



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/557386/2022
EMA/H/C/003820

Keytruda (*pembrolizumab*)

En oversigt over Keytruda, og hvorfor det er godkendt i EU

Hvad er Keytruda, og hvad anvendes det til?

Keytruda er et kræftlægemiddel, der anvendes til at behandle:

- melanomer, en form for hudkræft
- ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC)
- klassisk Hodgkins lymfom – kræft i de hvide blodlegemer
- urotelial kræft – kræft i blæren og urinvejene
- en form for kræft i hovedet og halsen kaldet hoved- og halspladecellekarcinom (HNSCC)
- nyrecellekarcinom (en type nyrekræft)
- spiserørskræft, herunder kræft i overgangen mellem spiserøret og maven
- en form for brystkræft, der kaldes triple-negativ brystkræft
- endometriekarcinom (kræft i livmoderslimhinden)
- livmoderhalskræft
- følgende kræftformer med såkaldt høj mikrosatellit-instabilitet (microsatellite instability high, MSI-H) eller manglende evne til at reparere gener med fejl (mismatch repair deficient, dMMR):
 - kolorektal kræft (kræft i tyktarmen eller endetarmen)
 - endometriekarcinom (kræft i livmoderslimhinden)
 - mavekræft, tyndtarmskræft, galdegangs- eller galdeblærekræft.

Keytruda anvendes hovedsageligt hos voksne med kræft, der er fremskreden, har spredt sig eller er vendt tilbage, ikke responderer på andre behandlinger eller ikke kan fjernes ved operation. Keytruda anvendes desuden til børn i alderen 3 år og derover med klassisk Hodgkins lymfom og til unge i alderen 12 år og derover med melanom. Ved nogle kræftformer gives det kun til patienter, hvis

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



tumorer enten danner visse mængder af et bestemt protein kaldet PD-L1 eller er fundet at være MSI-H eller dMMR.

Keytruda anvendes også til at forhindre kræft i at vende tilbage, efter at patienterne har fået fjernet melanomer eller nyrecellekarcinom ved operation (adjuverende behandling).

Ved spiserørskræft, livmoderhalskræft og triple-negativ brystkræft anvendes Keytruda i kombination med kemoterapi og andre kræftlægemidler. Hos nogle patienter med triple-negativ brystkræft kan Keytruda gives før operation (neoadjuverende behandling) og efter operation (adjuverende behandling). Det kan anvendes som enkeltstofbehandling eller i kombination med andre kræftlægemidler ved NSCLC, HNSCC, endometriekarcinom og nyrecellekarcinom. Ved de øvrige kræftformer anvendes Keytruda kun som enkeltstofbehandling.

Keytruda indeholder det aktive stof pembrolizumab.

Hvordan anvendes Keytruda?

Keytruda gives som infusion (drop) i en vene. Dosen til voksne er enten 200 mg hver tredje uge eller 400 mg hver sjette uge. Dosen af Keytruda til børn og unge er 2 mg pr. kg legemsvægt, dog maksimalt 200 mg.

Lægen kan udsætte doserne, hvis der opstår visse bivirkninger, eller helt standse behandlingen, hvis bivirkningerne er svære. Det er i nogle tilfælde nødvendigt at udføre tests til kontrol af PD-L1-niveaueet eller MSI-H-/dMMR-tumorstatus, før behandling indledes.

Lægemidlet fås kun på recept, og behandlingen skal indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med kræftbehandling. Hvis du ønsker mere information om anvendelsen af Keytruda, kan du læse indlægssedlen eller kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan virker Keytruda?

Det aktive stof i Keytruda, pembrolizumab, er et monoklonalt antistof, dvs. et protein, der er beregnet til at genkende og blokere en receptor (et mål), der kaldes PD-1. Nogle kræftformer kan danne et protein (PD-L1), der i kombination med PD-1 indvirker på visse celler i immunforsvaret ved at afbryde deres aktivitet og forhindre dem i angribe kræften. Ved at blokere PD-1 forhindrer pembrolizumab kræften i at afbryde disse immuncellers aktivitet, og derved øges immunforsvarets evne til at dræbe kræftcellerne.

Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Keytruda?

Melanom (hudkræft)

Keytruda kan forsinke forværringen af melanomer og forbedre overlevelsen. Resultater fra et studie blandt 540 tidligere behandlede patienter med melanomer viste, at sygdommen 2 år efter påbegyndelsen af behandlingen ikke var forværret hos 16 % af de patienter, der blev behandlet med Keytruda, mod under 1 % af dem, der blev behandlet med kemoterapi.

Et andet studie omfattede 834 patienter med melanomer, som fik enten Keytruda eller et andet lægemiddel (ipilimumab). Patienter, der blev behandlet med Keytruda, levede i op til 5,6 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mod 2,8 måneder for ipilimumab. Endvidere levede op til 74 % af de patienter, der blev behandlet med Keytruda, i mindst 12 måneder efter at have startet behandlingen, mod 59 % af dem, der fik ipilimumab.

I et tredje studie blandt 1 019 patienter, der var blevet opereret og havde stor risiko for, at kræften vendte tilbage, blev Keytruda sammenlignet med placebo (en uvirksom behandling). Efter halvandet år var 72 % af de patienter, der fik Keytruda, stadig sygdomsfrie mod 54 % af de patienter, der fik placebo.

Et andet studie sammenlignede Keytruda med placebo hos 976 patienter, som ikke tidligere havde fået anden behandling, og som havde fået fjernet deres kræft ved operation. Efter 14,3 måneders behandling var patienterne døde, eller kræften var vendt tilbage, hos 11 % af de dem, der blev behandlet med Keytruda, sammenlignet med ca. 17 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Da melanom hos unge ligner sygdommen hos voksne, forventes Keytruda at være lige så effektivt hos unge som hos voksne. Dataene for voksne gælder derfor også for unge.

Ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC)

Keytruda er også effektivt med hensyn til at forsinke sygdomsforværringen og forbedre overlevelsesraten hos NSCLC-patienter, der er testet positive for PD-L1-proteinet.

I et studie blandt ca. 1 000 tidligere behandlede patienter levede patienterne længere med Keytruda som enkeltstofbehandling (ca. 11 måneder) end ved behandling med et andet kræftlægemiddel kaldet docetaxel (ca. 8 måneder). Perioden, hvor sygdommen ikke forværredes, var ca. 4 måneder for begge behandlinger. Keytruda var mere effektivt hos patienter, der testede stærkt positive for PD-L1. Disse patienter levede i gennemsnit i 15 måneder, hvoraf de 5 måneder var uden sygdomsforværring.

I et andet lungekræftstudie blandt 305 tidligere ubehandlede patienter, hvis tumorer testede stærkt positive for PD-L1, levede patienter, som fik Keytruda, i ca. 10 måneder uden sygdomsforværring mod 6 måneder for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi.

Keytruda er også effektivt som kombinationsbehandling ved en type NSCLC kaldet ikkeplanocellulær kræft, baseret på den pågældende type cancercelle. I et studie blandt 616 patienter med ikkeplanocellulær NSCLC, der havde spredt sig, var 69 % af de patienter, der tog Keytruda sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, i live efter 11 måneder mod under halvdelen af de patienter, som kun fik pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Patienter, der blev behandlet med Keytruda, overlevede desuden i gennemsnit i 8,8 måneder, uden at sygdommen forværredes, mod 4,9 måneder for patienter, der ikke fik Keytruda.

I et yderligere studie blandt 559 patienter med planocellulær NSCLC, som havde spredt sig, levede patienter, der fik Keytruda sammen med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel, i gennemsnit i 15,9 måneder mod 11,3 måneder for patienter, der fik placebo sammen med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel. Patienterne i den gruppe, der fik Keytruda, levede i gennemsnit i ca. 6 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mod 4,8 måneder for patienterne i den gruppe, der fik placebo.

Hodgkins lymfom

Keytruda fjerner helt eller delvist kræftcellerne ved klassisk Hodgkins lymfom, som ikke er forbedret, eller som var vendt tilbage efter tidligere behandling.

I et hovedstudie blandt 210 voksne patienter medførte Keytruda fuld eller delvis remission (bedring) af kræften hos 71 % af patienterne. 28 % af patienterne oplevede fuld remission, dvs. havde ikke længere symptomer på kræft. Patienterne levede i gennemsnit i ca. 14 måneder, uden at deres sygdom forværredes.

Et andet hovedstudie blandt 304 voksne viste, at Keytruda også var effektivt hos patienter, der enten havde prøvet stamcelletransplantation eller havde fået to andre behandlinger og ikke kunne få en

stamcelletransplantation. I dette studie levede patienter, som fik Keytruda, i gennemsnit i 13 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mod ca. 8 måneder for dem, der blev behandlet med brentuximab vedotin. Data fra et studie blandt børn viser, at lægemidlet også kan være effektivt hos denne aldersgruppe.

Urotelial kræft

Keytruda forbedrer overlevelsesraten hos patienter med urotelial kræft. Et studie omfattede 542 patienter, der tidligere var blevet behandlet med platinbaserede lægemidler, og som fik enten Keytruda eller et andet kræftlægemiddel valgt af lægen (paclitaxel, docetaxel eller vinflunin). Patienter, der blev behandlet med Keytruda, levede i gennemsnit i ca. 10 måneder mod ca. 7 måneder med de andre kræftlægemidler. Keytruda forsinkede ikke forværringen af sygdommen set i forhold til de andre kræftlægemidler (der gik henholdsvis to og tre måneder, inden sygdommen forværredes).

I et andet hovedstudie blandt 370 patienter, som ikke kunne behandles med cisplatinholdige lægemidler, medførte Keytruda fuld eller delvis remission (bedring) af kræften hos 108 patienter (29 %). 30 patienter (8 %) oplevede fuld remission, dvs. havde ikke længere symptomer på kræft.

Hoved- og halskræft

Keytruda er også effektivt med hensyn til at forbedre overlevelsesraten hos patienter med hoved- og halspladecellekarcinom (HNSCC), der har spredt sig eller er vendt tilbage. I et studie blandt 495 patienter levede patienter, som havde høje niveauer af PD-L1, og som blev behandlet med Keytruda, i gennemsnit 11,6 måneder, mens patienter, der tog standardkræftbehandlinger, levede i 6,6 måneder.

Et andet studie blandt 882 patienter med HNSCC viste, at Keytruda som enkeltstofbehandling eller i kombination med platin- og 5-fluorouracilbaseret (5-FU-baseret) kemoterapi er effektivt med hensyn til at forlænge patienternes liv, når HNSCC tester positiv for et vist niveau af PD-L1. Patienter, der tog kombinationen med Keytruda, levede i gennemsnit i 13,6 måneder mod 10,4 måneder for patienter, der tog andre standardbehandlinger. Desuden levede patienter, der tog Keytruda som enkeltstofbehandling, i gennemsnit i 12,3 måneder mod 10,3 måneder for patienter, der tog andre standardbehandlinger.

I dette studie forværredes sygdommen i gennemsnit ikke i 5,1 måneder hos patienter, der tog Keytruda-kombinationen, i 3,2 måneder hos patienter, der tog Keytruda som enkeltstofbehandling, og i 5,0 måneder hos patienter, der tog andre standardbehandlinger.

Nyrekreft

I et studie blandt 861 patienter med nyrecellekarcinom levede patienter, der fik Keytruda i kombination med et lægemiddel, der allerede er godkendt til behandling af nyrecellekarcinom, i ca. 15 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mod 11 måneder for patienter, der fik behandling med et andet lægemiddel mod nyrecellekarcinom, sunitinib, der blev anvendt som kontrolbehandling. Keytruda er også effektivt med hensyn til at forbedre overlevelsesraten hos patienter med nyrecellekræft. Efter 18 måneder var 81 % af de patienter, der fik kombinationsbehandlingen, stadig i live mod 71 % af patienterne i den gruppe, der fik sunitinib.

I et andet studie, der omfattede 1 069 patienter med nyrecellekarcinom, blev virkningen af Keytruda eller everolimus i kombination med lenvatinib sammenlignet med virkningen af sunitinib. I dette studie overlevede patienterne i den gruppe, der fik Keytruda plus lenvatinib, i ca. 24 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mens patienterne i den gruppe, der fik sunitinib, levede i 9 måneder, uden at deres sygdom forværredes.

Et tredje studie vedrørte virkningen af Keytruda efter operation hos 994 patienter med højere risiko for, at kræften vendte tilbage. Efter ét år var sandsynligheden for at være i live, uden at sygdommen vendte tilbage, 86 % for patienter, der fik Keytruda, sammenlignet med 76 % for patienter, der fik placebo. Efter to år var tallene 77 % for dem, der fik Keytruda, og 68 % for dem, der fik placebo.

Spiserørskræft

I et hovedstudie blandt 749 patienter med spiserørskræft, som var fremskreden eller havde spredt sig, blev Keytruda plus kemoterapi sammenlignet med placebo plus kemoterapi.

Behandlingen med Keytruda var hovedsagelig til fordel for patienter, hvis kræft producerede et højt indhold af PD-L1. Blandt disse patienter levede dem, der fik Keytruda, i gennemsnit i ca. 14 måneder, mens dem, der fik placebo, levede i 9 måneder. Derudover levede patienterne i Keytruda-gruppen i 8 måneder, uden at sygdommen forværredes, mod 6 måneder for patienterne i placebogruppen.

Triple-negativ brystkræft

I et hovedstudie med 1 174 patienter med farlig triple-negativ brystkræft i et tidligt stadie sammenlignede man Keytruda givet før operation (neoadjuverende behandling) og efter operation (adjuverende behandling) med placebo givet før og efter operation. Alle patienter i studiet, hvis kræft var lokalt fremskreden med risiko for at vende tilbage, fik også kemoterapi før operation. Resultatet var, at 64 % af de patienter, der fik Keytruda som neoadjuverende behandling, ikke havde tegn på invasiv kræft i det brystvæv, der blev fjernet under operation, mod 55 % af dem, der blev behandlet med placebo. Efter 24 måneder var sandsynligheden for overlevelse uden tilbagefald endvidere 88 % for patienter, som fik Keytruda som neoadjuverende og adjuverende behandling, mod 81 % for dem, der blev behandlet med placebo.

I et yderligere hovedstudie blev Keytruda plus kemoterapi sammenlignet med placebo og kemoterapi hos 847 patienter med tidligere ubehandlet triple-negativ brystkræft, der enten ikke kunne fjernes ved operation eller havde spredt sig. Blandt patienter med et højt indhold af PD-L1 levede dem i gruppen, der fik Keytruda, i næsten 10 måneder, uden at deres sygdom forværredes. Set i forhold hertil levede dem i gruppen, der fik placebo, i 5 måneder, uden at deres sygdom forværredes. Med hensyn til overlevelseshraten levede dem i gruppen, der fik Keytruda, længere: 23 måneder mod 16 måneder.

Endometriekarcinom

I et studie blandt 827 patienter med endometriekarcinom blev Keytruda plus lenvatinib sammenlignet med kemoterapibehandlinger (doxorubicin eller paclitaxel). Patienterne i den gruppe, der fik Keytruda, levede i ca. 7 måneder, uden at deres sygdom forværredes, mens patienterne i den gruppe, der fik kemoterapi, levede i næsten 4 måneder, uden at deres sygdom forværredes. Med hensyn til overlevelseshraten levede patienterne i den gruppe, der fik Keytruda, i gennemsnit i ca. 18 måneder. I sammenligning levede patienterne i den gruppe, der fik kemoterapi, i 11 måneder.

Livmoderhalskræft

Keytruda givet sammen med andre kræftbehandlinger er også effektivt hos patienter med livmoderhalskræft, der er vendt tilbage efter tidligere behandling eller har spredt sig og testet positiv for PDL-1-protein.

Patienter, der fik Keytruda sammen med kemoterapi med eller uden et andet kræftlægemiddel kaldet bevacizumab, levede i gennemsnit i 10,4 måneder, uden at deres sygdom forværredes (273 patienter), mod 8,2 måneder for dem, der kun fik kemoterapi med eller uden bevacizumab (275 patienter).

Desuden viser de tidlige data fra studiet, at patienter, som fik Keytruda, lever længere end dem, der ikke gjorde.

Kræft med MSI-H- eller dMMR

I et hovedstudie blev Keytruda sammenlignet med standardbehandling, herunder kemoterapi, hos 307 patienter med kolorektal kræft med MSI-H eller dMMR, der havde spredt sig. Disse patienter var ikke tidligere blevet behandlet for deres kræftsygdom. Patienter, som fik Keytruda, levede i ca. 17 måneder, uden at sygdommen forværredes, mod 8 måneder for de patienter, der fik standardbehandling.

To yderligere studier så på virkningen af Keytruda hos patienter med andre kræftsygdomme med MSI-H- eller dMMR, som havde spredt sig og var vendt tilbage efter tidligere behandlinger. Blandt de patienter, der deltog i studiet, havde 124 kolorektal kræft, 83 endometriekarcinom, 51 mavekræft, 27 kræft i tyndtarmen, og 22 galdegangs- eller galdeblærekræft.

Andelen af patienter, hvis kræft udviste respons på behandling med Keytruda, var ca. 34 % hos patienter med kolorektal kræft, 51 % hos patienter med endometriekarcinom, 37 % hos patienter med mavekræft, 56 % hos patienter med tyndtarmskræft og 41 % hos patienter med galdegangs- eller galdeblærekræft.

Hvilke risici er der forbundet med Keytruda?

Bivirkningerne ved Keytruda er primært relateret til immunforsvarets aktivitet, som kan medføre betændelse i kropsorganer og -væv, og de kan være alvorlige, selvom de for de flestes vedkommende forsvinder med passende behandling, eller når behandlingen med Keytruda ophører. De hyppigste bivirkninger (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 5 personer) ved Keytruda som enkeltstofbehandling er træthed, kvalme og diarré. De alvorligste bivirkninger var immunreaktioner og alvorlige reaktioner i forbindelse med infusionen.

Der kan forekomme yderligere bivirkninger, når Keytruda anvendes sammen med andre kræftmidler. Den fuldstændige liste over bivirkninger og begrænsninger ved Keytruda fremgår af indlægssedlen.

Hvorfor er Keytruda godkendt i EU?

Keytruda er effektivt med hensyn til at forbedre overlevelsesraten eller forsinke forværringen af sygdommen hos patienter med fremskreden kræft eller kræft, som har spredt sig eller er vendt tilbage eller ikke kan fjernes ved operation. Hos nogle patienter skal tumorer producere et vist niveau af PD-L1 eller bestemmes som MSI-H eller dMMR, for at lægemidlet kan virke.

Keytruda er også effektivt til at forhindre melanomer og nyrekræft i at vende tilbage hos opererede patienter, og giver bedre resultater hos patienter med triplenegativ brystkræft, som får Keytruda før og efter operation.

Bivirkningerne ved dette lægemiddel er håndterbare og svarer til bivirkningerne ved forskellige andre kræftbehandlinger.

Det Europæiske Lægemiddelagentur konkluderede, at fordelene ved Keytruda opvejer risiciene, og at det kan godkendes til anvendelse i EU.

Hvilke foranstaltninger træffes der for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af Keytruda?

Virksomheden, der markedsfører Keytruda, vil forsyne patienterne med en informationspakke og et patientkort, der informerer om risikoen for potentielle immunrelaterede bivirkninger og give instrukser om, hvornår de skal kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer.

Virksomheden vil derudover forelægge de endelige resultater af studierne med Keytruda for at bekræfte lægemidlets fordele på lang sigt. Virksomheden vil desuden fremlægge resultater af studier, der bekræfter, at Keytruda virker mod visse melanomer hos voksne og unge på 12 år og derover, og mod visse kræftformer med MSI-H- eller dMMR (mavekræft, galdegangs- eller galdeblærekræft og tyndtarmskræft). Ydermere vil virksomheden foretage analyser for at afklare, hvilke patienter der kan forventes at have størst fordel af behandling med Keytruda.

Der er desuden anført anbefalinger og forholdsregler i produktresuméet og indlægssedlen, som patienter og sundhedspersonale skal følge for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af Keytruda.

Som for alle lægemidler bliver data vedrørende brugen af Keytruda løbende overvåget. De indberettede bivirkninger ved Keytruda vurderes omhyggeligt, og der træffes de nødvendige forholdsregler for at beskytte patienterne.

Andre oplysninger om Keytruda

Keytruda fik en markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 17. juli 2015.

Yderligere information om Keytruda findes på agenturets websted under:.

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda.

Denne oversigt blev sidst ajourført i 06-2022.