDA per flacon te waarborgen. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 25 mg pembrolizumab.
- Voeg het water langs de wanden van de flacon toe en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder om schuimvorming te voorkomen.
- Zwenk de flacon langzaam heen en weer om het oplossen van het gelyofiliseerde poeder mogelijk te maken. Wacht 5 minuten om de belletjes te laten wegtrekken. De flacon niet schudden.
- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat zij worden toegediend. Gereconstitueerde KEYTRUDA is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Trek de vereiste hoeveelheid tot 2 ml (50 mg) KEYTRUDA op en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of glucose 50 mg/ml (5 %) om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 10 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren.
- Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde of verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze totale bewaartijd van 24 uur, na reconstitutie, mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de infuuszakken op kamertemperatuur komen voor toediening. Dien de infusieoplossing intraveneus toe gedurende 30 minuten met gebruikmaking van een steriel, niet-pyrogeen in-line of add-on filter van 0,2 tot 5 µm met een lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde infusielijn.
- KEYTRUDA is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing die in de flacon is achtergebleven weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1024/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEYTRUDA 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pembrolizumab.

Elke ml concentraat bevat 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal *anti-programmed cell death-1* (PD-1) antilichaam (IgG4/kappa isotype met een stabiliserende sequentieverandering in het Fc-fragment) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 5,2 – 5,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een *tumour proportion score* (TPS) ≥ 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS ≥ 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald of die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gefaald.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van ervaren specialisten op het gebied van kankerbehandeling.

Testen op PD-L1 bij patiënten met NSCLC

Patiënten met NSCLC moeten worden geselecteerd voor behandeling op basis van aanwezigheid van PD-L1-tumorexpressie bevestigd door middel van een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

KEYTRUDA moet elke 3 weken gedurende 30 minuten intraveneus toegediend worden.

De aanbevolen dosis van KEYTRUDA is:

- 200 mg voor NSCLC dat niet eerder behandeld is met chemotherapie, cHL of voor urotheelcarcinoom.
- 2 mg/kg voor NSCLC dat eerder is behandeld met chemotherapie of voor melanoom.

Patiënten dienen met KEYTRUDA te worden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. Atypische responsen (d.w.z. een initiële voorbijgaande toename van de tumorgrootte of kleine nieuwe laesies in de eerste paar maanden, gevolgd door kleiner worden van de tumor) zijn waargenomen. Het wordt aanbevolen de behandeling voor klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie voort te zetten tot ziekteprogressie is bevestigd.

Uitstel of stopzetting van de dosis (zie ook rubriek 4.4)

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen voor behandeling met KEYTRUDA

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van behandeling
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1 *
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Stop permanent
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1 *
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Nefritis	Graad 2 met creatinine > 1,5 tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1 *
	Graad ≥ 3 met creatinine > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Stop permanent

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van behandeling
Endocrinopathieën	Symptomatische hypofysitis Type 1 diabetes geassocieerd met graad > 3 hyperglykemie (glucose > 250 mg/dl of > 13,9 mmol/l) of geassocieerd met ketoacidose Hyperthyreoïdie graad \geq 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1* Voor patiënten met graad 3 of graad 4 endocrinopathie die verbeterden naar graad 2 of lager en onder controle zijn met hormoonsubstitutie kan, indien geïndiceerd, voortzetting van pembrolizumab overwogen worden na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. Anders moet de behandeling gestopt worden. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hepatitis	Graad 2 met aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 tot 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 maal ULN	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad \geq 3 met ASAT of ALAT > 5 maal ULN of totaal bilirubine > 3 maal ULN	Stop permanent
	In geval van levermetastasen met als uitgangswaarde een graad 2 verhoging van ASAT of ALAT, hepatitis met ASAT- of ALAT-stijging van \geq 50 % en die \geq 1 week aanhoudt	Stop permanent
Huidreacties	Graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of vermoedelijke toxische epidermale necrolyse (TEN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of bevestigd SJS of bevestigde TEN	Stop permanent
Overige immuungerelateerde bijwerkingen	Gebaseerd op ernst en type reactie (graad 2 of graad 3)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 myocarditis	Stop permanent
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Infusiegerelateerde bijwerkingen	Graad 3 of 4	Stop permanent

NB: toxiciteitsgraden zijn overeenkomstig de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v.4).

* Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1, of als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag, moet KEYTRUDA permanent worden gestopt.

De veiligheid van het opnieuw starten van behandeling met pembrolizumab bij patiënten die eerder immuungerelateerde myocarditis hebben ervaren is niet bekend.

KEYTRUDA moet permanent worden gestopt bij graad 4 of terugkerende graad 3 bijwerkingen, tenzij anders gespecificeerd in tabel 1.

Alleen bij patiënten met cHL moet KEYTRUDA bij graad 4 hematologische toxiciteit worden onderbroken tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1.

Aan patiënten behandeld met KEYTRUDA moet een Patiëntenwaarschuwingskaart gegeven worden en zij moeten worden geïnformeerd over de risico's van KEYTRUDA (zie ook de bijsluiter).

Speciale populaties

Ouderen

In het algemeen werden er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid gemeld tussen oudere patiënten (65 jaar en ouder) en jongere patiënten (jonger dan 65 jaar). In deze populatie is geen dosisaanpassing nodig.

Gegevens van patiënten van 65 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te trekken over de cHL-populatie (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oogmelanoom

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij patiënten met oogmelanoom (zie rubriek 5.1).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2

Patiënten met *ECOG performance status score ≥ 2* werden uitgesloten van de klinische studies voor melanoom, NSCLC en cHL (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

KEYTRUDA moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. KEYTRUDA moet niet worden toegediend via een intraveneuze directe injectie of bolusinjectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beoordeling van PD-L1-status

Wanneer de PD-L1-status van een tumor wordt beoordeeld, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te minimaliseren.

Immuungerelateerde bijwerkingen

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Immuungerelateerde bijwerkingen zijn ook voorgekomen na de laatste dosis van pembrolizumab. Immuungerelateerde bijwerkingen die invloed hebben op meerdere lichaamssystemen kunnen gelijktijdig voorkomen.

Bij vermoede immuungerelateerde bijwerkingen moet gezorgd worden voor een adequate beoordeling ter bevestiging van de etiologie of andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroiden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroiden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op beperkte gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet met corticosteroiden onder controle konden worden gebracht, kan de toevoeging van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen.

Pembrolizumab mag worden hervat binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA als de bijwerking op graad ≤ 1 blijft en de corticosteroiddosis verminderd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis, waaronder gevallen met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten op tekenen en symptomen van pneumonitis worden gecontroleerd. Een vermoeden van pneumonitis moet worden bevestigd met radiologische beeldvorming en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten toegediend worden bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en permanent gestopt worden bij graad 3, graad 4 of terugkerende graad 2 pneumonitis (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Colitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van colitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten worden toegediend bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis (zie rubriek 4.2). Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op veranderingen in de leverfunctie (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling) en symptomen van hepatitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten toegediend worden (startdosis 0,5-1 mg/kg/dag [voor graad 2 voorvallen] en 1-2 mg/kg/dag [voor graad 3 voorvallen of hoger] prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, op basis van de ernst van leverenzymstijgingen, moet pembrolizumab onderbroken of permanent gestopt worden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde nefritis

Nefritis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en andere oorzaken van een nierfunctiestoornis moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten toegediend worden voor graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, gebaseerd op de ernst van de creatinineverhogingen, moet pembrolizumab onderbroken worden bij graad 2 en permanent gestopt bij graad 3 of graad 4 nefritis (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypofysitis, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij behandeling met pembrolizumab.

Langdurige hormoonsubstitutie therapie kan noodzakelijk zijn in geval van immuungerelateerde endocrinopathieën.

Hypofysitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis (waaronder hypopituitarisme en secundaire bijnierinsufficiëntie) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten toegediend worden voor behandeling van secundaire bijnierinsufficiëntie en andere hormoonsubstitutie zoals klinisch aangewezen, en pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden voor symptomatische hypofysitis totdat de gebeurtenis met hormoonsubstitutie onder controle is. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden (zie rubriek 4.2). De hypofysefunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Bij patiënten die pembrolizumab kregen is diabetes mellitus type I, waaronder diabetische ketoacidose, gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes. Insuline moet worden toegediend voor diabetes type I en pembrolizumab moet worden onderbroken in geval van graad 3 hyperglykemie tot metabole controle is bereikt (zie rubriek 4.2).

Schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden; daarom moeten de patiënten worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling) en klinische tekenen en symptomen van schildklierandoeningen. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutie therapie zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroïden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch onder controle worden gehouden. Pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden bij graad 3 of hoger totdat hyperthyreoïdie graad 1 of lager is bereikt. Voortzetting van pembrolizumab kan worden overwogen voor patiënten met graad 3 of graad 4 hyperthyreoïdie die verbeterde naar graad 2 of lager na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Schildklierfunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid

Ernstige immuungerelateerde huidreacties zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermoedelijke ernstige huidreacties en overige oorzaken moeten worden uitgesloten. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken of permanent gestopt worden en moeten corticosteroiden worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Gevalen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder enkele met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen (zie rubriek 4.8). Bij verschijnselen of symptomen van SJS of TEN moet pembrolizumab worden onderbroken en moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor onderzoek en behandeling. Indien SJS of TEN wordt bevestigd moet pembrolizumab permanent worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van pembrolizumab wordt overwogen bij een patiënt die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking op de huid heeft ervaren bij eerdere behandeling met andere immuunstimulerende anti-kanker-middelen.

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende additionele klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen: uveïtis, artritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie en partiële insulten bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchymweefsel (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroiden toegediend worden.

Pembrolizumab mag worden herstart binnen 12 weken na de laatste dosis van KEYTRUDA als de bijwerkingen \leq graad 1 blijven en de corticosteroid dosis verlaagd is tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde bijwerking (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Afstoting van een orgaantransplantaat is gerapporteerd in de post-marketingsetting bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met pembrolizumab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met pembrolizumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die pembrolizumab kregen zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld, waaronder overgevoeligheid en anafylaxie (zie rubriek 4.8). Staak de infusie bij ernstige infusiereacties en stop permanent met pembrolizumab (zie rubriek 4.2). Patiënten met een lichte of matig ernstige infusiereactie kunnen pembrolizumab onder nauwgezette controle blijven krijgen; premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen.

Ziekte-specifieke voorzorgsmaatregelen

Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek hodgkinlymfoom

Gevalen van graft-versus-host-ziekte (GVHD) en hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) zijn waargenomen bij patiënten die een allogene HSCT ondergaan na voorafgaande blootstelling aan pembrolizumab. Totdat nadere gegevens beschikbaar komen, moeten de potentiële voordelen van HSCT en het mogelijk verhoogde risico op transplantatiegerelateerde complicaties per geval zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan

Artsen moeten rekening houden met een vertraging in het ontstaan van het effect van pembrolizumab voor het starten van de behandeling bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte. Bij urotheelkanker werd een hoger aantal sterfgevallen binnen 2 maanden waargenomen bij pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie (zie rubriek 5.1). Factoren geassocieerd met vroegtijdig overlijden waren snelle progressieve ziekte tijdens eerdere platinumtherapie en levermetastasen.

Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatine

De baseline en prognostische ziektekenmerken van de studiepopulatie van KEYNOTE-052 omvatten een deel van patiënten die in aanmerking kwamen voor een carboplatinecombinatie of monochemotherapie bij wie het voordeel nog niet in een vergelijkende studie is onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid bij fragielere patiënten (bijv. ECOG performance status 3) die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Bij ontbreken van deze gegevens moet pembrolizumab in deze populatie met voorzichtigheid gebruikt worden na het zorgvuldig overwegen van de potentiële risico/baten-verhouding op individuele basis.

Patiënten uitgesloten van klinische studies

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische studies: actieve CZS metastasen, ECOG PS ≥ 2 (behalve voor urotheelcarcinoom), hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie, actieve systemische auto-immuunziekte, interstitiële longziekte, eerdere pneumonitis waarbij behandeling met systemische corticosteroiden nodig is geweest, een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monokonaal antilichaam, patiënten op een immunosuppressieve therapie en met een voorgeschiedenis van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit die meer dan 12 weken corticosteroidbehandeling vereiste (meer dan 10 mg/dag prednison of equivalent). Patiënten met actieve infecties werden uitgesloten van klinische studies en moesten hun infectie laten behandelen voordat zij pembrolizumab kregen. Patiënten die tijdens de behandeling met pembrolizumab actieve infecties kregen, werden behandeld met gepaste medische therapie. Patiënten met klinisch significante nier- (creatinine $> 1,5$ maal ULN) of lever- (bilirubine $> 1,5$ maal ULN, ALAT, ASAT $> 2,5$ maal ULN in de afwezigheid van levermetastasen) afwijkingen bij baseline werden uitgesloten van klinische studies, waardoor er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met ernstige nier- en matig ernstige tot ernstige leverafwijkingen.

Klinische gegevens voor het gebruik van pembrolizumab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT om andere redenen dan gefaalde salvage-chemotherapie, zijn beperkt bij patiënten met recidief of refractair klassiek Hodgkinlymfoom (zie rubriek 5.1).

Na een zorgvuldige afweging van het mogelijk hogere risico mag pembrolizumab bij deze patiënten worden gebruikt met de juiste medische behandeling.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Alle voorschrijvers van KEYTRUDA moeten bekend zijn met de 'Informatie voor de Artsen en de richtlijnen voor de behandeling'. De voorschrijver moet de risico's van de KEYTRUDA-behandeling met de patiënt bespreken. De patiënt zal bij elk voorschrift de Patiëntenwaarschuwingskaart meekrijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met pembrolizumab geen formele farmacokinetische geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd. Omdat pembrolizumab via katabolisme uit de circulatie wordt geklaard, worden geen metabole geneesmiddelinteracties verwacht.

Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van pembrolizumab moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de

farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van pembrolizumab. Systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten met pembrolizumab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met pembrolizumab en gedurende ten minste vier maanden na de laatste dosis pembrolizumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pembrolizumab bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoek bij dieren is niet uitgevoerd met pembrolizumab. Het is echter gebleken dat blokkade van PD-L1-signalering in zwangerschapsmodellen bij muizen de verdraagbaarheid voor de foetus verstoort en leidt tot een toename van verlies van de foetus (zie rubriek 5.3). Deze resultaten duiden op een mogelijk risico, gebaseerd op het werkingsmechanisme, dat toediening van pembrolizumab tijdens de zwangerschap schade zou kunnen toebrengen aan de foetus, waaronder verhoogde percentages abortus of doodgeboorte. Van humaan immunoglobuline G4 (IgG4) is bekend dat het de placentabarière passeert; daarom kan pembrolizumab, een IgG4, worden overgedragen van de moeder op de zich ontwikkelende foetus. Pembrolizumab mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pembrolizumab vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pembrolizumab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat het bekend is dat antilichamen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pembrolizumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met pembrolizumab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van pembrolizumab op de vruchtbaarheid. Er waren geen noemenswaardige effecten in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij apen op basis van toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses na 1 maand en 6 maanden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pembrolizumab kan een lichte invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld na toediening van pembrolizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

De veiligheid van pembrolizumab is onderzocht in klinische studies bij 3830 patiënten met gevorderd melanoom, NSCLC, cHL of urotheelcarcinoom in vier verschillende doses (2 mg/kg elke 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken). Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest voorkomende bijwerkingen (> 10 %) met pembrolizumab vermoeidheid (21 %), pruritus (16 %), huiduitslag (13 %), diarree (12 %) en misselijkheid (10 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen had een ernst van graad 1 of 2. De ernstigste bijwerkingen waren immuungerelateerde

bijwerkingen en ernstige infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen in klinische studies en gemeld bij gebruik van pembrolizumab na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 2. Deze bijwerkingen worden naar systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie
Soms	neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, eosinofilie
Zelden	immuuntrombocytopenische purpura, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	infusiegerelateerde reactie ^a
Zelden	sarcoïdose
Niet bekend	afstoting van een orgaantransplantaat
Endocriene aandoeningen	
Vaak	hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie ^b
Soms	hypofysitis ^c , bijnierinsufficiëntie, thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	verminderde eetlust
Soms	diabetes mellitus type 1 ^d , hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
Psychische stoornissen	
Soms	insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie
Soms	epilepsie, lethargie, perifere neuropathie
Zelden	syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom
Oogaandoeningen	
Soms	uveïtis ^e , droog oog
Hartaandoeningen	
Soms	myocarditis
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	pneumonitis ^f , dyspneu, hoest
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid
Vaak	colitis ^g , braken, buikpijn ^h , obstipatie, droge mond
Soms	pancreatitis ⁱ
Zelden	dunnedarmperforatie
Lever- en galaandoeningen	
Soms	hepatitis ^j

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	huiduitslag ^k , pruritus ^l
Vaak	ernstige huidreacties ^m , vitiligo ⁿ , droge huid, erytheem
Soms	lichenoïde keratose ^o , psoriasis, alopecia, dermatitis, acneïforme dermatitis, eczeem, haarkleurveranderingen, papels
Zelden	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema nodosum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	artralgie, myositis ^p , musculoskeletale pijn ^q , artritis ^r , pijn in extremiteit
Soms	tenosynovitis ^s
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	nefritis ^t
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie, oedeem ^u , pyrexie, influenza-achtige ziekte, rillingen
Onderzoeken	
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine
Soms	verhoogd bloedbilirubine, verhoogd amylase, hypercalciëmie

De volgende termen zijn een groep van verwante voorvallen die een medische aandoening beschrijven in plaats van één enkele gebeurtenis.

- a. infusiegerelateerde reacties (geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, overgevoeligheid en cytokinevrijgavesyndroom)
- b. hypothyreoïdie (myxoedeem)
- c. hypofysitis (hypopituitarisme)
- d. diabetes mellitus type 1 (diabetische ketoacidose)
- e. uveïtis (iritis en iridocyclitis)
- f. pneumonitis (interstitiële longziekte)
- g. colitis (microscopische colitis en enterocolitis)
- h. buikpijn (abdominaal ongemak, buikpijn onder in de buik en bovenbuikpijn)
- i. pancreatitis (auto-immuunpancreatitis en pancreatitis acuut)
- j. hepatitis (auto-immuunhepatitis en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel)
- k. huiduitslag (erythematuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, rash maculo-papulair, papulaire, pruritische en vesiculaire rash en genitale uitslag)
- l. pruritus (urticaria, urticaria papels, gegeneraliseerde pruritus en genitale pruritus)
- m. ernstige huidreacties (exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, pemfigoïde en graad ≥ 3 van het volgende: pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde rash en rash maculo-papulair, dermatitis psoriasiformis, gegeneraliseerde pruritus)
- n. vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- o. lichenoid keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- p. myositis (myalgie, myopathie, polymyalgia rheumatica en rbdomyolyse)
- q. musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstprijn entorticollis)
- r. artritis (gewrichtszwelling, polyartritis en vochtophoping in gewricht)
- s. tenosynovitis (tendinitis, synovitis en peespijn)
- t. nefritis (auto-immuunnefritis, tubulo-interstitiële nefritis en nierfalen of acuut nierfalen met tekenen van nefritis, nefrotisch syndroom)
- u. oedeem (perifeer oedeem, gegeneraliseerd oedeem, vochttopstapeling, vochtretentie, ooglidoedeem en lipoedeem, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem en periorbitaal oedeem)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor de volgende immuungerelateerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die pembrolizumab kregen in drie verschillende doses (2 mg/kg elke 3 weken of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken) in klinische studies (zie rubriek 5.1). De richtlijnen voor het behandelen van deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis kwam voor bij 139 (3,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 56 (1,5 %), 38 (1,0 %), 9 (0,2 %) en 5 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,7 maanden (variërend van 2 dagen tot 21,3 maanden). De mediane duur was 2,1 maanden (variërend van 1 dag tot 17,2+ maanden). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 60 (1,6 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 81 patiënten, 1 met restverschijnselen.

Immuungerelateerde colitis

Colitis kwam voor bij 71 (1,9 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 15 (0,4 %), 44 (1,1 %) en 3 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,6 maanden (variërend van 7 dagen tot 16,2 maanden). De mediane duur was 1,3 maanden (variërend van 1 dag tot 8,7+ maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 18 (0,5 %) patiënten. De colitis verdween bij 61 patiënten.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis kwam voor bij 23 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 4 (0,1 %), 16 (0,4 %) en 2 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hepatitis was 1,3 maanden (variërend van 8 dagen tot 21,4 maanden). De mediane duur was 1,5 maanden (variërend van 8 dagen tot 20,9+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 7 (0,2 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 19 patiënten.

Immuungerelateerde nefritis

Nefritis kwam voor bij 15 (0,4 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 3 (0,1 %), 10 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van nefritis was 4,9 maanden (variërend van 12 dagen tot 12,8 maanden). De mediane duur was 1,8 maanden (variërend van 10 dagen tot 10,5+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 7 (0,2 %) patiënten. De nefritis verdween bij 9 patiënten.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypofysitis kwam voor bij 21 (0,5 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 6 (0,2 %), 12 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 3,7 maanden (variërend van 1 dag tot 17,7 maanden). De mediane duur was 3,3 maanden (variërend van 4 dagen tot 12,7+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 6 (0,2 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 10 patiënten, 2 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 135 (3,5 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 32 (0,8 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hyperthyreoïdie was 1,4 maanden (variërend van 1 dag tot 21,9 maanden). De mediane duur was 2,1 maanden (variërend van 10 dagen tot 15,5+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetten van pembrolizumab bij 2 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 104 (77 %) patiënten, 1 met restverschijnselen.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 345 (9,0 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 251 (6,6 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypothyreoïdie was 3,5 maanden (variërend van 1 dag tot 18,9 maanden). De mediane duur werd niet behaald (variërend van 2 dagen tot 29,9+ maanden). Een patiënt (< 0,1 %) stopte met pembrolizumab vanwege hypothyreoïdie. De hypothyreoïdie verdween bij 81 (23 %) patiënten, 6 met restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=241) was de incidentie van hypothyreoïdie 14,1 % (alle gradaties) met 0,4 % met graad 3.

Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid

Ernstige immuungerelateerde huidreacties kwamen voor bij 63 (1,6 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 4 (0,1 %) en 52 (1,4 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De

mediane tijd tot het ontstaan van ernstige huidreacties was 2,5 maanden (variërend van 4 dagen tot 21,5 maanden). De mediane duur was 2,0 maanden (variërend van 3 dagen tot 17,8+ maanden). Ernstige huidreacties hebben tot stopzetting van pembrolizumab geleid bij 6 (0,2 %) patiënten. Ernstige huidreacties verdwenen bij 41 patiënten.

Zeldzame gevallen van SJS en TEN, waarvan enkele met fatale afloop, zijn waargenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Complicaties van allogene HSCT bij klassiek hodgkinlymfoom

Van de 23 patiënten met cHL die na behandeling met pembrolizumab verder gingen met allogene HSCT, ontwikkelden 6 patiënten (26 %) GVHD, waaronder één geval met fatale afloop, en ontwikkelden 2 patiënten (9 %) ernstige hepatische VOD na *reduced-intensity conditioning*, waaronder één geval met fatale afloop. De 23 patiënten hadden een mediane follow-up van 5,1 maanden (bereik: 0-26,2 maanden) volgend op allogene HSCT.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg elke drie weken, 200 mg elke drie weken, of 10 mg/kg elke twee of drie weken, testten 36 (1,8 %) van de 2034 evalueerbare patiënten positief op therapiegebonden antilichamen tegen pembrolizumab, waarvan 9 (0,4 %) patiënten neutraliserende antilichamen tegen pembrolizumab hadden. Er was geen bewijs voor een gewijzigde farmacokinetiek of gewijzigd veiligheidsprofiel bij ontwikkeling van anti-pembrolizumab-bindende of neutraliserende antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met pembrolizumab.

Bij overdosering moeten patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen
ATC-code: L01XC18

Werkingsmechanisme

KEYTRUDA is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan de *programmed cell death-1* (PD-1) receptor en blokkeert de interactie hiervan met de PD-L1 en PD-L2 liganden. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit waarvan is aangetoond dat het betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen. KEYTRUDA versterkt de T-cel responsen, inclusief de antitumorresponsen, door blokkade van de PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2, die door antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht en mogelijk ook door tumorcellen en andere cellen tot expressie worden gebracht in de tumor micro-omgeving.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dosering voor patiënten met melanoom en eerder behandelde NSCLC

In klinische onderzoeken waarin doses pembrolizumab van 2 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke

3 weken en 10 mg/kg elke 2 weken werden vergeleken bij melanoompatiënten of patiënten met NSCLC die eerder behandeld waren, waren de werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar. De aanbevolen dosis is 2 mg/kg elke 3 weken.

Melanoom

KEYNOTE-006: Gecontroleerd onderzoek bij patiënten met melanoom die niet eerder behandeld zijn met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-006, een multicenter, gecontroleerd fase III-onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar pembrolizumab in een dosering van 10 mg/kg elke 2 (n=279) of 3 weken (n=277) of naar ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken (n=278). Patiënten met BRAF V600E-mutant melanoom hoefden vooraf geen BRAF-remmertherapie te hebben ontvangen.

De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie mochten de behandeling voortzetten tot ziekteprogressie werd bevestigd. Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd bij 12 weken, daarna om de 6 weken tot en met week 48, gevolgd door elke 12 weken daarna.

Van de 834 patiënten was 60 % man, 44 % was ≥ 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend van 18 tot 89]) en 98 % was blank. 65 % van de patiënten had M1c-stadium, 9 % had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, 66 % had geen eerdere behandeling ondergaan en 34 % één eerdere behandeling. 31 % had een ECOG performance status van 1, 69 % had een ECOG performance status van 0 en 32 % had verhoogd LDH. BRAF-mutaties werden gemeld bij 302 (36 %) patiënten. Onder de patiënten met BRAF-gemuteerde tumoren waren 139 (46 %) patiënten eerder behandeld met een BRAF-remmer.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (*progression free survival* [PFS]) zoals beoordeeld door *Integrated Radiology and Oncology Assessment* [IRO] met behulp van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST] versie 1.1) en totale overleving (*overall survival* [OS]). De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) en responsduur. Tabel 3 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse uitgevoerd na minimaal 21 maanden follow-up bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS op basis van de eindanalyse staan in figuur 1 en 2.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-006*

Eindpunt	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=279	Ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken n=278
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (24; NB)	Niet bereikt (22; NB)	16 (14; 22)
PFS			
Aantal patiënten (%) met voorval	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Beste algehele respons			
ORR % (95 %-BI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Complete respons %	13 %	12 %	5 %
Partiële respons %	23 %	25 %	8 %
Responsduur[‡]			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (2,0; 22,8+)	Niet bereikt (1,8; 22,8+)	Niet bereikt (1,1+; 23,8+)
% aanhoudend bij 18 maanden	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional-hazard model

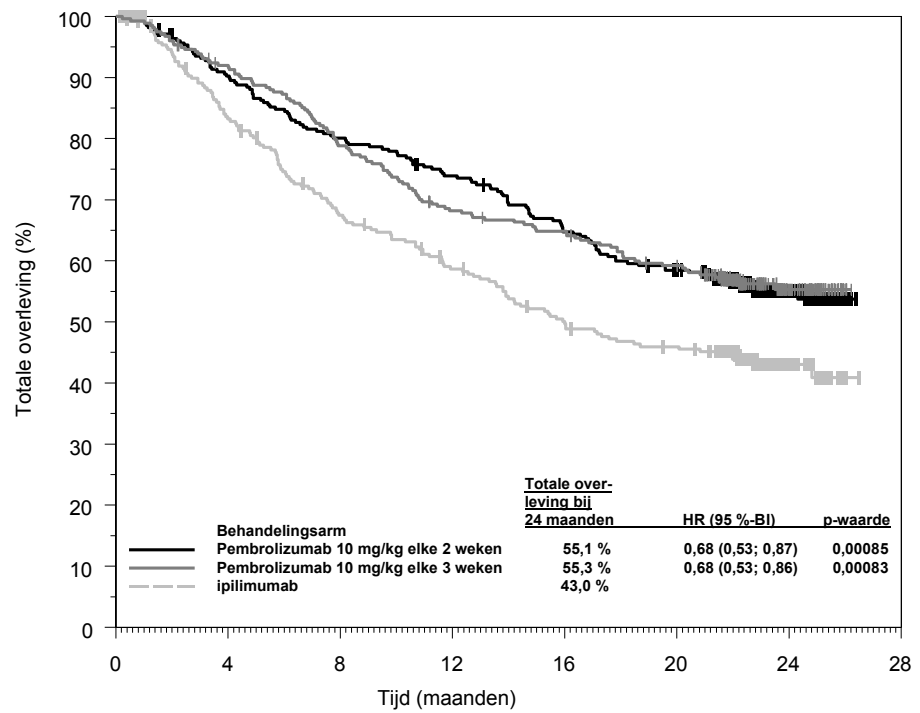
[†] Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

[‡] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons

[§] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

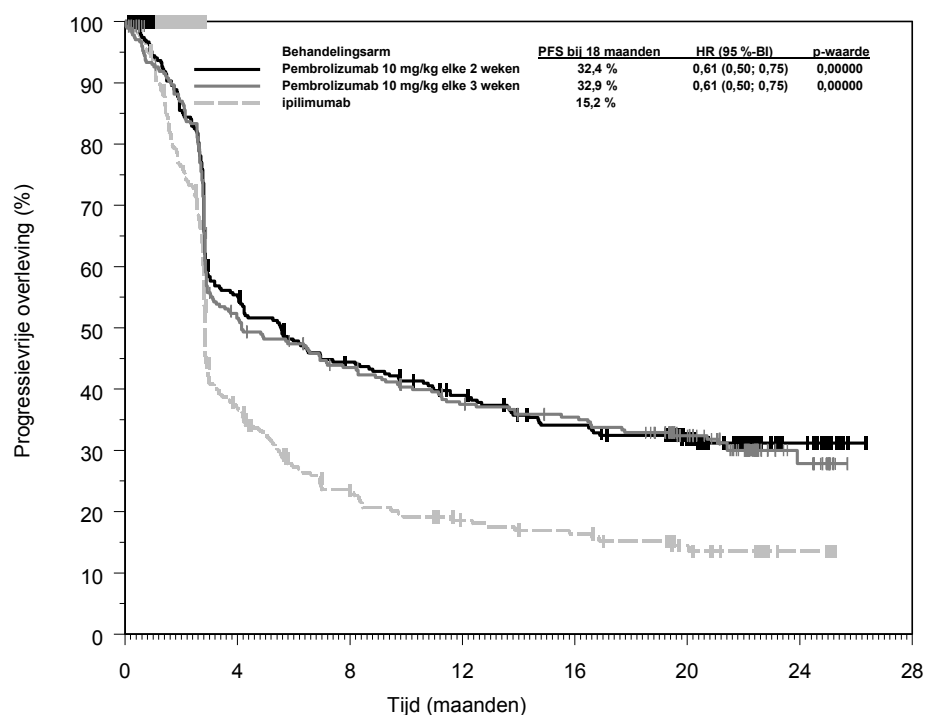
NB = niet beschikbaar

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)							
	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: gecontroleerd onderzoek bij patiënten met melanoom die eerder behandeld zijn met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-002, een gecontroleerd, multicenter onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die eerder behandeld waren met ipilimumab en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar behandeling met pembrolizumab in een dosering van 2 (n=180) of 10 mg/kg (n=181) elke 3 weken of chemotherapie (n=179; waaronder dacarbazine, temozolomide, carboplatine, paclitaxel, of carboplatine + paclitaxel). Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of diegenen die immunosuppressiva kregen; verdere exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende, immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit waarvoor behandeling met corticosteroiden vereist was (meer dan 10 mg/dag prednison of een equivalente dosis) langer dan 12 weken; nog aanwezige bijwerkingen van \geq graad 2 van eerdere behandeling met ipilimumab; eerdere ernstige overgevoeligheid voor andere monoklonale antilichamen; een voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte; hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie en ECOG performance status \geq 2.

De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd bij 12 weken, daarna om de 6 weken tot en met week 48, gevolgd door elke 12 weken daarna. Patiënten op chemotherapie die onafhankelijk geverifieerde ziekteprogressie hadden na de eerste geplande evaluatie van de ziekte konden overstappen en 2 mg/kg of 10 mg/kg pembrolizumab elke 3 weken toegediend krijgen in een dubbelblinde opzet.

Van de 540 patiënten was 61 % man, 43 % was \geq 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend

van 15 tot 89]) en 98 % was blank. 82 % had M1c-stadium, 73 % had minstens twee en 32 % van de patiënten had drie of meer voorafgaande systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. 45 % had een ECOG performance status van 1, 40 % had verhoogd LDH en 23 % had een BRAF-gemuteerde tumor.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren PFS zoals beoordeeld door IRO met behulp van RECIST versie 1.1 en OS. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 4 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse bij patiënten die al eerder werden behandeld met ipilimumab en de Kaplan-Meier-curve voor PFS staat in figuur 3. Beide pembrolizumab armen waren superieur ten opzichte van chemotherapie voor PFS en er was geen verschil tussen de pembrolizumab doseringen. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de eindanalyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie arm, stapte 55 % over op behandeling met pembrolizumab.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-002

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=181	Chemotherapie n=179
PFS			
Aantal patiënten (%) met voorval	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-waarde [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-waarde [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Beste algehele respons			
ORR % (95 %-BI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Complete respons %	3 %	7 %	0 %
Partiële respons %	19 %	20 %	5 %
Responsduur[§]			
Mediaan in maanden (bereik)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Niet bereikt (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% aanhoudend bij 12 maanden	73 % [¶]	79 % [¶]	0 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional-hazard model

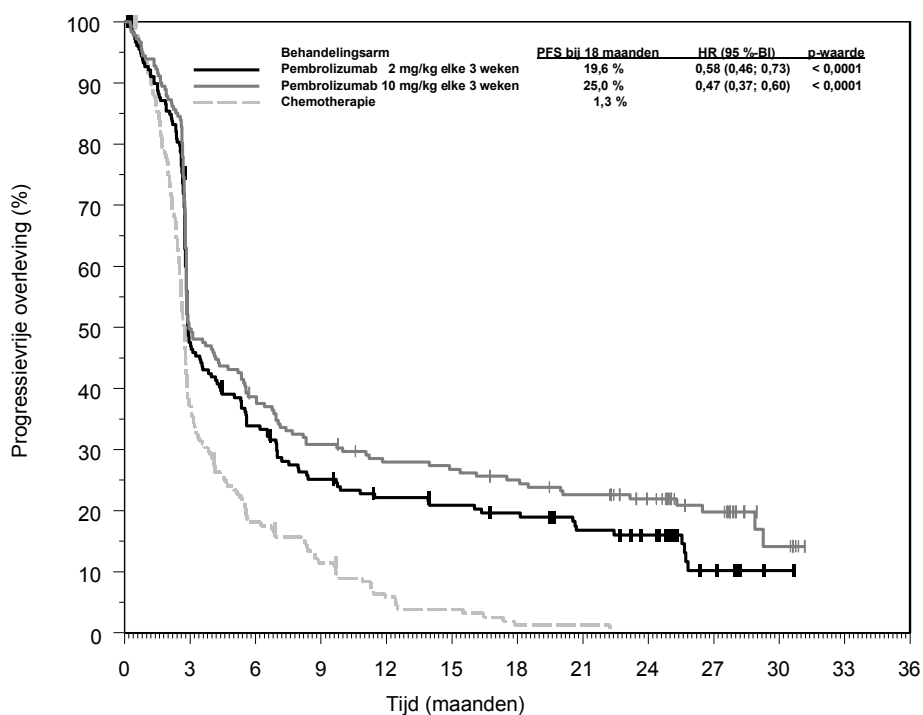
† Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

‡ Niet statistisch significant na aanpassing voor multiplicititeit

§ Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons uit de eindanalyse

¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-002 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	181	69	48	42	30	5	0						
Chemotherapie:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Open label-onderzoek bij patiënten met melanoom al dan niet eerder behandeld met ipilimumab

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in een ongecontroleerd, open-label onderzoek bij patiënten met gevorderd melanoom, KEYNOTE-001. De werkzaamheid werd beoordeeld bij 276 patiënten uit twee gedefinieerde cohorten, één met patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab (en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer) en de andere met patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg elke 3 weken of 10 mg/kg elke 3 weken. De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. De uitsluitingscriteria waren hetzelfde als die in KEYNOTE-002.

Van de 89 patiënten die 2 mg/kg pembrolizumab kregen en die eerder met ipilimumab behandeld waren, was 53 % man, 33 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 59 jaar (variërend van 18 tot 88). Op twee patiënten na waren allen blank. 84 % had M1c-stadium en 8 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 70 % had minimaal twee en 35 % van de patiënten had drie of meer eerdere systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 13 % van de onderzoekspopulatie. Alle patiënten met BRAF-mutant tumoren waren eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Van de 51 patiënten die 2 mg/kg pembrolizumab kregen, die niet eerder met ipilimumab behandeld waren, was 63 % man, 35 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 60 jaar (variërend van 35 tot 80). Op één patiënt na waren allen blank. 63 % had M1c-stadium en 2 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 45 % had geen voorgaande therapieën voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 20 (39 %) patiënten. Bij patiënten met BRAF-mutant tumoren waren 10 (50 %) eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was ORR zoals beoordeeld door onafhankelijke beoordeling met gebruikmaking van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren mate van ziektebeheersing (DCR [*disease control rate*], inclusief complete respons, partiële respons en stabiele ziekte), responsduur, PFS en OS. De tumorrespons werd beoordeeld met tussenpozen van 12 weken. Tabel 5 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten die al dan niet eerder waren behandeld met ipilimumab, die pembrolizumab in de aanbevolen dosering kregen gebaseerd op een minimale follow-up-tijd van 30 maanden voor alle patiënten.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-001

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab n=51
Beste algehele respons* door IRO†		
ORR %, (95 %-BI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Complete respons	7 %	12 %
Partiële respons	19 %	24 %
Ziektebeheersing %‡	48 %	49 %
Responsduur§		
Mediaan in maanden (bereik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% aanhoudend bij 24 maanden¶	75 %	71 %
PFS		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
12 maanden PFS percentage	34 %	38 %
OS		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	18,9 (11; niet beschikbaar)	28,0 (14; niet beschikbaar)
24 maanden OS percentage	44 %	56 %

* Gebaseerd op patiënten zonder meetbare ziekte bij aanvang door onafhankelijke radiologie

† IRO = Geïntegreerde radiologie plus beoordeling door oncoloog met gebruik van RECIST 1.1

‡ Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

§ Gebaseerd op patiënten met een bevestigde respons door onafhankelijke beoordeling, vanaf de datum waarop de respons voor het eerst werd vastgelegd; n=23 voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab; n=18 voor patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab

¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

De resultaten voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab (n = 84) en niet eerder waren behandeld met ipilimumab (n = 52) die elke 3 weken 10 mg/kg pembrolizumab kregen, waren gelijk aan de resultaten die werden gezien bij patiënten die elke 3 weken 2 mg/kg pembrolizumab kregen.

Analyses van subpopulaties

BRAF-mutatiestatus bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-002 van patiënten met wild-type BRAF (n=414; 77 %) of BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=126; 23 %) zoals samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten per BRAF-mutatiestatus in KEYNOTE-002

Eindpunt	Wild-type BRAF		BRAF-mutant met voorafgaande BRAF-behandeling	
	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken (n=136)	Chemotherapie (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken (n=44)	Chemotherapie (n=42)
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-006 van patiënten met wild-type BRAF (n=525; 63 %), BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling (n=163; 20 %) en BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=139; 17 %) zoals samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten per BRAF-mutatiestatus in KEYNOTE-006

Eindpunt	Wild-type BRAF		BRAF-mutant zonder voorafgaande BRAF-behandeling		BRAF-mutant met voorafgaande BRAF-behandeling	
	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab (n=52)
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	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 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

PD-L1-status bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-002 bij patiënten die PD-L1-positief waren (PD-L1 expressie in ≥ 1 % van de tumor en tumor-geassocieerde immuuncellen) versus patiënten die PD-L1-negatief waren. De PD-L1-expressie werd retrospectief getest met behulp van een immunohistochemieonderzoek met het 22C3 anti-PD-L1-antilichaam. Onder de patiënten die evalueerbaar waren voor PD-L1-expressie (79 %), was 69 % (n= 294) PD-L1-positief en 31 % (n= 134) was PD-L1-negatief. Tabel 8 vat de werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie samen.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie in KEYNOTE-002

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie
	PD-L1-positief		PD-L1-negatief	
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd als onderdeel van de eindanalyse van KEYNOTE-006 bij patiënten die PD-L1-positief (n=671; 80 %) waren versus PD-L1-negatief (n=150; 18 %). Onder de patiënten die evalueerbaar waren voor PD-L1-expressie (98 %), was 82 % PD-L1-positief en 18 % was PD-L1-negatief. Tabel 9 vat werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie samen.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie in KEYNOTE-006

Eindpunt	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepoold)	Ipilimumab
	PD-L1-positief		PD-L1-negatief	
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

Oogmelanoom

Bij 20 proefpersonen met oculair melanoom, opgenomen in KEYNOTE-001, werden geen objectieve responsen gemeld; bij zes patiënten werd stabiele ziekte gemeld.

NSCLC

KEYNOTE-024: Gecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde NSCLC-patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-024, een gecontroleerd, multicenter onderzoek naar de behandeling van niet eerder behandeld gemetastaseerd NSCLC. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een *tumour proportion score* (TPS) ≥ 50 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 200 mg elke 3 weken (n=154) of naar een door de onderzoeker uitgekozen platinum-bevattende chemotherapie (n=151; waaronder pemetrexed+carboplatine, pemetrexed+cisplatine, gemcitabine+cisplatine, gemcitabine+carboplatine of paclitaxel+carboplatine. Niet-plaveiselpatiënten konden een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar inzicht van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met EGFR- of ALK-genomische tumor-aberraties; een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was; een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was; of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd. Patiënten die chemotherapie kregen en die onafhankelijk bevestigde ziekteprogressie hadden, konden overstappen en pembrolizumab krijgen.

Onder de 305 patiënten in KEYNOTE-024 waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 65 jaar (54 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 82 % blank, 15 % Aziatisch; en een ECOG performance status van 0 en 1 bij respectievelijk 35 % en 65 %. Ziektekenmerken waren plaveisel (18 %) en

niet-plaveisel (82 %); M1 (99 %); en hersenmetastasen (9 %).

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1). In tabel 10 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=154	Chemotherapie n=151
PFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-waarde [†]	< 0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (6,7; NB)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,60 (0,41; 0,89)	
p-waarde [†]	0,005	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (9,4; NB)
Objectief responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Volledige respons %	4 %	1 %
Gedeeltelijke respons %	41 %	27 %
Responsduur[‡]		
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% met duur ≥ 6 maanden	88 % [§]	59 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het *stratified Cox proportional hazard model*

[†] Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

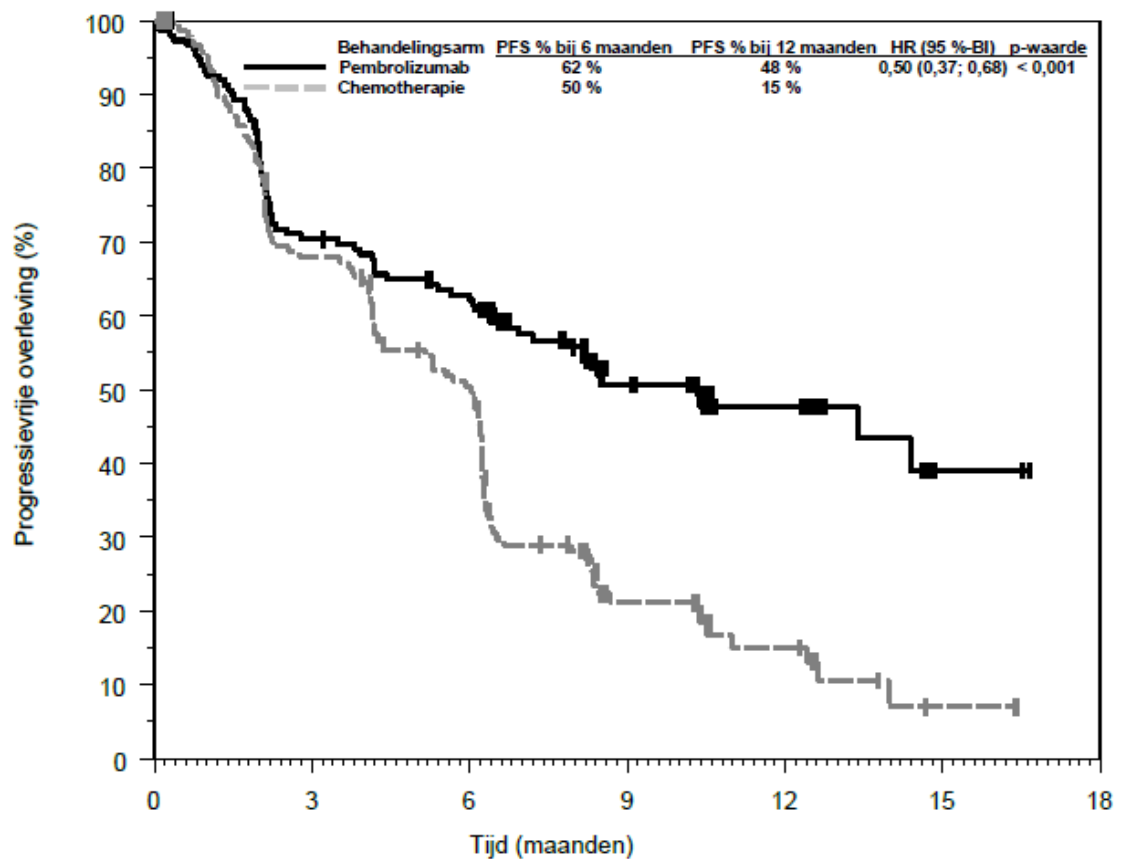
[‡] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

[§] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

[¶] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

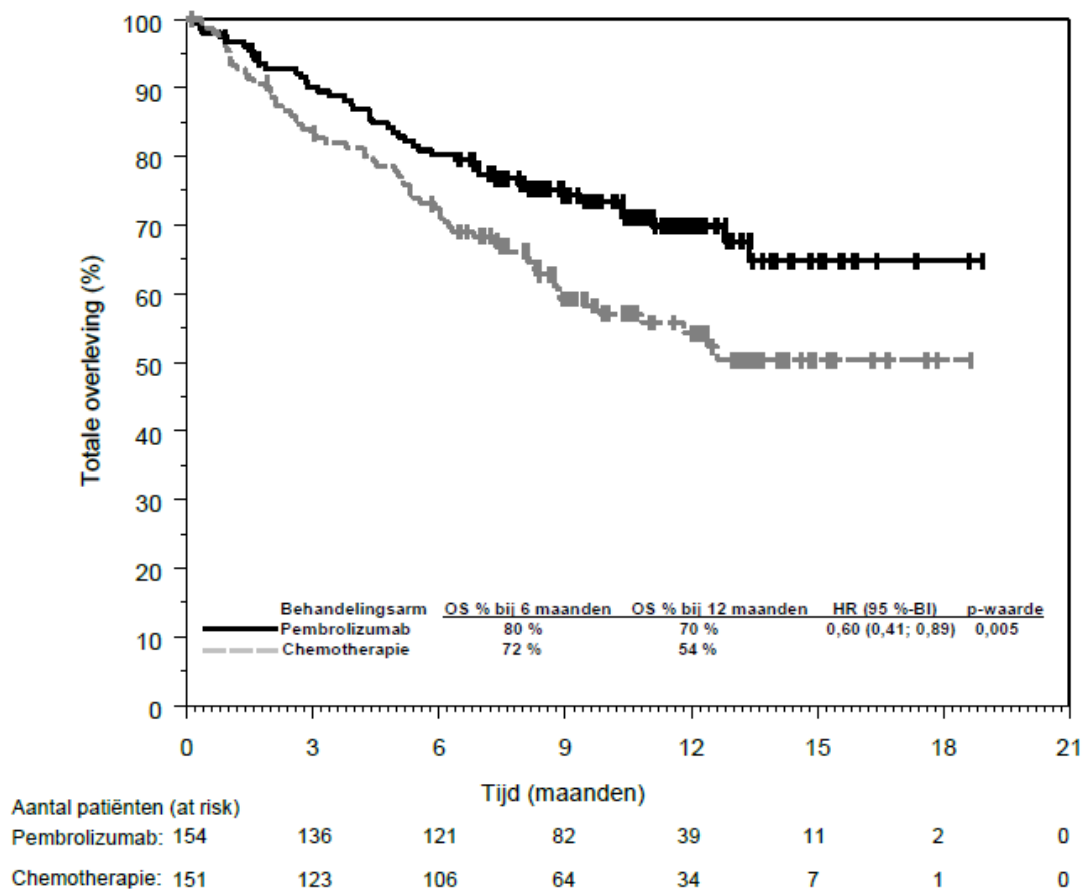
NB = niet beschikbaar

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)						
	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapie:	151	99	70	18	9	1	0

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (intent-to-treat populatie)



In een subgroepanalyse werd een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie waargenomen bij een klein aantal patiënten die nooit gerookt hadden; echter, als gevolg van het kleine aantal patiënten kunnen er geen definitieve conclusies uit deze gegevens worden getrokken.

KEYNOTE-010: Gecontroleerd onderzoek van NSCLC-patiënten eerder behandeld met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-010, een gecontroleerd, multicenter open-label onderzoek naar de behandeling van gevorderd NSCLC bij patiënten die eerder behandeld waren met platinum-bevattende chemotherapie. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een TPS ≥ 1 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patiënten met EGFR-activatiemutatie of ALK-translocatie hadden, voorafgaand aan het krijgen van pembrolizumab, ook ziekteprogressie tijdens goedgekeurde therapie voor deze mutaties. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 2 (n=344) of 10 mg/kg (n=346) elke 3 weken of docetaxel in een dosis van 75 mg/m² elke 3 weken (n=343) tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Het onderzoek excludeerde patiënten met een auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd.

De baseline karakteristieken voor deze populatie omvatten: mediane leeftijd 63 jaar (42 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 72 % blank en 21 % Aziatisch en 34 % en 66 % met respectievelijk een ECOG performance status van 0 en 1. Ziektekenmerken waren plaveisel (21 %) en niet-plaveisel (70 %); M1 (91 %); stabiele hersenmetastasen (15 %) en de incidentie van mutaties was EGFR (8 %) of ALK (1 %). Eerdere therapie omvatte platinum-doubletbehandeling (100 %); patiënten ondergingen een (69 %) of twee of meer (29 %) behandelingslijnen.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en PFS, beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR), gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 11 vat de voornaamste werkzaamheidsmetingen voor de gehele populatie (TPS \geq 1 %) en voor de patiënten met TPS \geq 50 % samen en de Kaplan-Meier-curve voor OS (TPS \geq 1 %) wordt weergegeven in figuur 6.

Tabel 11: Respons op pembrolizumab 2 of 10 mg/kg elke 3 weken bij eerder behandelde patiënten met NSCLC in KEYNOTE-010

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken	Docetaxel 75 mg/m ² elke 3 weken
TPS \geq 1%			
Aantal patiënten	344	346	343
OS			
Aantal (%) patiënten met voorval	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
PFS[§]			
Aantal (%) patiënten met voorval	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-waarde [†]	0,068	0,005	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Totaal responspercentage[§]			
ORR % [¶] (95 %-BI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
Responsduur^{§,¶,b}			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (0,7+; 20,1+)	Niet bereikt (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% aanhoudend	73 %	72 %	34 %
TPS \geq 50 %			
Aantal patiënten	139	151	152
OS			
Aantal (%) patiënten met voorval	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
PFS[§]			
Aantal (%) patiënten met voorval	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-waarde [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Totaal responspercentage[§]			
ORR % [¶] (95 %-BI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
Responsduur^{§,¶,b}			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (0,7+; 16,8+)	Niet bereikt (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% aanhoudend	76 %	75 %	33 %

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met docetaxel) gebaseerd op het *stratified Cox proportional hazard model*

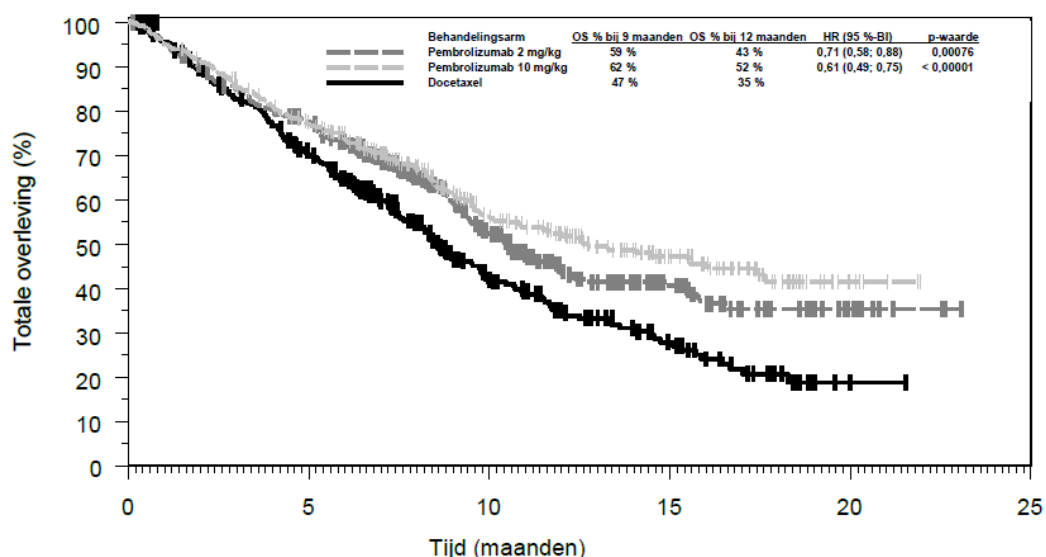
[†] Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

[‡] Statistisch significant gebaseerd op een vooraf bepaald α niveau aangepast op multiplicititeit

[§] Beoordeeld met een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR) gebruikmakend van RECIST 1.1

- ¶ Alle responsen waren gedeeltelijke responsen
- # Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons
- ᵖ Omvat 30, 31 en 2 patiënten met aanhoudende responsen van 6 maanden of langer in respectievelijk de pembrolizumab 2 mg/kg-, pembrolizumab 10 mg/kg- en docetaxel-armen
- ᵇ Omvat 22, 24 en 1 patiënten met aanhoudende responsen van 6 maanden of langer in respectievelijk de pembrolizumab 2 mg/kg-, pembrolizumab 10 mg/kg- en docetaxel-armen

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-010 (patiënten met PD-L1 expressie *tumour proportion score* ≥ 1 %, *intent-to-treat* populatie)



Aantal patiënten (at risk)					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6
Docetaxel:	343	212	79	33	1

Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid waren vergelijkbaar voor de 2 mg/kg en 10 mg/kg pembrolizumabarmen. Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid voor OS waren consistent ongeacht de leeftijd van het tumormonster (nieuw vs. gearchiveerd) op basis van vergelijkingen tussen groepen.

Een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab vergeleken met docetaxel is waargenomen in subgroep-analyses bij patiënten die nooit gerookt hadden of patiënten met tumoren die EGFR activerende mutaties bevatten en die ten minste platinumbevattende chemotherapie en een tyrosinekinaseremmer kregen; ten gevolge van het kleine aantal patiënten kunnen er uit deze gegevens echter geen definitieve conclusies getrokken worden.

De werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab bij patiënten met tumoren die geen PD-L1-expressie vertonen zijn niet vastgesteld.

Klassiek hodgkinlymfoom

KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013: Open-labelonderzoeken bij patiënten met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL)

De werkzaamheid van pembrolizumab is onderzocht in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013, twee multicenter open-labelonderzoeken voor de behandeling van 241 patiënten met cHL. In deze onderzoeken werden patiënten geïncludeerd bij wie ASCT en BV faalden, patiënten die niet in aanmerking kwamen voor ASCT omdat zij niet in staat waren een complete of gedeeltelijke remissie op salvage-chemotherapie te bereiken en bij wie BV faalde, of patiënten bij wie ASCT faalde en die geen BV kregen. Vijf patiënten in het onderzoek kwamen niet in aanmerking voor ASCT vanwege andere redenen dan gefaalde salvage-chemotherapie. In beide onderzoeken waren patiënten geïncludeerd ongeacht PD-L1-expressie. Patiënten met actieve, niet-infectieuze pneumonitis, met een

allogene transplantatie in de afgelopen 5 jaar (of > 5 jaar maar met GVHD), een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waar immunosuppressie voor nodig was, kwamen voor geen van de onderzoeken in aanmerking. Patiënten kregen pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=210; KEYNOTE-087) of 10 mg/kg elke 2 weken (n=31; KEYNOTE-013) tot onacceptabele toxiciteit of gedocumenteerde ziekteprogressie.

Van de KEYNOTE-087-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 35 jaar (9 % 65 jaar of ouder); 54 % man; 88 % blank en hadden 49 % en 51 % een ECOG performance status van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 4 (bereik 1 tot 12). 81 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 35 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 61 % had auto-SCT gekregen, 38 % kwam niet in aanmerking voor transplantatie; 17 % had niet eerder brentuximab vedotin gebruikt en 36 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 80 % nodulaire sclerose, 11 % gemengdcellig, 4 % lymfocytrijk en 2 % lymfocytarm.

Van de KEYNOTE-013-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 32 jaar (7 % 65 jaar of ouder), 58 % man; 94 % blank en hadden 45 % en 55 % een ECOG performance status van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 5 (bereik 2 tot 15). 87 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 39 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 74 % had auto-SCT gekregen, 26 % kwam niet in aanmerking voor transplantatie en 42 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 97 % nodulaire sclerose en 3 % gemengdcellig.

De belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid (ORR en CRR) werden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke centrale review volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Respons werd beoordeeld in KN087 en KN013, respectievelijk elke 12 en 8 weken, met de eerste geplande post-baselinebeoordeling op week 12. Werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 12.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
Objectief responspercentage^c		
ORR % (95 %-BI)	69 % (62,3; 75,2)	58 % (39,1; 75,5)
Volledige remissie	22 %	19 %
Gedeeltelijke remissie	47 %	39 %
Responsduur^c		
Mediaan in maanden (bereik)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Niet bereikt (0,0+; 26,1+) ^e
% met duur ≥ 6 maanden	76 % ^f	80 % ^g
% met duur ≥ 12 maanden	---	70 % ^h
Tijd tot respons		
Mediaan in maanden (bereik)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Aantal (%) patiënten met voorval	70 (33 %)	18 (58 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,3 (10,8; Niet bereikt)	11,4 (4,9; 27,8)
6 maanden PFS-percentage	72 %	66 %
9 maanden PFS-percentage	62 %	---
12 maanden PFS-percentage	---	48 %

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	4 (2 %)	4 (13 %)
6 maanden OS-percentage	99,5 %	100 %
12 maanden OS-percentage	97,6 %	87,1 %

^a Mediane follow-up van 10,1 maanden

^b Mediane follow-up van 28,7 maanden

^c Beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke centrale review volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria met PET-CT-scans

^d Gebaseerd op patiënten (n=145) met een respons door een onafhankelijke review

^e Gebaseerd op patiënten (n=18) met een respons door een onafhankelijke review

^f Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 31 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

^g Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 9 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

^h Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 7 patiënten met responsen van 12 maanden of langer

Veiligheid en werkzaamheid bij ouderen

Er zijn in totaal 20 cHL-patiënten van 65 jaar en ouder behandeld met pembrolizumab in de KEYNOTE-087- en KEYNOTE-013-onderzoeken. Gegevens van deze patiënten zijn te beperkt om een conclusie te trekken over de veiligheid of werkzaamheid bij deze patiënten.

Urotheelcarcinoom

KEYNOTE-045: Gecontroleerd onderzoek bij urotheelcarcinoompatiënten die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab zijn onderzocht in KEYNOTE-045, een multicenter, gerandomiseerd (1:1), gecontroleerd onderzoek voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten met ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie. Patiënten moeten een eerstelijns platinumbevattende behandeling voor lokaal gevorderde/gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of als neo-adjuvante/adjuvante behandeling, met recidief/progressie \leq 12 maanden na afronding van de behandeling. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar toediening van KEYTRUDA 200 mg elke 3 weken (n=270) of naar een van de volgende door de onderzoeker uitgekozen chemotherapiebehandelingen die alle elke 3 weken intraveneus werden gegeven (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) of vinflunine 320 mg/m² (n=87). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was en patiënten die meer dan 2 eerdere lijnen systemische chemotherapie voor gemetastaseerd urotheelcarcinoom hadden ondergaan. Patiënten met een ECOG performance status van 2 moesten een hemoglobine \geq 10 g/dl (\geq 6,2 mmol/l) hebben, mochten geen levermetastasen hebben en moesten de laatste dosis van hun laatste voorafgaande chemotherapiebehandeling \geq 3 maanden voor includering gekregen hebben. Beoordeling van de tumorstatus werd 9 weken na de eerste dosis uitgevoerd, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en elke 12 weken daarna.

Onder de 542 gerandomiseerde patiënten in KEYNOTE-045 waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 66 jaar (variërend van 26 tot 88), 58 % 65 jaar of ouder; 74 % man; 72 % blank en 23 % Aziatisch; 56 % ECOG performance status van 1 en 1 % ECOG performance status van 2, en 96 % M1-ziekte en 4 % M0-ziekte. 87 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 34 % met levermetastasen. 86 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 14 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen. 15 % van de patiënten had ziekteprogressie na eerdere platinumbevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie. 21 % had 2 eerdere systemische behandelingen in de metastatische setting ontvangen. 76 % van de patiënten had eerder cisplatine ontvangen, 23 % had eerder carboplatine ontvangen en 1 % had andere behandelingen op basis van platinum ondergaan.

De primaire uitkomsten voor werkzaamheid waren OS en PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1. Secundaire uitkomstmaten waren ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1) en responsduur. Tabel 13 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de ITT-populatie samen. De Kaplan-Meier-curve voor OS wordt weergegeven in figuur 7. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in OS en ORR voor patiënten die werden gerandomiseerd naar pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie met betrekking tot PFS.

Tabel 13: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom, eerder behandeld met chemotherapie in KEYNOTE-045

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=270	Chemotherapie n=272
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	155 (57 %)	179 (66 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-waarde [†]	0,002	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
PFS[‡]		
Aantal (%) patiënten met voorval	218 (81 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-waarde [†]	0,416	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Objectief responspercentage[‡]		
ORR % (95 %-BI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 16)
p-waarde [§]	0,001	
Complete respons	7 %	3 %
Gedeeltelijke respons	14 %	8 %
Stabiele ziekte	17 %	34 %
Responsduur^{‡,¶}		
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Aantal (% [#]) patiënten met duur ≥ 6 maanden	41 (78 %)	7 (40 %)
Aantal (% [#]) patiënten met duur ≥ 12 maanden	14 (68 %)	3 (35 %)

* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde *Cox proportional hazard model*

[†] Gebaseerd op de gestratificeerde *Log rank test*

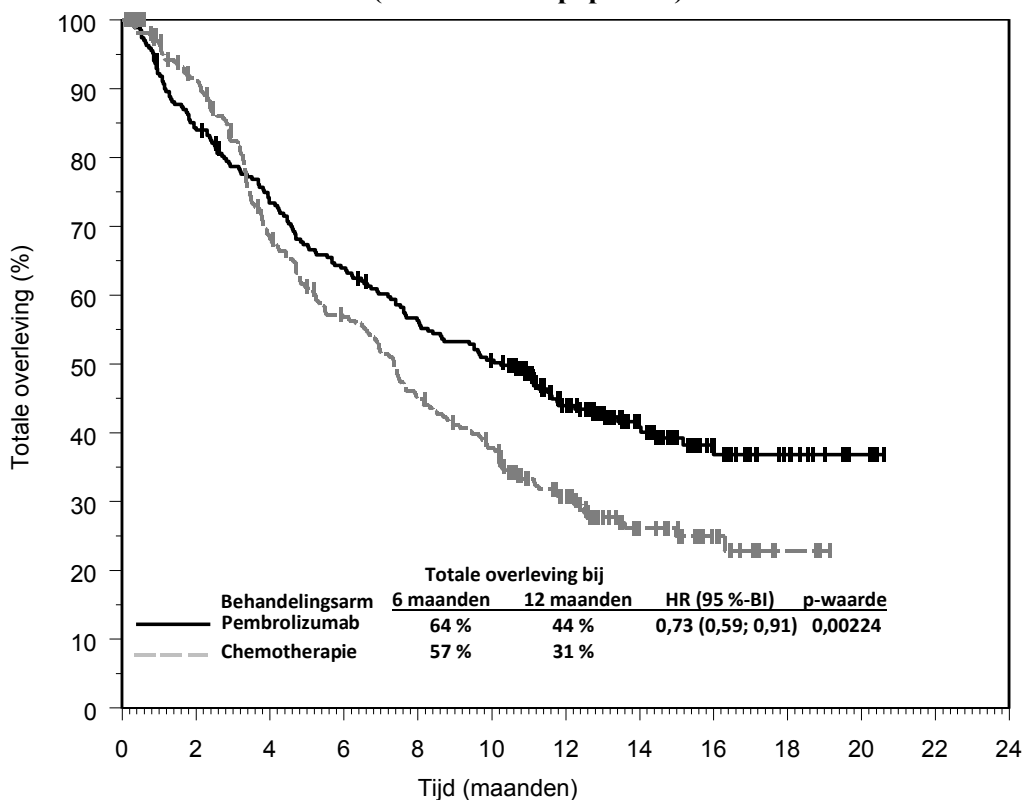
[‡] Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

[§] Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen

[¶] Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

[#] Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-045 (intent-to-treat populatie)



Aantal patiënten (at risk)													
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapie:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

In KEYNOTE-045 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1 Combined Positive Score (CPS) < 10 % [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. chemotherapie: n= 176 (65 %)] of ≥ 10 % hadden [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. chemotherapie: n= 90 (33 %)] in zowel pembrolizumab- als chemotherapiebehandelingsarmen (zie tabel 14).

Tabel 14: OS met PD-L1 Expressie

PD-L1 Expressie	Pembrolizumab	Chemotherapie	
	OS met PD-L1 Expressie		Hazard Ratio* (95 %-BI)
	Aantal voorvallen (aantal patiënten)		
< 10 %	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥ 10 %	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional hazard model

Uitkomsten gemeld door patiënten (PRO's [patiënt-reported outcomes]) werden beoordeeld met EORTC QLO-C30. Een langere tijd tot verslechtering in de algemene gezondheidsstatus/QoL volgens EORTC QLO-C30 werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met pembrolizumab in vergelijking met een door de onderzoeker uitgekozen chemotherapie (HR 0,70; 95 %-BI 0,55-0,90). Gedurende een follow-up van 15 weken hadden patiënten die behandeld werden met pembrolizumab een stabiele algemene gezondheidsstatus/QoL, terwijl diegenen die behandeld werden met een door de onderzoeker uitgekozen chemotherapie een afname hadden in algemene gezondheidsstatus/QoL. Deze resultaten moeten worden geïnterpreteerd in de context van de opzet van het open-label-onderzoek en dus met voorzichtigheid worden aangenomen.

KEYNOTE-052: Open-label-onderzoek bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab zijn onderzocht in KEYNOTE-052, een multicenter, open-label-onderzoek naar de behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie. Patiënten kregen een dosis van pembrolizumab van 200 mg elke 3 weken tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden worden behandeld. Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was. Beoordeling van de tumorstatus werd 9 weken na de eerste dosis uitgevoerd, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en elke 12 weken daarna.

Onder 370 patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 74 jaar (82 % 65 jaar of ouder); 77 % man, en 89 % blank en 7 % Aziatisch. 87 % had M1-ziekte en 13 % had M0-ziekte. 85 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 21 % met levermetastasen. Redenen voor het niet in aanmerking komen voor cisplatine omvatten: baseline creatineklaring < 60 ml/min (50 %), ECOG performance status van 2 (32 %), ECOG performance status van 2 en baseline creatineklaring < 60 ml/min (9 %) en overige (klasse III hartfalen, graad 2 of hoger perifere neuropathie en graad 2 of hoger gehoorverlies; 9 %). 90 % van de patiënten was nog niet eerder behandeld en 10 % kreeg eerder adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie op basis van platinum. 81 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 19 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen.

De primaire uitkomst voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Tabel 15 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie samen gebaseerd op een mediane follow-up-tijd van 9,5 maanden voor alle patiënten.

Tabel 15: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie in KEYNOTE-052

Eindpunt	n=370
Objectief responspercentage *	
ORR %, (95 %-BI)	29 % (25; 34)
Percentage ziektecontrole [†]	47 %
Complete respons	7 %
Gedeeltelijke respons	22 %
Stabiele ziekte	18 %
Responsduur	
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,4+; 19,6+)
% met duur ≥ 6 maanden	82 % [‡]
Tijd tot respons	
Mediaan in maanden (spreiding)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,3 (2,1; 3,4)
6 maanden PFS	34 %
OS*	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,0 (10,0; 13,6)
6 maanden OS	67 %

* Boordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

† Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

‡ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 77 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

In KEYNOTE-052 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1 CPS < 10 % (n=251; 68 %) of ≥ 10 % hadden (n=110; 30 %) (zie tabel 16).

Tabel 16: ORR met PD-L1 Expressie

	ORR % met PD-L1 Expressie* (95 %-BI)
PD-L1 Expressie	Pembrolizumab
< 10 %	21 (16,2; 26,7)
≥ 10 %	47 (37,7; 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pembrolizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met alle aandoeningen opgenomen in de categorie van de maligne neoplasmata (behalve zenuwstelsel, hematopoëtisch en lymfeweefsel) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden bestudeerd bij 2993 patiënten met gemetastaseerd of inoperabel melanoom, NSCLC, of carcinoom die doses kregen in het bereik van 1 tot 10 mg/kg elke 2 of 3 weken.

Absorptie

Pembrolizumab wordt intraveneus toegediend en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Consistent met een beperkte extravasculaire distributie is het distributievolume van pembrolizumab in de steady state klein (~7,5 l; CV: 20 %). Zoals verwacht voor een antilichaam geldt dat pembrolizumab niet op een specifieke manier bindt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Pembrolizumab wordt gekataboliseerd via niet-specifieke routes; het metabolisme draagt niet bij aan de klaring ervan.

Eliminatie

De systemische klaring van pembrolizumab is ~0,2 l/dag (CV: 37 %) en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ~25 dagen (CV: 38 %).

Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan pembrolizumab uitgedrukt als de piekconcentratie (C_{max}) of het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nam evenredig aan de dosis toe binnen het dosisbereik voor werkzaamheid. Bij herhaalde dosering bleek de klaring van pembrolizumab onafhankelijk te zijn van tijd en de systemische accumulatie was ongeveer 2,1 maal zo hoog bij toediening elke 3 weken. Bijna-steady-state-concentraties van pembrolizumab werden bereikt bij 18 weken; de mediane steady-state-dalconcentraties (C_{min}) bij 18 weken waren ongeveer 21 microgram/ml bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 28 microgram/ml bij een dosis van 200 mg elke 3 weken. Het mediane oppervlak onder de concentratie-tijdcurve bij steady-state gedurende 3 weken ($AUC_{0-3\text{weken}}$) was 658 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 876 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ bij een dosis van 200 mg elke 3 weken.

Na toediening van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met cHL was de waargenomen mediane C_{min} bij steady-state tot 40 % hoger dan die bij andere tumortypes die behandeld werden met dezelfde dosering; het bereik van dalconcentraties is echter vergelijkbaar. Er zijn geen noemenswaardige verschillen in mediane C_{max} tussen cHL en andere tumortypes. Op basis van beschikbare veiligheidsgegevens bij cHL en andere tumortypes zijn deze verschillen klinisch niet van belang.

Speciale populaties

De effecten van verschillende covarianten op de farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden beoordeeld in populatiefarmacokinetische analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch belangrijk effect op de klaring van pembrolizumab: leeftijd (bereik 15-94 jaar), geslacht, ras, lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis, lichte leverfunctiestoornis en tumorbelasting. De relatie tussen lichaamsgewicht en klaring ondersteunt het gebruik van ofwel een vaste dosis ofwel een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering om een adequate en vergelijkbare controle op blootstelling te bewerkstelligen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (zoals gedefinieerd met gebruikmaking van de criteria van leverdisfunctie zoals opgesteld door het US National Cancer Institute) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met lichte leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van pembrolizumab werd beoordeeld in een 1 maand en een 6 maanden durend toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij cynomolgusapen die intraveneuze doses toegediend kregen van 6, 40 of 200 mg/kg eenmaal per week in het 1 maand durende onderzoek en eenmaal per twee weken in het 6 maanden durende onderzoek, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 4 maanden. Er werden geen bevindingen van toxicologische betekenis waargenomen en het *no observed adverse effect level* (NOAEL) in beide onderzoeken was ≥ 200 mg/kg, hetgeen 19 maal de blootstelling bij de mens is bij de hoogste klinisch geteste dosis (10 mg/kg).

Reproductieonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd met pembrolizumab. De PD-1/ PD-L1-route wordt verondersteld betrokken te zijn bij het handhaven van immuuntolerantie tegenover de foetus gedurende de hele zwangerschap. In zwangerschapsmodellen bij muizen is aangetoond dat blokkade van PD-L1-signalering de verdraagbaarheid voor de foetus verstoort en leidt tot een toename van verlies van de foetus.

Er zijn geen fertiliteitsonderzoeken bij dieren met pembrolizumab uitgevoerd. In een 1 maand en 6 maanden durend toxicologisch onderzoek met herhaalde doses bij apen waren er geen noemenswaardige effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen; veel dieren in deze onderzoeken waren echter niet geslachtsrijp.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon
2 jaar.

Na bereiding van de infusie

Uit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze bewaartijd van 24 uur mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de infuuszakken op kamertemperatuur komen voor toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 ml concentraat in een Type I heldere glazen flacon van 10 ml met een gecoate grijze chloorbutyl stop en een aluminium sluiting met een donkerblauwe flip-off dop, die 100 mg pembrolizumab bevat.

Elk doosje bevat één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en toediening van de infusie

- De flacon niet schudden.
- Laat de flacon op kamertemperatuur komen (bij of beneden 25 °C).
- Voorafgaand aan de verdunning mag de flacon met vloeistof gedurende maximaal 24 uur buiten de koeling bewaard worden (temperatuur bij of beneden 25 °C).
- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat zij worden toegediend. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Trek de vereiste hoeveelheid tot 4 ml (100 mg) concentraat op en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of glucose 50 mg/ml (5 %) om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 10 mg/ml. Elke flacon bevat een overmaat van 0,25 ml (totale inhoud van de flacon is 4,25 ml) om de opbrengst van 4 ml concentraat te waarborgen. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Uit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze bewaartijd van 24 uur mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de infuuszakken op kamertemperatuur komen voor toediening. Dien de infusieoplossing intraveneus toe gedurende 30 minuten met gebruikmaking van een steriel, niet-pyrogeen in-line of add-on filter van 0,2 tot 5 µm met een lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde infusielijn.
- KEYTRUDA is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing die in de flacon is achtergebleven weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1024/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Verenigde Staten (VS)

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor farmacovigilantie of risicominimalisatie) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van KEYTRUDA moet in elke lidstaat de vergunninghouder met de nationaal bevoegde autoriteit afspraken maken over de inhoud en opmaak van het educationele programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma.

Het educationeel programma is erop gericht om artsen extra te attenderen op de mogelijkheid van:

- immuungerelateerde bijwerkingen
- infusiegerelateerde bijwerkingen

bij het gebruik van KEYTRUDA en hoe deze te behandelen en de patiënten en hun zorgverleners alert te maken op tekenen en verschijnselen die belangrijk zijn om die bijwerkingen vroeg te herkennen/identificeren.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen, dat in elke lidstaat waar KEYTRUDA op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren die KEYTRUDA kunnen voorschrijven en patiënten/zorgverleners die KEYTRUDA gebruiken, de volgende educationele materialen krijgen of daar toegang toe hebben:

- educationele materialen voor de arts
- educationele materialen voor de patiënt

De educationele materialen voor de arts moeten bevatten:

- De Samenvatting van de Productkenmerken (SPC)
- De brochure voor beroepsbeoefenaren met veelgestelde vragen (FAQ)

De brochure voor de beroepsbeoefenaren (FAQ) zal de volgende belangrijkste onderdelen ('Key Elements') bevatten:

Lijst met belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen (irAR's) en de bijbehorende symptomen inclusief de voorzorgen en behandeling, zoals beschreven in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken:

- IrAR's
 - Pneumonitis
 - Colitis
 - Hepatitis
 - Nefritis
 - Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypofysitis (inclusief hypopituïtarisme en secundaire bijnierinsufficiëntie), diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis
 - Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)
 - Andere irAR's waaronder uveïtis, myositis, myocarditis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, afstoting van een orgaantransplantaat na behandeling met pembrolizumab bij ontvangers van een donororgaan
 - Potentieel risico op 'Ernstige complicaties van allogene stamceltransplantatie bij patiënten die eerder pembrolizumab hebben gekregen voor hematologische maligniteiten'
 - Infusiegerelateerde reacties
- Details over hoe de veiligheidsrisico's te beperken door de juiste controle en behandeling
 - Herinnering om de patiënteninformatiebrochure en patiëntenwaarschuwingskaart aan de patiënt mee te geven.

De educationele materialen voor de patiënt omvatten:

- De patiënteninformatiebrochure
- De patiëntenwaarschuwingskaart

De patiënteninformatiebrochure en patiëntenwaarschuwingskaart zullen de volgende belangrijkste onderdelen ('Key Elements') bevatten:

- Beschrijving van de belangrijkste tekenen of verschijnselen van de irAR's en het belang om de behandelende arts direct te contacteren als deze verschijnselen optreden.
- Het belang om niet zelf te proberen enig symptoom van mogelijke bijwerkingen te behandelen zonder voorafgaand advies van de arts.
- Informatie dat bij patiënten die behandeld zijn met pembrolizumab en die daarna overgaan op stamceltransplantatie waarbij donorcellen (allogeen) worden gebruikt, transplantatiecomplicaties kunnen optreden die ernstig kunnen zijn en tot overlijden kunnen leiden en dat hun arts hen zal controleren op deze complicaties. Deze patiënten dienen hun transplantatieartsen in te lichten dat zij in het verleden pembrolizumab hebben gekregen.
- Benadrukken dat de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich gedragen moet worden, om deze te laten zien bij alle bezoeken aan andere medische professionals dan de voorschrijver (bijv. bij de spoedeisende hulp).

De patiëntenwaarschuwingskaart herinnert de patiënt aan de belangrijkste symptomen die onmiddellijk moeten worden gemeld aan de arts/verpleegkundige. De kaart vraagt ook om de contactgegevens van de behandelend arts in te vullen, en om andere artsen erop te wijzen dat de patiënt wordt behandeld met KEYTRUDA.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
1. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P087 indienen: A Phase II Clinical Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) – Final Study Report	3Q 2021
2. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P013 indienen: A Phase Ib Multi-Cohort Trial of MK-3475 (pembrolizumab) in Subjects with Hematologic Malignancies – Final Study Report	1Q 2019
3. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P204 indienen: A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma – Final Study Report	2Q 2021

Beschrijving	Uiterste datum
<p>4. De waarde van biomarkers om de werkzaamheid van pembrolizumab te voorspellen moet verder worden onderzocht, met name:</p> <p>Additionele biomarkers naast PD-L1 expressiestatus door middel van immunohistochemie (IHC) (bijv. PD-L2, RNA-signatuur, enz.) voorspellend voor de werkzaamheid van pembrolizumab, moeten worden onderzocht samen met verdere informatie met betrekking tot het patroon van expressie van PD-L1 verkregen uit de lopende NSCLC-onderzoeken (P001, P010, P024 en P042) en urotheelcarcinoomonderzoeken (KN045, KN052):</p> <ul style="list-style-type: none"> • gegevens met betrekking tot de Nanostring RNA-gen-signatuur • IHC-kleuring voor PD-L2 • gegevens met betrekking tot RNA en proteomisch serum profilering 	<p>2Q 2020 2Q 2019</p>
<p>5. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P045 indienen: A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer – Final Study Report</p>	<p>3Q 2018</p>
<p>6. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P052 indienen: A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer – Final Study Report</p>	<p>2Q 2019</p>
<p>7. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P361 indienen: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma – Study Report</p>	<p>2Q 2019</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEYTRUDA 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
pembrolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 50 mg pembrolizumab. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 25 mg pembrolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De gereconstitueerde flacons en/of verdunde intraveneuze zakken mogen bewaard worden voor een cumulatieve periode van maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C-8 °C).

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

KEYTRUDA 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
pembrolizumab
intraveneus gebruik
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEYTRUDA 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon van 4 ml bevat 100 mg pembrolizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg pembrolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De verdunde oplossing kan maximaal 24 uur bewaard worden in een koelkast (2 °C-8 °C).

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

KEYTRUDA 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pembrolizumab
100 mg/4 ml
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KEYTRUDA 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie pembrolizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de Patiëntenwaarschuwingskaart tijdens de behandeling bij u draagt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KEYTRUDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KEYTRUDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KEYTRUDA bevat de werkzame stof pembrolizumab, dat een monoklonaal antilichaam is. KEYTRUDA helpt uw immuunsysteem uw kanker te bestrijden.

KEYTRUDA wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een soort huidkanker die melanoom wordt genoemd
- een soort longkanker die niet-kleincellige longkanker wordt genoemd
- een soort kanker die klassiek hodgkinlymfoom wordt genoemd
- een soort kanker die blaaskanker (urotheelcarcinoom) wordt genoemd.

Mensen krijgen KEYTRUDA als hun kanker is uitgezaaid of niet met een operatie kan worden verwijderd.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Neem contact op met uw arts als u hierover niet zeker bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Vertel het uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt)
- een longontsteking of een steriele longontsteking (pneumonitis; steriel wil zeggen dat de ontsteking niet is veroorzaakt door een virus of bacterie) heeft
- eerder ipilimumab heeft gekregen, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom, en daar toen ernstige bijwerkingen van heeft gekregen
- een allergische reactie heeft gehad op andere behandelingen met monoklonale antilichamen
- een chronische virusinfectie van de lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV)
- een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie heeft of het *acquired immune deficiency syndrome* (aids)
- leverschade heeft
- nierschade heeft
- een orgaantransplantatie heeft gehad.

Wanneer u KEYTRUDA krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen. U kunt last krijgen van meer dan één bijwerking tegelijkertijd.

Als u een van de volgende aandoeningen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken.

Uw arts zal u mogelijk andere geneesmiddelen geven om nog ernstigere complicaties te voorkomen en de verschijnselen te verminderen. Uw arts kan ook de volgende dosering van KEYTRUDA uitstellen of de behandeling met KEYTRUDA stoppen.

- longontsteking, waarbij kortademigheid, pijn op de borst of hoesten kan voorkomen (mogelijk dodelijk)
- ontsteking van de darmen, waarbij diarree of vaker ontlasting dan gebruikelijk, zwarte, teerachtige, plakkerige ontlasting of ontlasting met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoeligheid van de maag, misselijkheid of braken kan voorkomen
- ontsteking van de lever, waarbij misselijkheid of braken, minder honger hebben, pijn aan de rechterzijde van de maag, geel worden van de huid of het oogwit, donkere urine, sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken kan voorkomen
- ontsteking van de nieren, waarbij veranderingen in de hoeveelheid of de kleur van uw urine kan voorkomen
- ontsteking van de hormoonklieren (in het bijzonder van de schildklier, de hypofyse en de bijniere(n)), waarbij snelle hartslag, gewichtsverlies, meer zweten, gewichtstoename, haaruitval, koud gevoel, verstopping, zwaardere stem, spierpijn, duizeligheid of flauwvallen, hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn kan voorkomen
- diabetes type I, waarbij meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker moeten plassen of gewichtsverlies kan voorkomen
- ontsteking van de ogen, waarbij verandering in het gezichtsvermogen kan voorkomen
- ontsteking van spieren, waarbij spierpijn of spierzwakte kan voorkomen
- ontsteking van de hartspier, waarbij kortademigheid, onregelmatige hartslag, moeheid of pijn op de borst kan voorkomen
- ontsteking van de alveesklier, waarbij buikpijn, misselijkheid en braken kan voorkomen
- ontsteking van de huid, waarbij huiduitslag kan voorkomen, jeuk, blaarvorming op de huid, huidafschilfering of huidzweren en/of zweren in de mond of in het slijmvlies van de neus, keel of geslachtsdelen (mogelijk dodelijk)
- infusiereacties, waarbij kortademigheid, jeuk of huiduitslag, duizeligheid of koorts kan voorkomen.

Complicaties van stamceltransplantatie waarbij (allogene) donorstamcellen worden gebruikt na behandeling met KEYTRUDA. Deze complicaties kunnen ernstig zijn en kunnen leiden tot overlijden. Uw arts zal u controleren op verschijnselen van complicaties als u een allogene stamceltransplantatie ondergaat. Als u een stamceltransplantatie krijgt vertel dan uw transplantatiearts

dat u in het verleden pembrolizumab heeft gekregen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

KEYTRUDA mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts

- als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken. Voorbeelden hiervan zijn corticosteroïden zoals prednison. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van KEYTRUDA beïnvloeden. Echter, als u eenmaal met KEYTRUDA behandeld wordt, kan uw arts u corticosteroïden geven om de bijwerkingen te verminderen die u van KEYTRUDA kunt ondervinden.
- Gebruikt u naast KEYTRUDA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap

- Als u zwanger bent mag u geen KEYTRUDA gebruiken, tenzij uw arts dit specifiek adviseert.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- KEYTRUDA kan schade of overlijden veroorzaken bij uw ongeboren baby.
- Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u wordt behandeld met KEYTRUDA en gedurende ten minste vier maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef geen borstvoeding wanneer u KEYTRUDA gebruikt.
- Het is niet bekend of KEYTRUDA in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines nadat u KEYTRUDA is toegediend, tenzij u er zeker van bent dat u zich goed voelt. Zich moe en zwak voelen is een zeer vaak voorkomende bijwerking van KEYTRUDA. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

KEYTRUDA zal u worden toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een arts die ervaring heeft met behandeling van kanker.

- Uw arts geeft u elke 3 weken KEYTRUDA via een infuus in uw ader (IV) gedurende ongeveer 30 minuten.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

De aanbevolen dosis is:

- 200 mg pembrolizumab als u niet-kleincellige longkanker heeft die niet eerder met chemotherapie is behandeld, klassiek hodgkinlymfoom of als u blaaskanker heeft.
- 2 mg pembrolizumab per kilogram van uw lichaamsgewicht als u melanoom heeft of als u niet-kleincellige longkanker heeft die eerder is behandeld met chemotherapie.

Als u een afspraak voor de toediening van KEYTRUDA mist

- Bel direct uw arts om een nieuwe afspraak te maken.
- Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met uw behandeling stopt mogelijk het effect van het geneesmiddel. Stop niet met de behandeling met KEYTRUDA tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

U vindt deze informatie ook in de Patiëntenwaarschuwingskaart die uw arts u gegeven heeft. Het is belangrijk dat u deze Patiëntenwaarschuwingskaart bij u draagt en aan uw partner of zorgverleners laat zien.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u KEYTRUDA krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen. Zie rubriek 2.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree; misselijkheid
- jeuk; huiduitslag
- vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- gewrichtspijn
- afname in het aantal rode bloedcellen
- problemen met de schildklier; opvliegers
- minder honger hebben
- hoofdpijn; duizeligheid; veranderde smaakbeleving
- ontsteking van de longen; kortademigheid; hoest
- ontsteking van de darmen; droge mond
- maagpijn; verstopping; braken
- rode verdikte huiduitslag, soms met blaren; huidplekken die hun kleur hebben verloren
- spierpijn, pijnlijke of gevoelige spieren; pijn in de spieren en botten; pijn in armen of benen; gewrichtspijn met zwelling
- zwelling; ongewone moeheid of zwakte; rillingen; griepachtige ziekte; koorts
- verhoogde hoeveelheden leverenzymen in het bloed; afwijkende nierfunctietest
- reactie die verband houdt met de infusie van het geneesmiddel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- longinfectie
- afname in het aantal witte bloedcellen (neutrofielen, leukocyten, lymfocyten en eosinofielen); afname in het aantal bloedplaatjes (sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken)
- ontsteking van de hypofyse die zich aan de onderkant van de hersenen bevindt; verlaagde afgifte van bijnierhormonen; ontsteking van de schildklier
- diabetes type I; afname in hoeveelheid natrium, kalium en calcium in het bloed
- slaapproblemen
- toevallen; tekort aan energie; ontsteking van de zenuwen die een verdoofd gevoel, zwakte, tintelingen of een brandend gevoel in de armen en benen veroorzaakt
- droge ogen, ontsteking van de ogen; oogpijn, irritatie, jeuk of roodheid in het oog; onaangename gevoeligheid voor licht; zien van vlekken
- ontsteking van de hartspier, waarbij kortademigheid, onregelmatige hartslag, moeheid of pijn op de borst kan voorkomen

- hoge bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de lever
- droge, jeukende huid; verdikte, soms schilferige, huidgroei; haaruitval; huidontsteking; acne-achtige huidproblemen; verandering in haarkleur; kleine bulten, knobbels of zweren op de huid
- ontsteking van de peesschede
- ontsteking van de nieren
- verhoogde hoeveelheid amylase, een enzym dat zetmeel afbreekt; verhoogde hoeveelheid calcium in het bloed

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- ontstekingsreactie tegen bloedplaatjes of rode bloedcellen
- een aandoening van het immuunsysteem die de longen, huid, ogen en/of lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose)
- een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn, zwakte en verlamming van de ledematen veroorzaakt; een aandoening waarbij de spieren makkelijk zwak en vermoeid raken
- een gat in de dunne darm
- pijnlijke, rode bultjes onder de huid
- jeuk, blaarvorming op de huid, huidafschilfering of huidzweren en/of zweren in de mond of in het slijmvlies van de neus, keel of geslachtsdelen (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde (opgeloste) of verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze totale bewaartijd van 24 uur, na reconstitutie, mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Als de flacons en/of infuuszakken in de koelkast zijn bewaard moeten zij vóór gebruik eerst op kamertemperatuur worden gebracht.

Ongebruikte infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pembrolizumab. Elke flacon bevat 50 mg pembrolizumab.

Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 25 mg pembrolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose en polysorbaat 80.

Hoe ziet KEYTRUDA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KEYTRUDA is een wit tot gebroken wit gevriesdroogd (gelyofiliseerd) poeder.
Het is verkrijgbaar in verpakkingen met één glazen flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening

- Voorafgaand aan reconstitutie kan de flacon met gelyofiliseerd poeder buiten de koelkast blijven (temperatuur bij of beneden 25 °C) gedurende maximaal 24 uur.
- Voeg aseptisch 2,3 ml water voor injecties toe om een oplossing KEYTRUDA van 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) te verkrijgen. Elke flacon bevat een overmaat van 10 mg (0,4 ml) om de opbrengst van 50 mg KEYTRUDA per flacon te waarborgen. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 25 mg pembrolizumab.
- Om schuimvorming te voorkomen, het water langs de wanden van de flacon toevoegen en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
- Zwenk de flacon langzaam heen en weer om het oplossen van het gelyofiliseerde poeder mogelijk te maken. Wacht 5 minuten om de belletjes te laten wegtrekken. De flacon niet schudden.
- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat zij worden toegediend. Gereconstitueerde KEYTRUDA is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Trek de vereiste hoeveelheid tot 2 ml (50 mg) KEYTRUDA op en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of glucose 50 mg/ml (5 %) om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 10 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde of verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde of verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze totale bewaartijd van 24 uur, na reconstitutie, mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de infuuszakken op kamertemperatuur komen voor toediening. Dien de infusieoplossing intraveneus toe gedurende 30 minuten met gebruikmaking van een steriel, niet-pyrogeen in-line of add-on filter van 0,2 tot 5 µm met een lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde infusielijn.
- KEYTRUDA is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing die in de flacon is achtergebleven weg.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KEYTRUDA 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie pembrolizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de Patiëntenwaarschuwingskaart tijdens de behandeling bij u draagt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KEYTRUDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KEYTRUDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KEYTRUDA bevat de werkzame stof pembrolizumab, dat een monoklonaal antilichaam is. KEYTRUDA helpt uw immuunsysteem uw kanker te bestrijden.

KEYTRUDA wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een soort huidkanker die melanoom wordt genoemd
- een soort longkanker die niet-kleincellige longkanker wordt genoemd
- een soort kanker die klassiek hodgkinlymfoom wordt genoemd
- een soort kanker die blaaskanker (urotheelcarcinoom) wordt genoemd.

Mensen krijgen KEYTRUDA als hun kanker is uitgezaaid of niet met een operatie kan worden verwijderd.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Neem contact op met uw arts als u hierover niet zeker bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Vertel het uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt)
- een longontsteking of een steriele longontsteking (pneumonitis; steriel wil zeggen dat de ontsteking niet is veroorzaakt door een virus of bacterie) heeft
- eerder ipilimumab heeft gekregen, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom, en daar toen ernstige bijwerkingen van heeft gekregen
- een allergische reactie heeft gehad op andere behandelingen met monoklonale antilichamen
- een chronische virusinfectie van de lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV)
- een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie heeft of het *acquired immune deficiency syndrome* (aids)
- leverschade heeft
- nierschade heeft
- een orgaantransplantatie heeft gehad.

Wanneer u KEYTRUDA krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen. U kunt last krijgen van meer dan één bijwerking tegelijkertijd.

Als u een van de volgende aandoeningen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken.

Uw arts zal u mogelijk andere geneesmiddelen geven om nog ernstigere complicaties te voorkomen en de verschijnselen te verminderen. Uw arts kan ook de volgende dosering van KEYTRUDA uitstellen of de behandeling met KEYTRUDA stoppen.

- longontsteking, waarbij kortademigheid, pijn op de borst of hoesten kan voorkomen (mogelijk dodelijk)
- ontsteking van de darmen, waarbij diarree of vaker ontlasting dan gebruikelijk, zwarte, teerachtige, plakkerige ontlasting of ontlasting met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoeligheid van de maag, misselijkheid of braken kan voorkomen
- ontsteking van de lever, waarbij misselijkheid of braken, minder honger hebben, pijn aan de rechterzijde van de maag, geel worden van de huid of het oogwit, donkere urine, sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken kan voorkomen
- ontsteking van de nieren, waarbij veranderingen in de hoeveelheid of de kleur van uw urine kan voorkomen
- ontsteking van de hormoonklieren (in het bijzonder van de schildklier, de hypofyse en de bijniere(n)), waarbij snelle hartslag, gewichtsverlies, meer zweten, gewichtstoename, haaruitval, koud gevoel, verstopping, zwaardere stem, spierpijn, duizeligheid of flauwvallen, hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn kan voorkomen
- diabetes type I, waarbij meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker moeten plassen of gewichtsverlies kan voorkomen
- ontsteking van de ogen, waarbij verandering in het gezichtsvermogen kan voorkomen
- ontsteking van spieren, waarbij spierpijn of spierzwakte kan voorkomen
- ontsteking van de hartspier, waarbij kortademigheid, onregelmatige hartslag, moeheid of pijn op de borst kan voorkomen
- ontsteking van de alvelesklier, waarbij buikpijn, misselijkheid en braken kan voorkomen
- ontsteking van de huid, waarbij huiduitslag kan voorkomen, jeuk, blaarvorming op de huid, huidafschilfering of huidzweren en/of zweren in de mond of in het slijmvlies van de neus, keel of geslachtsdelen (mogelijk dodelijk)
- infusiereacties, waarbij kortademigheid, jeuk of huiduitslag, duizeligheid of koorts kan voorkomen.

Complicaties van stamceltransplantatie waarbij (allogene) donorstamcellen worden gebruikt na behandeling met KEYTRUDA. Deze complicaties kunnen ernstig zijn en kunnen leiden tot overlijden. Uw arts zal u controleren op verschijnselen van complicaties als u een allogene stamceltransplantatie ondergaat. Als u een stamceltransplantatie krijgt vertel dan uw transplantatiearts dat u in het verleden pembrolizumab heeft gekregen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

KEYTRUDA mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts

- als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken. Voorbeelden hiervan zijn corticosteroiden zoals prednison. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van KEYTRUDA beïnvloeden. Echter, als u eenmaal met KEYTRUDA behandeld wordt, kan uw arts u corticosteroiden geven om de bijwerkingen te verminderen die u van KEYTRUDA kunt ondervinden.
- Gebruikt u naast KEYTRUDA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap

- Als u zwanger bent mag u geen KEYTRUDA gebruiken, tenzij uw arts dit specifiek adviseert.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- KEYTRUDA kan schade of overlijden veroorzaken bij uw ongeboren baby.
- Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u wordt behandeld met KEYTRUDA en gedurende ten minste vier maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef geen borstvoeding wanneer u KEYTRUDA gebruikt.
- Het is niet bekend of KEYTRUDA in uw moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines nadat u KEYTRUDA is toegediend, tenzij u er zeker van bent dat u zich goed voelt. Zich moe en zwak voelen is een zeer vaak voorkomende bijwerking van KEYTRUDA. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

KEYTRUDA zal u worden toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een arts die ervaring heeft met behandeling van kanker.

- Uw arts geeft u elke 3 weken KEYTRUDA via een infuus in uw ader (IV) gedurende ongeveer 30 minuten.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

De aanbevolen dosis is:

- 200 mg pembrolizumab als u niet-kleincellige longkanker heeft die niet eerder met chemotherapie is behandeld, klassiek hodgkinlymfoom of als u blaaskanker heeft.
- 2 mg pembrolizumab per kilogram van uw lichaamsgewicht als u melanoom heeft of als u niet-kleincellige longkanker heeft die eerder is behandeld met chemotherapie.

Als u een afspraak voor de toediening van KEYTRUDA mist

- Bel direct uw arts om een nieuwe afspraak te maken.
- Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met uw behandeling stopt mogelijk het effect van het geneesmiddel. Stop niet met de behandeling met KEYTRUDA tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

U vindt deze informatie ook in de Patiëntenwaarschuwingskaart die uw arts u gegeven heeft. Het is belangrijk dat u deze Patiëntenwaarschuwingskaart bij u draagt en aan uw partner of zorgverleners laat zien.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u KEYTRUDA krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen. Zie rubriek 2.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree; misselijkheid
- jeuk; huiduitslag
- vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- gewrichtspijn
- afname in het aantal rode bloedcellen
- problemen met de schildklier; opvliegers
- minder honger hebben
- hoofdpijn; duizeligheid; veranderde smaakbeleving
- ontsteking van de longen; kortademigheid; hoest
- ontsteking van de darmen; droge mond
- maagpijn; verstopping; braken
- rode verdikte huiduitslag, soms met blaren; huidplekken die hun kleur hebben verloren
- spierpijn, pijnlijke of gevoelige spieren; pijn in de spieren en botten; pijn in armen of benen; gewrichtspijn met zwelling
- zwelling; ongewone moeheid of zwakte; rillingen; griepachtige ziekte; koorts
- verhoogde hoeveelheden leverenzymen in het bloed; afwijkende nierfunctietest
- reactie die verband houdt met de infusie van het geneesmiddel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- longinfectie
- afname in het aantal witte bloedcellen (neutrofielen, leukocyten, lymfocyten en eosinofielen); afname in het aantal bloedplaatjes (sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken)
- ontsteking van de hypofyse die zich aan de onderkant van de hersenen bevindt; verlaagde afgifte van bijnierhormonen; ontsteking van de schildklier
- diabetes type I; afname in hoeveelheid natrium, kalium en calcium in het bloed
- slaapproblemen
- toevallen; tekort aan energie; ontsteking van de zenuwen die een doof gevoel, zwakte, tintelingen of een brandend gevoel in de armen en benen veroorzaakt
- droge ogen; ontsteking van de ogen; oogpijn, irritatie, jeuk of roodheid in het oog; onaangename gevoeligheid voor licht; zien van vlekken
- ontsteking van de hartspier, waarbij kortademigheid, onregelmatige hartslag, moeheid of pijn op de borst kan voorkomen

- hoge bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de lever
- droge, jeukende huid; verdikte, soms schilferige, huidgroei; haaruitval; huidontsteking; acne-achtige huidproblemen; verandering in haarkleur; kleine bulten, knobbels of zweren op de huid
- ontsteking van de peesschede
- ontsteking van de nieren
- verhoogde hoeveelheid amylase, een enzym dat zetmeel afbreekt; verhoogde hoeveelheid calcium in het bloed

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- ontstekingsreactie tegen bloedplaatjes of rode bloedcellen
- een aandoening van het immuunsysteem die de longen, huid, ogen en/of lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose)
- een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn, zwakte en verlamming van de ledematen veroorzaakt; een aandoening waarbij de spieren makkelijk zwak en vermoeid raken
- een gat in de dunne darm
- pijnlijke, rode bultjes onder de huid
- jeuk, blaarvorming op de huid, huidafschilfering of huidzweren en/of zweren in de mond of in het slijmvlies van de neus, keel of geslachtsdelen (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze bewaartijd van 24 uur mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Als de flacons en/of infuuszakken in de koelkast zijn bewaard moeten zij vóór gebruik eerst op kamertemperatuur worden gebracht.

Ongebruikte infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pembrolizumab.

Eén flacon van 4 ml bevat 100 mg pembrolizumab. Elke ml van het concentraat bevat 25 mg pembrolizumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet KEYTRUDA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KEYTRUDA is een heldere tot licht glanzende, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 5,2 – 5,8. Het is verkrijgbaar in verpakkingen met één glazen flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: +30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening van de infusie

- De flacon niet schudden.
- Laat de flacon op kamertemperatuur komen (bij of beneden 25 °C).
- Voorafgaand aan de verdunning mag de flacon met vloeistof gedurende maximaal 24 uur buiten de koeling bewaard worden (temperatuur bij of beneden 25 °C).
- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat zij worden toegediend. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Trek de vereiste hoeveelheid tot 4 ml (100 mg) concentraat op en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of glucose 50 mg/ml (5 %) om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 10 mg/ml. Elke flacon bevat een overmaat van 0,25 ml (totale inhoud van de flacon is 4,25 ml) om de opbrengst van 4 ml concentraat te waarborgen. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Uit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de chemische en fysische *in use*-stabiliteit van KEYTRUDA bij 2 °C - 8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Deze bewaartijd van 24 uur mag maximaal 6 uur bewaring bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C) bevatten. Indien bewaard in de koelkast, laat de flacons en/of de infuuszakken op kamertemperatuur komen voor toediening. Dien de infusieoplossing intraveneus toe gedurende 30 minuten met gebruikmaking van een steriel, niet-pyrogeen in-line of add-on filter van 0,2 tot 5 µm met een lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde infusielijn.
- KEYTRUDA is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing die in de flacon is achtergebleven weg.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor pembrolizumab, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal zijn cumulatief 785 meldingen, met daarin 819 voorvallen van pneumonie, geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase. Van de 785 meldingen werden er 757 als ernstig bevonden en hadden 134 voorvallen een fatale afloop. Gezien de ernst van het voorval, het ontbreken van overeenstemming in het voorkomen van pneumonie in klinische onderzoeken met vergelijkbare behandelingen (chemotherapie en ipilimumab), en de weergave van de bijwerking in de samenvatting van de productkenmerken van vergelijkbare producten (ipilimumab, nivolumab), kan een causaal verband tussen pembrolizumab en pneumonie niet worden uitgesloten. Het PRAC beveelt daarom aan deze mogelijke bijwerking aan de samenvatting van de productkenmerken toe te voegen met een frequentie van 'Soms' en de bijsluiter dienovereenkomstig aan te passen.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pembrolizumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) die pembrolizumab bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.