

**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)  $\geq 50$  % 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  $\geq 1$  % 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.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling 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 of voor cHL.
- 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**

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

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van 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*
	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
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).

\* totdat de bijwerkingen herstellen tot graad 0-1.

KEYTRUDA moet permanent worden gestopt:

- Bij graad 4 toxiciteit met uitzondering van:
  - endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie of
  - hematologische toxiciteit, alleen bij patiënten met cHL bij wie KEYTRUDA moet worden onderbroken tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1
- Als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot  $\leq$  10 mg prednison of equivalent per dag
- Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1
- Als een gebeurtenis een tweede keer optreedt met een ernst van graad  $\geq$  3.

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

### 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  $\geq 2$*

Patiënten met *ECOG performance status score  $\geq 2$*  werden uitgesloten van de klinische studies (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  $\leq 1$  blijft en de corticosteroiddosis verminderd 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 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 substitutietherapie 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.

#### *Andere immuungerelateerde bijwerkingen*

De volgende additionele klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen: uveïtis, artritis, myositis, pancreatitis, ernstige huidreacties, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie en partiële insulten bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchymweefsel (zie rubriek 4.8).

Immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen.

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 toxiciteitsbijwerking (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die pembrolizumab kregen zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld (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.

#### 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).

### Patiënten uitgesloten van klinische studies

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische studies: actieve CZS-metastasen, ECOG PS  $\geq$  2, 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 monoklonaal 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 corticosteroïdbehandeling 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.

### Patiëntenwaarschuingskaart

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 Patiëntenwaarschuingskaart 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 3194 patiënten met gevorderd melanoom, NSCLC of cHL 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 (22 %), pruritus (15 %), 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 gemeld bij 3194 patiënten behandeld in klinische studies met pembrolizumab worden vermeld 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 ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab in klinische studies**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	anemie
Soms	neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, eosinofilie
Zelden	immuuntrombocytopenische purpura, hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	infusiegerelateerde reactie <sup>a</sup>
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak	hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie <sup>b</sup>
Soms	hypofysitis <sup>c</sup> , bijnierinsufficiëntie, thyreoïditis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	verminderde eetlust
Soms	diabetes mellitus type 1 <sup>d</sup> , hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie
Soms	epilepsie, lethargie, perifere neuropathie
Zelden	syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	droog oog
Soms	uveïtis <sup>e</sup>
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	pneumonitis <sup>f</sup> , dyspneu, hoest
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid
Vaak	colitis <sup>g</sup> , braken, buikpijn <sup>h</sup> , obstipatie, droge mond
Soms	pancreatitis <sup>i</sup>
Zelden	dunnedarmperforatie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	hepatitis <sup>j</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	huiduitslag <sup>k</sup> , pruritus <sup>l</sup>
Vaak	ernstige huidreacties <sup>m</sup> , vitiligo <sup>n</sup> , droge huid, erytheem, eczeem
Soms	lichenoïde keratose <sup>o</sup> , psoriasis, alopecia, dermatitis, acneïforme dermatitis, haarkleurveranderingen, papels
Zelden	erythema nodosum
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak	artralgie, myositis <sup>p</sup> , musculoskeletale pijn <sup>q</sup> , pijn in extremiteit, artritis <sup>r</sup>
Soms	tenosynovitis <sup>s</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	nefritis <sup>t</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie, oedeem <sup>u</sup> , pyrexie, influenza-achtige ziekte, rillingen
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine
Soms	verhoogd amylase, verhoogd bloedbilirubine, 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-papulaire, 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, Stevens-Johnsonsyndroom en graad  $\geq 3$  van het volgende: pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde rash en rash maculo-papulaire, dermatitis psoriasiformis)
- n. vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- o. lichenoïde keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- p. myositis (myalgie, myopathie, polymyalgia rheumatica en rabdomyolyse)
- q. musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn 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, gezichts-oedeem, 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 113 (3,5 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 49 (1,5 %), 27 (0,8 %), 9 (0,3 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,1 maanden (variërend van 2 dagen tot 19,3 maanden). De mediane duur was 1,9 maanden (variërend van 1 dag tot 17,2+ maanden). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 48 (1,5 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 68 patiënten, 1 met restverschijnselen.

#### *Immuungerelateerde colitis*

Colitis kwam voor bij 56 (1,8 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 12 (0,4 %), 35 (1,1 %) en 2 ( $< 0,1$  %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,5 maanden (variërend van 7 dagen tot 16,2 maanden). De mediane duur was 1,4 maanden (variërend van 1 dag tot 8,7+ maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 15 (0,5 %) patiënten. De colitis verdween bij 47 patiënten.

#### *Immuungerelateerde hepatitis*

Hepatitis kwam voor bij 19 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 4 (0,1 %), 12 (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 1,8 maanden (variërend van 8 dagen tot 20,9+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 6 (0,2 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 15 patiënten.

#### *Immuungerelateerde nefritis*

Nefritis kwam voor bij 11 (0,3 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 3 (0,1 %), 6 (0,2 %) 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 3,3 maanden (variërend van 12 dagen tot 10,5+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 4 (0,1 %) patiënten. De nefritis verdween bij 6 patiënten.

#### *Immuungerelateerde endocrinopathieën*

Hypofysitis kwam voor bij 18 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 6 (0,2 %), 9 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 4,0 maanden (variërend van 1 dag tot 11,9 maanden). De mediane duur was 4,7 maanden (variërend van 8+ dagen tot 12,7+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 4 (0,1 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 7 patiënten, 2 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 115 (3,6 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 27 (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 2,0 maanden (variërend van 10 dagen tot 15,0+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetten van pembrolizumab bij 2 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 88 (77 %) patiënten, 1 met restverschijnselen.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 285 (8,9 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 204 (6,4 %) 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 67 (24 %) patiënten, 4 met restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=241) was de incidentie van hypothyreoïdie 14,1 % (alle gradaties) met 0,4 % met graad 3.

#### 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 %) graft-versus-host-ziekte (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 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken, testten 29 (1,8 %) van de 1619 evalueerbare patiënten positief op therapiegebonden antilichamen tegen pembrolizumab. Er was geen bewijs voor een gewijzigde farmacokinetiek of gewijzigd veiligheidsprofiel bij ontwikkeling van anti-pembrolizumab-bindende 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

##### 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  $\geq 65$  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 patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS staan in figuur 1 en 2.

**Tabel 3: Respons op pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken bij niet eerder met ipilimumab behandelde patiënten met gevorderd melanoom 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
<b>OS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
p-waarde <sup>†</sup>	0,00358	0,00052	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (13; NB)
<b>PFS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Beste algehele respons</b>			
ORR % (95 %-BI)	33 % (27; 39)	34 % (28; 40)	12 % (8; 16)
Complete respons %	6 %	5 %	1 %
Partiële respons %	27 %	29 %	10 %
<b>Responsduur<sup>‡</sup></b>			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,4+; 8,1+)	8,3 (1,4+; 8,3)	Niet bereikt (1,1+; 7,9+)
% aanhoudend	97 %	89 %	88 %

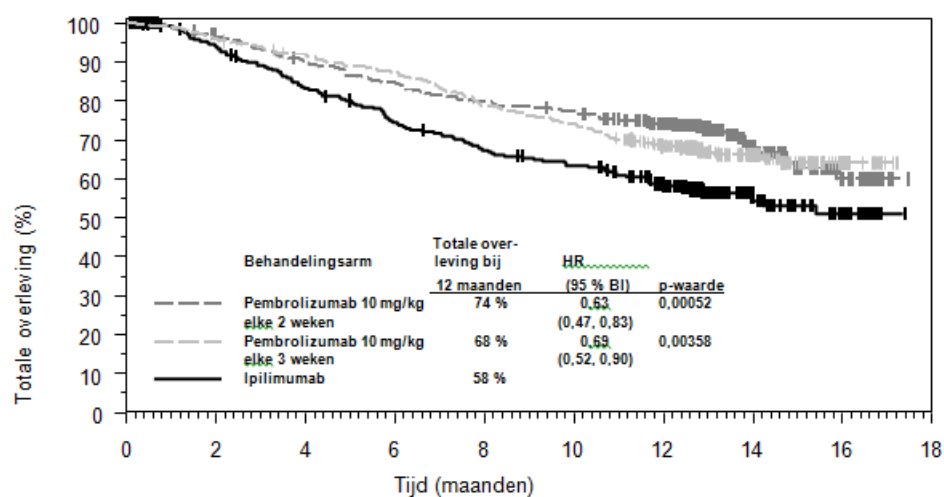
\* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

<sup>†</sup> Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

<sup>‡</sup> Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons

NB = niet beschikbaar

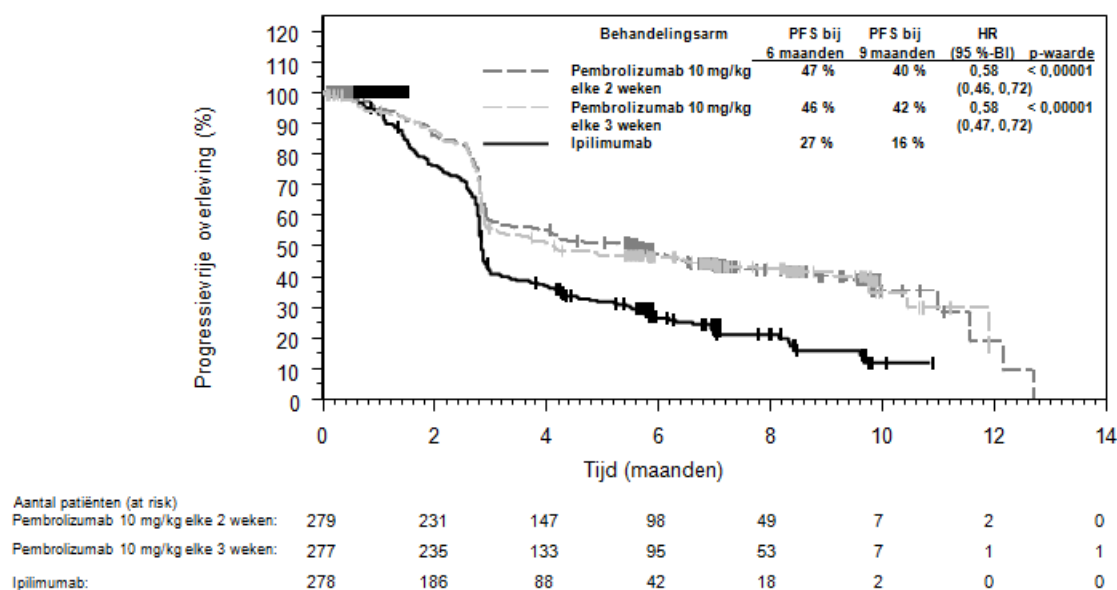
**Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)**



Aantal patiënten (at risk)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

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



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 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.

De gegevens met betrekking tot OS waren niet volledig op het moment van de PFS-analyse. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de voorlopige analyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie arm, stapte 48 % over op behandeling met pembrolizumab.

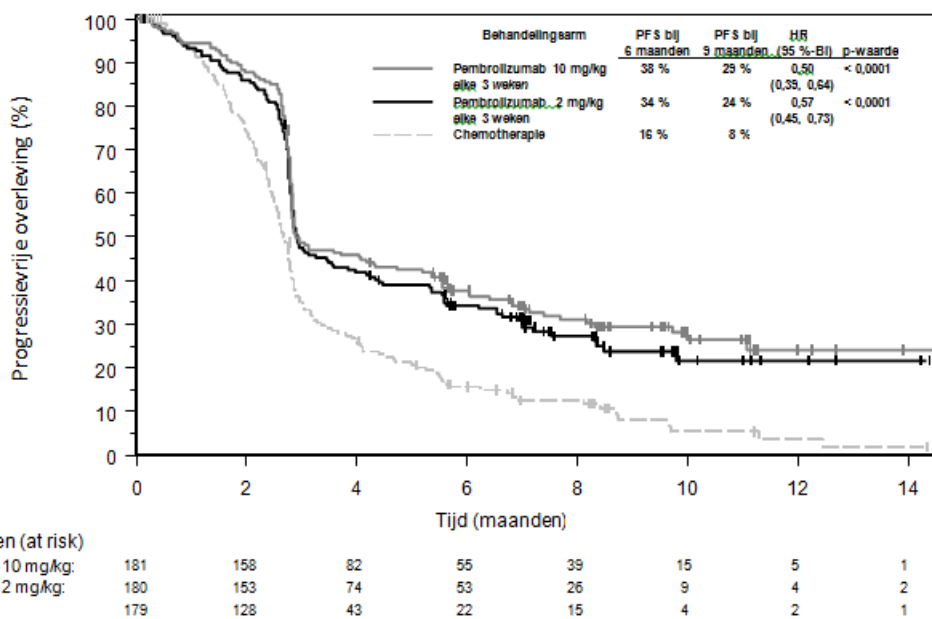
**Tabel 4: Respons op pembrolizumab 2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom in KEYNOTE-002**

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=181	Chemotherapie n=179
<b>PFS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
<b>OS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	73 (41 %)	69 (38 %)	78 (44 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
p-waarde <sup>†</sup>	0,2294	0,0664	---
<b>Beste algehele respons</b>			
ORR % (95 %-BI)	21 % (15; 28)	25 % (19; 32)	4 % (2; 9)
Complete respons %	2 %	3 %	0 %
Partiële respons%	19 %	23 %	4 %
<b>Responduur</b>			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,4+; 11,5+)	Niet bereikt (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% aanhoudend	87 %	80 %	63 %

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

† Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

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





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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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.

**Tabel 5: Respons op pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom 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
<b>Beste algehele respons* door IRO†</b>		
ORR %, (95 %-BI)	25 % (16; 35)	33 % (21; 48)
Complete respons	3 %	10 %
Partiële respons	21 %	24 %
Ziektebeheersing %‡	49 %	49 %
<b>Responsduur§</b>		
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (2,8+; 14,3+)	Niet bereikt (1,6+; 13,8+)
% aanhoudend	86 %¶	82 %#
<b>PFS</b>		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
6 maanden PFS percentage	43 %	50 %
<b>OS</b>		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (11; niet beschikbaar)	Niet bereikt (14; niet beschikbaar)
12 maanden OS percentage	60 %	72 %

\* 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=22 voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab; n=17 voor patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab

¶ Responders werden minimaal 12 maanden gevolgd na de start van de therapie

# Responders werden minimaal 15 maanden gevolgd na de start van de therapie

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 van KEYNOTE-002 van patiënten met het wild-type BRAF (n=415; 77 %) of BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=125; 23 %). De PFS hazard ratio's (HR's) (gepoolde pembrolizumab [2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken] vs. chemotherapie) waren 0,51 (95 %-BI: 0,41, 0,65) voor het wild-type BRAF en 0,56 (95 %-BI: 0,37, 0,85) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De PFS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,51 (95 %-BI: 0,39, 0,67) voor wild-type BRAF en 0,74 (95 %-BI: 0,46, 1,18) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. chemotherapie waren 0,83 (95 %-BI: 0,60, 1,15) voor het wild-type BRAF en 0,82 (95 %-BI: 0,47, 1,43) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,80 (95 %-BI: 0,55, 1,18) voor wild-type BRAF en 1,03 (95 %-BI: 0,55, 1,91) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De ORR voor gepoolde pembrolizumab en pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie was 27 % en 25 % vs. 6 % voor het wild-type BRAF en 12 % en 9 % vs. 0 % voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling.

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-006 van patiënten met het 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 %). De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [10 mg/kg elke 2 of 3 weken] vs. ipilimumab) waren 0,57 (95 %-BI: 0,45, 0,73) voor het wild-type BRAF, 0,50 (95 %-BI: 0,32, 0,77) voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 0,73 (95 %-BI: 0,48, 1,11) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab waren 0,61 (95 %-BI: 0,46, 0,82) voor het wild-type BRAF, 0,69 (95 %-BI: 0,33, 1,45) voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 0,75 (95 %-BI: 0,45, 1,26) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De ORR voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab was 34 % vs. 13 % voor het wild-type BRAF, 41 % vs. 13 % voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 21 % vs. 6 % voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling.

#### PD-L1-status bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-002 bij patiënten die PD-L1-positief waren (Allred proportion score van 2 of hoger hetgeen een PD-L1 membraanexpressie betekent in  $\geq 1$  % van de tumorcellen) vs. patiënten die PD-L1-negatief waren (Allred proportion score van 0 of 1). 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 (78 %), was 69 % (n= 291) PD-L1-positief en 31 % (n= 130) was PD-L1-negatief. De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken] vs. chemotherapie) waren 0,52 (95 %-BI: 0,39, 0,68) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,60 (95 %-BI: 0,38, 0,94) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De PFS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,54 (95% BI: 0,39, 0,75) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,89 (95 %-BI: 0,53, 1,50) voor PD-L1-negatieve patiënten. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. chemotherapie waren 0,82 (95 %-BI: 0,55, 1,23) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,77 (95 %-BI: 0,43, 1,37) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,93 (95 %-BI: 0,58, 1,49) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 1,19 (95 %-BI: 0,58, 2,46) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De ORR voor gepoolde pembrolizumab en pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie was 26 % en 23 % vs. 4 % voor patiënten die PD-L1-positief waren en 15 % en 11 % vs. 8 % voor patiënten die PD-L1-negatief waren.

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-006 bij patiënten die PD-L1-positief (n=671; 80 %) waren vs. 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. De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [10 mg/kg elke 2 of 3 weken] vs. ipilimumab) waren 0,53 (95 %-BI: 0,43, 0,65) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,73 (95 %-BI: 0,47, 1,11) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab waren 0,56 (95 %-BI: 0,43, 0,73) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,95 (95 %-BI: 0,56, 1,62) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De ORR voor de gepoolde pembrolizumab- vs. ipilimumabgroep was 37 % vs. 12 % voor patiënten die PD-L1-positief waren en 18 % vs. 11 % voor patiënten die PD-L1-negatief waren.

#### 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)  $\geq 50$  % 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 %. Ziektekaracteristieken 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 6 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie.

**Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024**

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

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

<sup>†</sup> Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

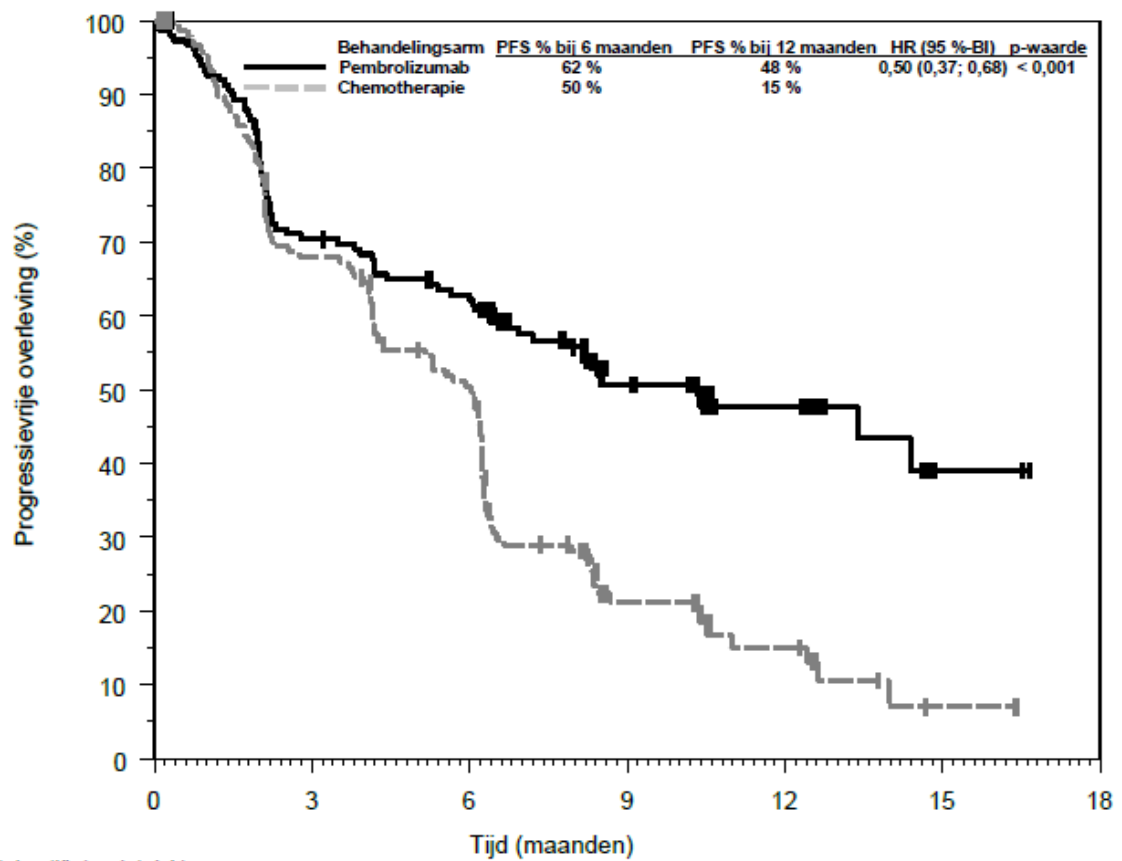
<sup>‡</sup> Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

<sup>§</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

<sup>¶</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

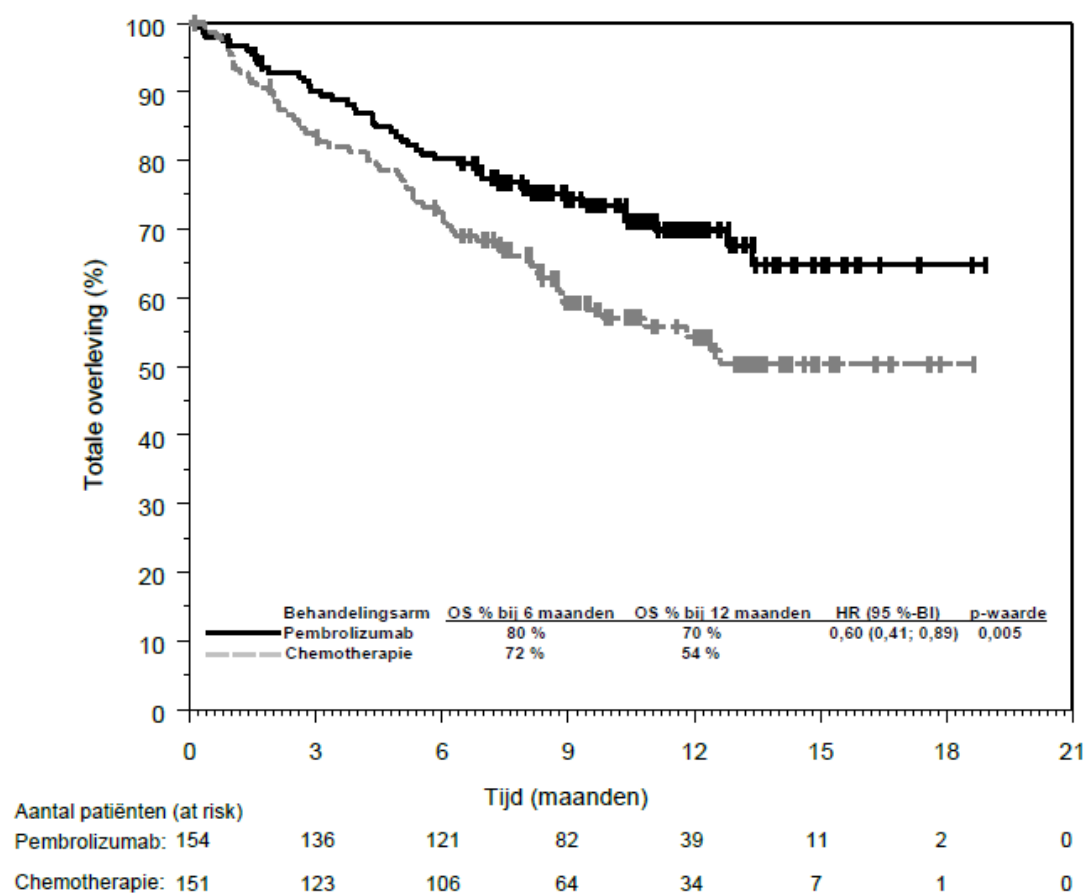
NB = niet beschikbaar

**Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat Populatie)**



Aantal patiënten (at risk)	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  $\geq 1$  % 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/m<sup>2</sup> 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 7 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 7: 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 <sup>2</sup> elke 3 weken
<b>TPS <math>\geq</math> 1 %</b>			
Aantal patiënten	344	346	343
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	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)
<b>Totaal responspercentage<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (95 %-BI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
<b>Responsduur<sup>§,¶,b</sup></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 %
<b>TPS <math>\geq</math> 50 %</b>			
Aantal patiënten	139	151	152
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
<b>Totaal responspercentage<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (95 %-BI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
<b>Responsduur<sup>§,¶,b</sup></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*

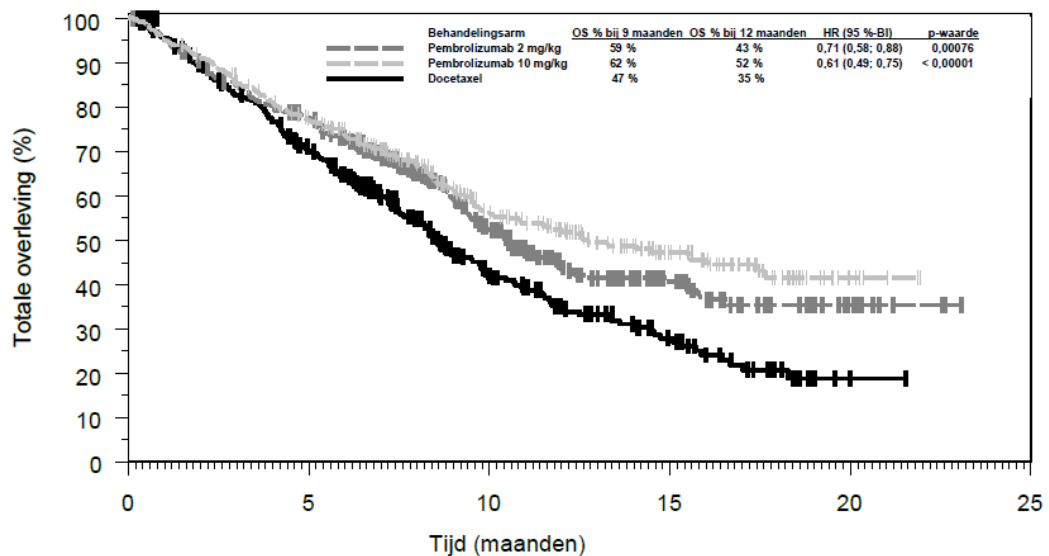
<sup>†</sup> Gebaseerd op de *stratified Log rank test*

<sup>‡</sup> Statistisch significant gebaseerd op een vooraf bepaald  $\alpha$  niveau aangepast op multiplicititeit

<sup>§</sup> 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
- ᵇ 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	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

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 refractair of recidief 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 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 8.

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013**

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

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

<sup>a</sup> Mediane follow-up van 10,1 maanden

<sup>b</sup> Mediane follow-up van 28,7 maanden

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

<sup>d</sup> Gebaseerd op patiënten (n=145) met een respons door een onafhankelijke review

<sup>e</sup> Gebaseerd op patiënten (n=18) met een respons door een onafhankelijke review

<sup>f</sup> Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 31 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

<sup>g</sup> Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 9 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

<sup>h</sup> 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.

### 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  $\geq 200$  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  
2 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)  $\geq 50$  % 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  $\geq 1$  % 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.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling 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 of voor cHL.
- 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**

<b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>	<b>Ernst</b>	<b>Wijziging van behandeling</b>
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek*
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Stop permanent
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreek*
	Graad 4	Stop permanent
Nefritis	Graad 2 met creatinine > 1,5 tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Onderbreek*
	Graad ≥ 3 met creatinine > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Stop permanent
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 ≥ 3	Onderbreek* 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*
	Graad ≥ 3 met ASAT of ALAT > 5 maal ULN of totaal bilirubine > 3 maal ULN	Stop permanent

<b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>	<b>Ernst</b>	<b>Wijziging van behandeling</b>
	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
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).

\* totdat de bijwerkingen herstellen tot graad 0-1.

KEYTRUDA moet permanent worden gestopt:

- Bij graad 4 toxiciteit met uitzondering van:
  - endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie of
  - hematologische toxiciteit, alleen bij patiënten met cHL bij wie KEYTRUDA moet worden onderbroken tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1
- Als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot  $\leq 10$  mg prednison of equivalent per dag
- Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1
- Als een gebeurtenis een tweede keer optreedt met een ernst van graad  $\geq 3$ .

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

### 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 $\geq 2$*

Patiënten met *ECOG performance status score*  $\geq 2$  werden uitgesloten van de klinische studies (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  $\leq 1$  blijft en de corticosteroiddosis verminderd 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 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 substitutietherapie 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.

#### *Andere immuungerelateerde bijwerkingen*

De volgende additionele klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen: uveïtis, artritis, myositis, pancreatitis, ernstige huidreacties, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie en partiële insulten bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchymweefsel (zie rubriek 4.8).

Immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen.

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 toxiciteitsbijwerking (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die pembrolizumab kregen zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld (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.

#### 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).

#### Patiënten uitgesloten van klinische studies

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische studies: actieve CZS metastasen, ECOG PS  $\geq$  2, 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 monoklonaal 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 corticosteroïdbehandeling 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.

#### Patiëntenwaarschuingskaart

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 Patiëntenwaarschuingskaart 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 3194 patiënten met gevorderd melanoom, NSCLC of cHL 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 (22 %), pruritus (15 %), 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 gemeld bij 3194 patiënten behandeld in klinische studies met pembrolizumab worden vermeld 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 ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab in klinische studies

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	anemie
Soms	neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, eosinofilie
Zelden	immuuntrombocytopenische purpura, hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	infusiegerelateerde reactie <sup>a</sup>
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak	hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie <sup>b</sup>
Soms	hypofysitis <sup>c</sup> , bijnierinsufficiëntie, thyreoïditis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	verminderde eetlust
Soms	diabetes mellitus type 1 <sup>d</sup> , hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie
Soms	epilepsie, lethargie, perifere neuropathie
Zelden	syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	droog oog
Soms	uveïtis <sup>e</sup>
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	pneumonitis <sup>f</sup> , dyspneu, hoest
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid
Vaak	colitis <sup>g</sup> , braken, buikpijn <sup>h</sup> , obstipatie, droge mond
Soms	pancreatitis <sup>i</sup>
Zelden	dunnedarmperforatie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	hepatitis <sup>j</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	huiduitslag <sup>k</sup> , pruritus <sup>l</sup>
Vaak	ernstige huidreacties <sup>m</sup> , vitiligo <sup>n</sup> , droge huid, erytheem, eczeem
Soms	lichenoïde keratose <sup>o</sup> , psoriasis, alopecia, dermatitis, acneïforme dermatitis, haarkleurveranderingen, papels
Zelden	erythema nodosum
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak	arthralgie, myositis <sup>p</sup> , musculoskeletale pijn <sup>q</sup> , pijn in extremiteit, artritis <sup>r</sup>
Soms	tenosynovitis <sup>s</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	nefritis <sup>t</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie, oedeem <sup>u</sup> , pyrexie, influenza-achtige ziekte, rillingen
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine
Soms	verhoogd amylase, verhoogd bloedbilirubine, 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-papulaire, 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, Stevens-Johnsonsyndroom en graad  $\geq 3$  van het volgende: pruritus, huiduitslag, gegeneraliseerde rash en rash maculo-papulaire, dermatitis psoriasiformis)
- n. vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- o. lichenoïde keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- p. myositis (myalgie, myopathie, polymyalgia rheumatica en rabdomyolyse)
- q. musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn 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, gezichts-oedeem, 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 113 (3,5 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 49 (1,5 %), 27 (0,8 %), 9 (0,3 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,1 maanden (variërend van 2 dagen tot 19,3 maanden). De mediane duur was 1,9 maanden (variërend van 1 dag tot 17,2+ maanden). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 48 (1,5 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 68 patiënten, 1 met restverschijnselen.

##### *Immuungerelateerde colitis*

Colitis kwam voor bij 56 (1,8 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 12 (0,4 %), 35 (1,1 %) en 2 ( $< 0,1$  %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,5 maanden (variërend van 7 dagen tot 16,2 maanden). De mediane duur was 1,4 maanden (variërend van 1 dag tot 8,7+ maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 15 (0,5 %) patiënten. De colitis verdween bij 47 patiënten.

##### *Immuungerelateerde hepatitis*

Hepatitis kwam voor bij 19 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 4 (0,1 %), 12 (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 1,8 maanden (variërend van 8 dagen tot 20,9+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 6 (0,2 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 15 patiënten.

### *Immuungerelateerde nefritis*

Nefritis kwam voor bij 11 (0,3 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 3 (0,1 %), 6 (0,2 %) 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 3,3 maanden (variërend van 12 dagen tot 10,5+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 4 (0,1 %) patiënten. De nefritis verdween bij 6 patiënten.

### *Immuungerelateerde endocrinopathieën*

Hypofysitis kwam voor bij 18 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 6 (0,2 %), 9 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 4,0 maanden (variërend van 1 dag tot 11,9 maanden). De mediane duur was 4,7 maanden (variërend van 8+ dagen tot 12,7+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 4 (0,1 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 7 patiënten, 2 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 115 (3,6 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 27 (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 2,0 maanden (variërend van 10 dagen tot 15,0+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetten van pembrolizumab bij 2 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 88 (77 %) patiënten, 1 met restverschijnselen.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 285 (8,9 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 204 (6,4 %) 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 67 (24 %) patiënten, 4 met restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=241) was de incidentie van hypothyreoïdie 14,1 % (alle gradaties) met 0,4 % in graad 3.

### *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 %) graft-versus-host-ziekte (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 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken, testten 29 (1,8 %) van de 1619 evalueerbare patiënten positief op therapiegebonden antilichamen tegen pembrolizumab. Er was geen bewijs voor een gewijzigde farmacokinetiek of gewijzigd veiligheidsprofiel bij ontwikkeling van anti-pembrolizumab-bindende 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. Beroepsbeoefenaars 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

##### 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  $\geq 65$  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 patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS staan in figuur 1 en 2.

**Tabel 3: Respons op pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken bij niet eerder met ipilimumab behandelde patiënten met gevorderd melanoom 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
<b>OS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
p-waarde <sup>†</sup>	0,00358	0,00052	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (NB; NB)	Niet bereikt (13; NB)
<b>PFS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Beste algehele respons</b>			
ORR % (95 %-BI)	33 % (27; 39)	34 % (28; 40)	12 % (8; 16)
Complete respons %	6 %	5 %	1 %
Partiële respons %	27 %	29 %	10 %
<b>Responsduur<sup>‡</sup></b>			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,4+; 8,1+)	8,3 (1,4+; 8,3)	Niet bereikt (1,1+; 7,9+)
% aanhoudend	97 %	89 %	88 %

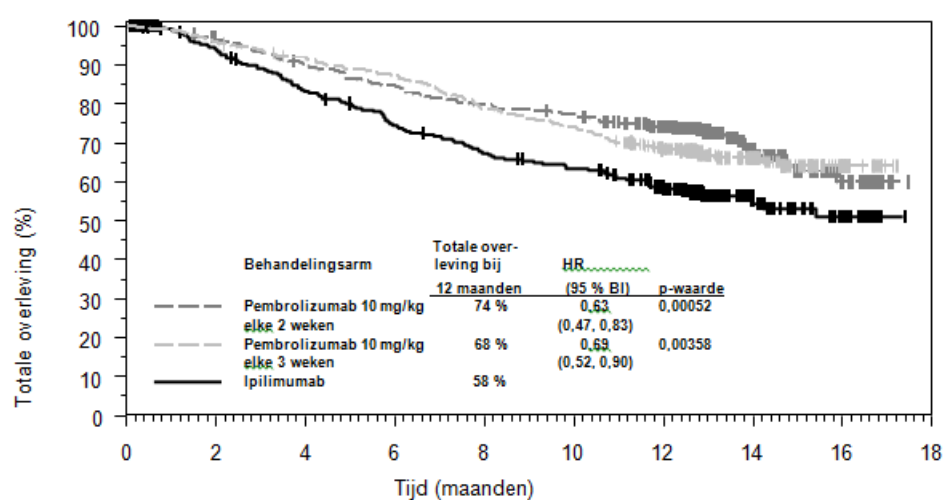
\* Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerd Cox proportional-hazard model

<sup>†</sup> Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

<sup>‡</sup> Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons

NB = niet beschikbaar

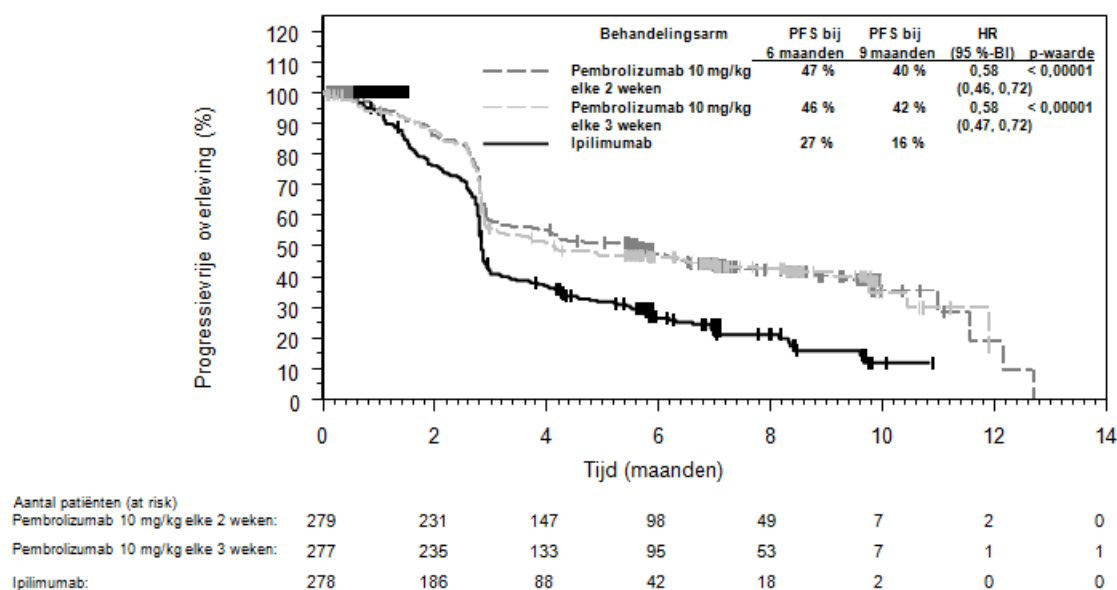
**Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-006 (intent-to-treat populatie)**



Aantal patiënten (at risk)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

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



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 corticosteroïden 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 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.

De gegevens met betrekking tot OS waren niet volledig op het moment van de PFS-analyse. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de voorlopige analyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie arm, stapte 48 % over op behandeling met pembrolizumab.

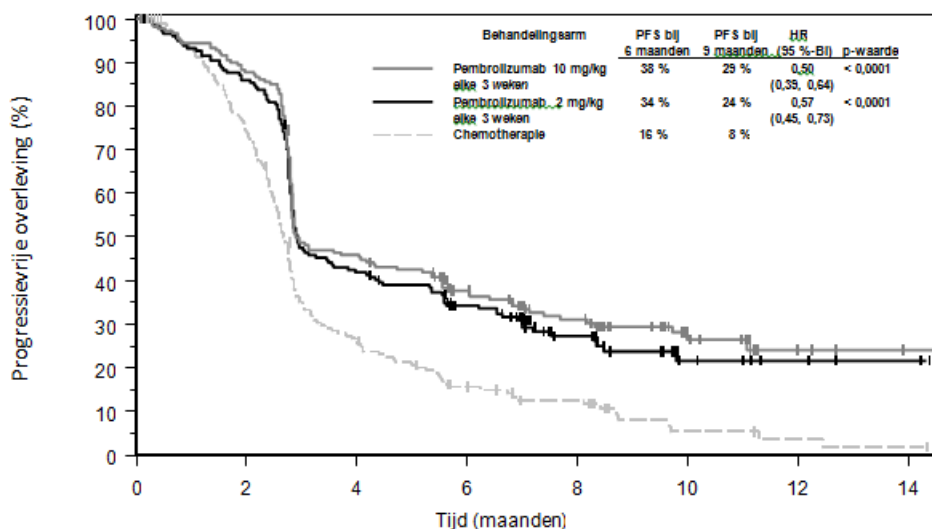
**Tabel 4: Respons op pembrolizumab 2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom in KEYNOTE-002**

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken n=181	Chemotherapie n=179
<b>PFS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
<b>OS</b>			
Aantal patiënten (%) met voorval	73 (41 %)	69 (38 %)	78 (44 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
p-waarde <sup>†</sup>	0,2294	0,0664	---
<b>Beste algehele respons</b>			
ORR % (95 %-BI)	21 % (15; 28)	25 % (19; 32)	4 % (2; 9)
Complete respons %	2 %	3 %	0 %
Partiële respons%	19 %	23 %	4 %
<b>Responduur</b>			
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (1,4+; 11,5+)	Niet bereikt (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% aanhoudend	87 %	80 %	63 %

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

† Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

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



Aantal patiënten (at risk)	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Chemotherapie:	179	128	43	22	15	4	2	1

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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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.

**Tabel 5: Respons op pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom 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
<b>Beste algehele respons* door IRO†</b>		
ORR %, (95 %-BI)	25 % (16; 35)	33 % (21; 48)
Complete respons	3 %	10 %
Partiële respons	21 %	24 %
Ziektebeheersing %‡	49 %	49 %
<b>Responsduur§</b>		
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (2,8+; 14,3+)	Niet bereikt (1,6+; 13,8+)
% aanhoudend	86 %¶	82 %#
<b>PFS</b>		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
6 maanden PFS percentage	43 %	50 %
<b>OS</b>		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (11; niet beschikbaar)	Niet bereikt (14; niet beschikbaar)
12 maanden OS percentage	60 %	72 %

\* 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=22 voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab; n=17 voor patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab

¶ Responders werden minimaal 12 maanden gevolgd na de start van de therapie

# Responders werden minimaal 15 maanden gevolgd na de start van de therapie

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 van KEYNOTE-002 van patiënten met het wild-type BRAF (n=415; 77 %) of BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling (n=125; 23 %). De PFS hazard ratio's (HR's) (gepoolde pembrolizumab [2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken] vs. chemotherapie) waren 0,51 (95 %-BI: 0,41, 0,65) voor het wild-type BRAF en 0,56 (95 %-BI: 0,37, 0,85) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De PFS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,51 (95 %-BI: 0,39, 0,67) voor wild-type BRAF en 0,74 (95 %-BI: 0,46, 1,18) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. chemotherapie waren 0,83 (95 %-BI: 0,60, 1,15) voor het wild-type BRAF en 0,82 (95 %-BI: 0,47, 1,43) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,80 (95 %-BI: 0,55, 1,18) voor wild-type BRAF en 1,03 (95 %-BI: 0,55, 1,91) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De ORR voor gepoolde pembrolizumab en pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie was 27 % en 25 % vs. 6 % voor het wild-type BRAF en 12 % en 9 % vs. 0 % voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling.

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-006 van patiënten met het 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 %). De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [10 mg/kg elke 2 of 3 weken] vs. ipilimumab) waren 0,57 (95 %-BI: 0,45, 0,73) voor het wild-type BRAF, 0,50 (95 %-BI: 0,32, 0,77) voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 0,73 (95 %-BI: 0,48, 1,11) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab waren 0,61 (95 %-BI: 0,46, 0,82) voor het wild-type BRAF, 0,69 (95 %-BI: 0,33, 1,45) voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 0,75 (95 %-BI: 0,45, 1,26) voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling. De ORR voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab was 34 % vs. 13 % voor het wild-type BRAF, 41 % vs. 13 % voor BRAF-mutaties zonder voorafgaande BRAF-behandeling en 21 % vs. 6 % voor BRAF-mutaties met voorafgaande BRAF-behandeling.

#### PD-L1-status bij melanoom

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-002 bij patiënten die PD-L1-positief waren (Allred proportion score van 2 of hoger hetgeen een PD-L1 membraanexpressie betekent in  $\geq 1$  % van de tumorcellen) vs. patiënten die PD-L1-negatief waren (Allred proportion score van 0 of 1). 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 (78 %), was 69 % (n= 291) PD-L1-positief en 31 % (n= 130) was PD-L1-negatief. De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [2 mg/kg of 10 mg/kg elke 3 weken] vs. chemotherapie) waren 0,52 (95 %-BI: 0,39, 0,68) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,60 (95 %-BI: 0,38, 0,94) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De PFS HR's voor pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,54 (95% BI: 0,39, 0,75) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,89 (95 %-BI: 0,53, 1,50) voor PD-L1-negatieve patiënten. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. chemotherapie waren 0,82 (95 %-BI: 0,55, 1,23) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,77 (95 %-BI: 0,43, 1,37) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie waren 0,93 (95 %-BI: 0,58, 1,49) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 1,19 (95 %-BI: 0,58, 2,46) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De ORR voor gepoolde pembrolizumab en pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken vs. chemotherapie was 26 % en 23 % vs. 4 % voor patiënten die PD-L1-positief waren en 15 % en 11 % vs. 8 % voor patiënten die PD-L1-negatief waren.

Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd van KEYNOTE-006 bij patiënten die PD-L1-positief (n=671; 80 %) waren vs. 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. De PFS HR's (gepoolde pembrolizumab [10 mg/kg elke 2 of 3 weken] vs. ipilimumab) waren 0,53 (95 %-BI: 0,43, 0,65) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,73 (95 %-BI: 0,47, 1,11) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De OS HR's voor gepoolde pembrolizumab vs. ipilimumab waren 0,56 (95 %-BI: 0,43, 0,73) voor patiënten die PD-L1-positief waren en 0,95 (95 %-BI: 0,56, 1,62) voor patiënten die PD-L1-negatief waren. De ORR voor de gepoolde pembrolizumab- vs. ipilimumabgroep was 37 % vs. 12 % voor patiënten die PD-L1-positief waren en 18 % vs. 11 % voor patiënten die PD-L1-negatief waren.

#### 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)  $\geq 50$  % 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 %. Ziektekaracteristieken 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 6 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie.

**Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024**

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

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

<sup>†</sup> Gebaseerd op de stratified Log rank test

<sup>‡</sup> Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

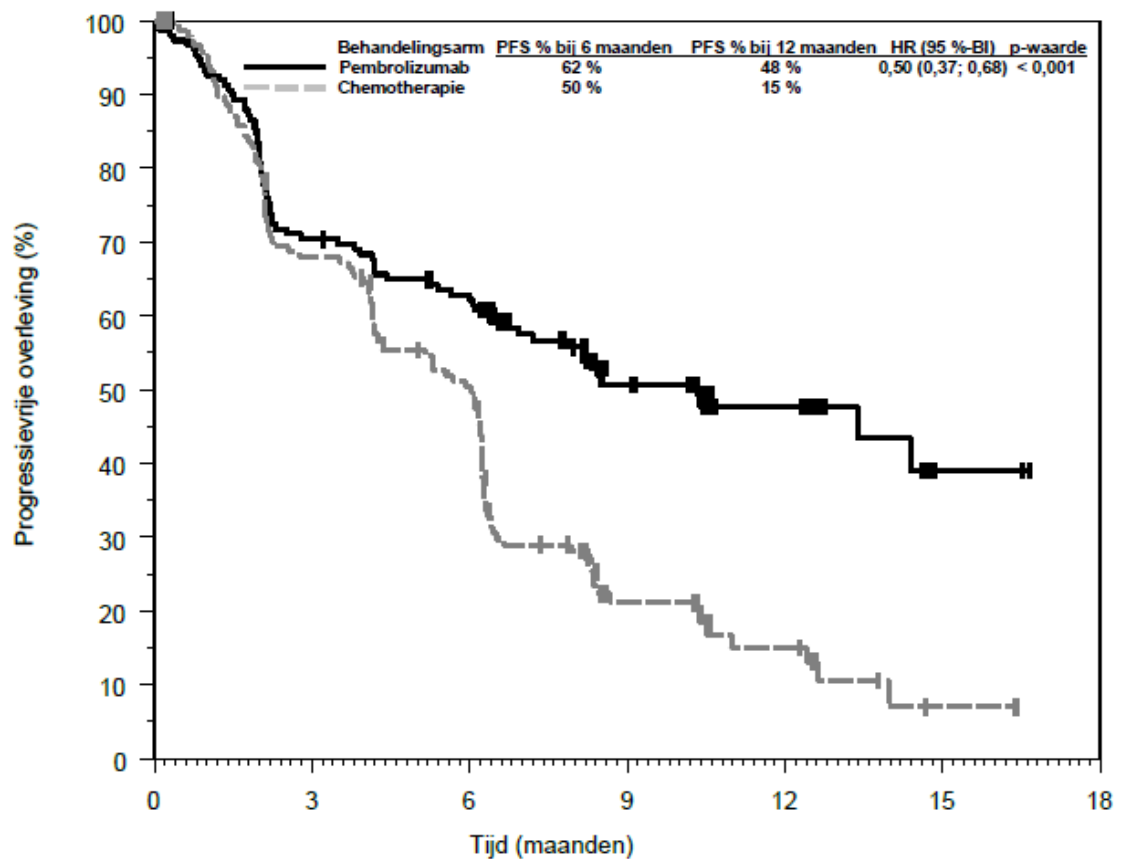
<sup>§</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

<sup>¶</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

NB = niet beschikbaar

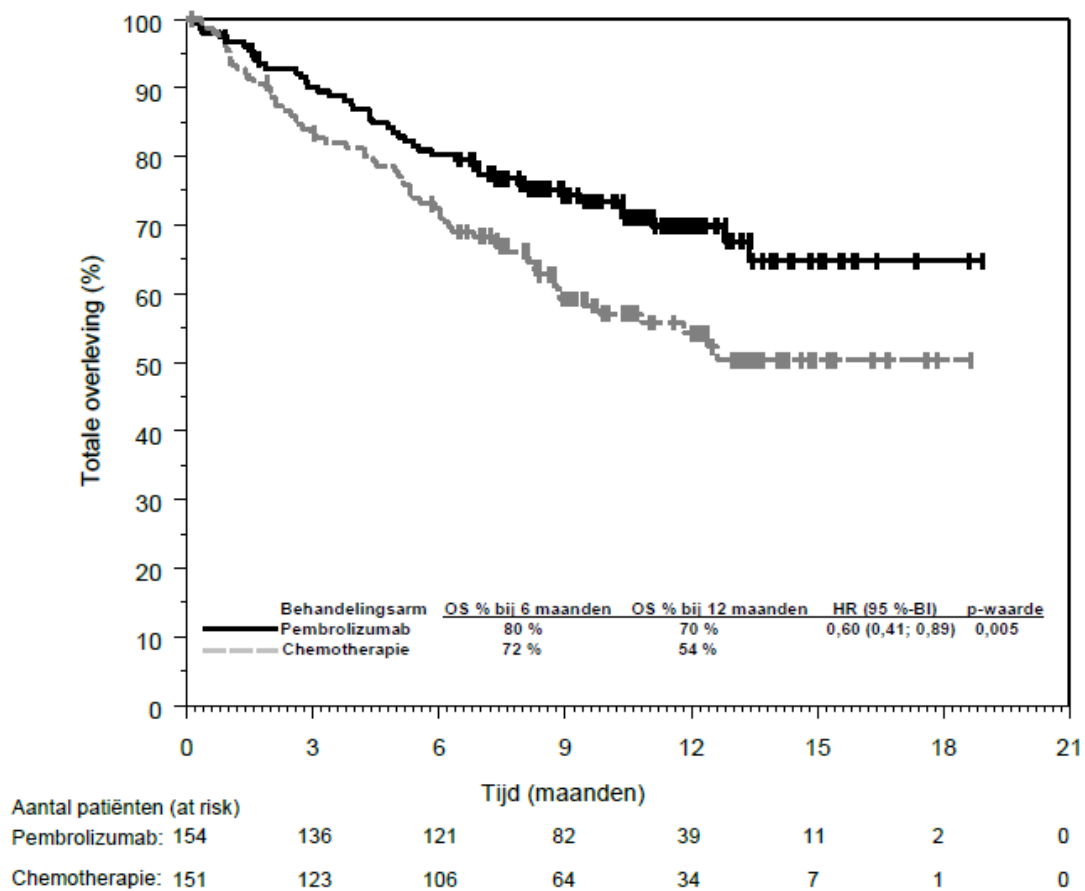


**Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat Populatie)**



Aantal patiënten (at risk)	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  $\geq 1$  % 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/m<sup>2</sup> 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 7 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 7: 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 <sup>2</sup> elke 3 weken
<b>TPS <math>\geq</math> 1 %</b>			
Aantal patiënten	344	346	343
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	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)
<b>Totaal responspercentage<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (95 %-BI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
<b>Responsduur<sup>§,#,p</sup></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 %
<b>TPS <math>\geq</math> 50 %</b>			
Aantal patiënten	139	151	152
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> elke 3 weken
<b>Totaal responspercentage<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (95 %-BI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
<b>Responsduur<sup>§,#,β</sup></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  $\alpha$  niveau aangepast op multiplicititeit

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

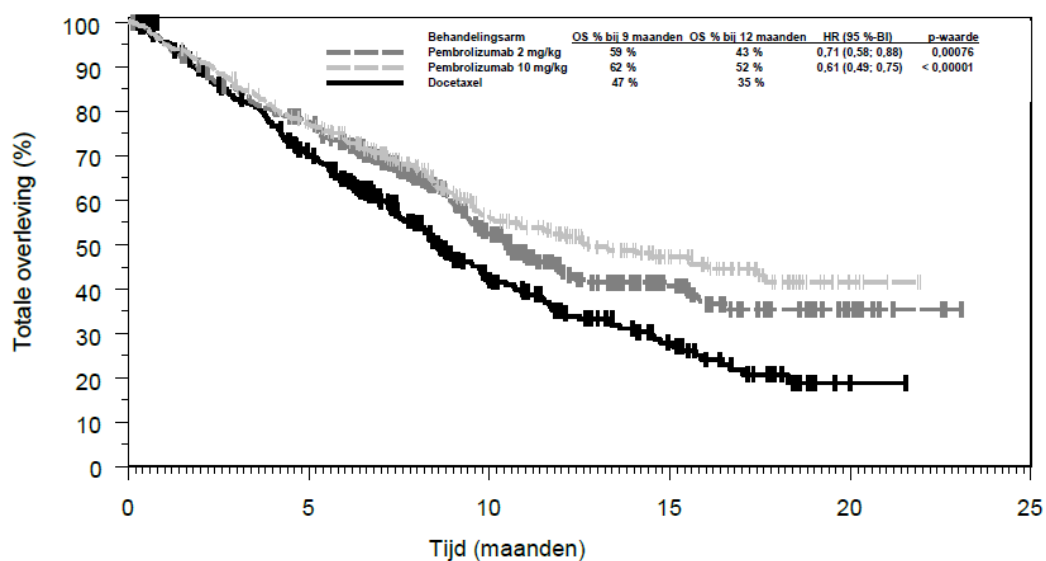
¶ Alle responsen waren gedeeltelijke responsen

# Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

β 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

β 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*  $\geq 1$  %, *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 refractair of recidief 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 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 8.

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-013<sup>b</sup></b>
<b>Eindpunt</b>	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
<b>Objectief responspercentage<sup>c</sup></b>		
ORR % (95 %-BI)	69 % (62,3; 75,2)	58 % (39,1; 75,5)
Volledige remissie	22 %	19 %
Gedeeltelijke remissie	47 %	39 %

	<b>KEYNOTE-087<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-013<sup>b</sup></b>
<b>Eindpunt</b>	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken n=31
<b>Responsduur<sup>c</sup></b>		
Mediaan in maanden (bereik)	11,1 (0,0+; 11,1) <sup>d</sup>	Niet bereikt (0,0+; 26,1+) <sup>e</sup>
% met duur ≥ 6 maanden	76 % <sup>f</sup>	80 % <sup>g</sup>
% met duur ≥ 12 maanden	---	70 % <sup>h</sup>
<b>Tijd tot respons</b>		
Mediaan in maanden (bereik)	2,8 (2,1; 8,8) <sup>d</sup>	2,8 (2,4; 8,6) <sup>e</sup>
<b>PFS<sup>c</sup></b>		
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 %
<b>OS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	4 (2 %)	4 (13 %)
6 maanden OS-percentage	99,5 %	100 %
12 maanden OS-percentage	97,6 %	87,1 %

<sup>a</sup> Mediane follow-up van 10,1 maanden

<sup>b</sup> Mediane follow-up van 28,7 maanden

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

<sup>d</sup> Gebaseerd op patiënten (n=145) met een respons door een onafhankelijke review

<sup>e</sup> Gebaseerd op patiënten (n=18) met een respons door een onafhankelijke review

<sup>f</sup> Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 31 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

<sup>g</sup> Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 9 patiënten met responsen van 6 maanden of langer

<sup>h</sup> 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.

## 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 lymfweefsel) (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 ( $\sim 7,5$  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  $\sim 0,2$  l/dag (CV: 37 %) en de terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is  $\sim 25$  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  $\geq 200$  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

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633/636/660 Research Court Frederick  
MD 21703-8619, V.S.

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
  - Andere irAR's waaronder uveïtis, myositis, pancreatitis, ernstige huidreacties en syndroom van Guillain-Barré
  - 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) (Onderzoek van de werkzaamheid na toekenning van de handelsvergunning): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P002 indienen: Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma – Final Study Report	1Q 2017
2. Post-authorisation efficacy study (PAES): de vergunninghouder moet het eindrapport voor onderzoek P006 indienen: A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma – Final Study Report	1Q 2017
3. Post-authorisation efficacy study (PAES): teneinde het voordeel in subgroepen van BRAF V600-mutatie- en PD-L1-negatieve patiënten bij de aanbevolen dosering te bevestigen, dient de vergunninghouder geactualiseerde analyses van Onderzoek P001 en Onderzoek P002 in te dienen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geactualiseerde gegevens uit de uiteindelijke analyse van de P002 over werkzaamheid in de subgroepen waarin 2 mg/kg vs. 10 mg/kg elke 3 weken met elkaar worden vergeleken.</li> <li>• Werkzaamheidsgegevens uit P001 in subgroepen waarin 2 mg/kg vs. 10 mg/kg elke 3 weken worden vergeleken, met de cut-off-datum 18 oktober 2014 uit delen B2 en D uit P001, en per dosering.</li> </ul>	1Q 2017 3Q 2015

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
4. 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
5. 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
6. 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
<p>7. De waarde van biomarkers om de werkzaamheid van pembrolizumab te voorspellen moet verder worden onderzocht, met name:</p> <p>Alhoewel de PD-L1 status een voorspellende waarde heeft voor de respons bij gevorderde melanoompatiënten, zijn blijvende responsen waargenomen bij PD-L1-negatieve patiënten. 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 melanoomonderzoeken (P001, P002 en P006) en NSCLC-onderzoeken (P001, P010, P024 en P042):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vergelijking tussen PD-L1 IHC-kleuring in opgeslagen vs. nieuw verkregen weefsel (alleen melanoomonderzoeken)</li> <li>• vergelijking van PD-L1 IHC tussen pre- en post-behandeling tumorweefsel (alleen melanoomonderzoeken)</li> <li>• gegevens met betrekking tot de Nanostring RNA-gen-signatuur</li> <li>• IHC-kleuring voor PD-L2</li> <li>• gegevens met betrekking tot RNA en proteomisch serum profilering</li> <li>• gegevens met betrekking tot immuuncel-profilering (perifeer bloed) (alleen melanoomonderzoeken)</li> </ul>	1Q 2017 2Q 2020

**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.

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 of een levertransplantatie heeft gehad
- nierschade heeft of een niertransplantatie 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
- 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 bijnieren), 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 alvleesklier, waarbij buikpijn, misselijkheid en braken kan voorkomen
- ontsteking van de huid, waarbij huiduitslag kan voorkomen
- 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 of klassiek hodgkinlymfoom.
- 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 tijdens klinische onderzoeken:

##### **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
- droge ogen
- maagpijn; verstopping; braken
- rode verdikte huiduitslag, soms met blaren; huidplekken die hun kleur hebben verloren; droge, jeukende huid
- 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)**

- 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
- ontsteking van de ogen; oogpijn, irritatie, jeuk of roodheid in het oog; onaangename gevoeligheid voor licht; zien van vlekken
- hoge bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de lever
- 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 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

#### **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).

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.Β.Ε.Ε  
Τηλ: +30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 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

**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.

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 of een levertransplantatie heeft gehad
- nierschade heeft of een niertransplantatie 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
- 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 bijnieren), waarbij snelle hartsleg, 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 alvleesklier, waarbij buikpijn, misselijkheid en braken kan voorkomen
- ontsteking van de huid, waarbij huiduitslag kan voorkomen
- 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 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 of klassiek hodgkinlymfoom.
- 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 tijdens klinische onderzoeken:

##### **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
- droge ogen
- maagpijn; verstopping; braken
- rode verdikte huiduitslag, soms met blaren; huidplekken die hun kleur hebben verloren; droge, jeukende huid
- 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)**

- 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
- ontsteking van de ogen; oogpijn, irritatie, jeuk of roodheid in het oog; onaangename gevoeligheid voor licht; zien van vlekken
- hoge bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de lever
- 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 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

#### **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).

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

**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

**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.