



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Keytruda (*pembrolizumab*)

Een overzicht van Keytruda en waarom het is geregistreerd in de EU

### Wat is Keytruda en wanneer wordt het voorgeschreven?

Keytruda is een geneesmiddel tegen kanker dat wordt gebruikt voor de behandeling van:

- melanoom, een vorm van huidkanker;
- niet-kleincellige longkanker (*non-small cell lung cancer* – NSCLC), een vorm van longkanker;
- klassiek hodgkinlymfoom, een vorm van kanker van de witte bloedcellen;
- urotheelkanker, een vorm van kanker van de blaas en urinewegen;
- een vorm van kanker van het hoofd en de hals die bekend staat als plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (*head and neck squamous cell carcinoma* – HNSCC);
- niercelcarcinoom (een vorm van nierkanker);
- oesofaguscarcinoom (slokdarmkanker), waaronder een vorm van kanker op de overgang van de slokdarm naar de maag;
- triple-negatieve borstkanker (een type borstkanker);
- endometriumcarcinoom (kanker van het baarmoederslijmvlies);
- baarmoederhalskanker;
- de volgende vormen van kanker met een hoge microsatellietinstabiliteit (MSI-H) of mismatchreparatiedeficiëntie (dMMR):
  - colorectale kanker (kanker van de dikke darm of de endeldarm, het onderste deel van de darm),
  - endometriumcarcinoom (kanker van het baarmoederslijmvlies),
  - maagkanker, kanker van de dunne darm en kanker van de galwegen of de galblaas.

Keytruda wordt voornamelijk gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van kanker die zich in een gevorderd stadium bevindt, is uitgezaaid of teruggekeerd, niet op andere behandelingen reageert of

---

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

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

An agency of the European Union



niet operatief kan worden verwijderd. Keytruda wordt ook gebruikt voor de behandeling van klassiek hodgkinlymfoom bij kinderen van 3 jaar of ouder en melanoom bij adolescenten van 12 jaar of ouder. Bij sommige vormen van kanker wordt het middel alleen toegediend aan patiënten bij wie de tumor een bepaalde concentratie van het eiwit PD-L1 aanmaakt of blijkt geeft van MSI-H of dMMR.

Keytruda wordt ook gebruikt om te voorkomen dat de kanker terugkomt nadat patiënten operatieve verwijdering van een melanoom of niercelcarcinoom hebben ondergaan (adjuvante therapie).

Bij slokdarmkanker, baarmoederhalskanker en triple-negatieve borstkanker wordt Keytruda gebruikt in combinatie met chemotherapie of andere geneesmiddelen tegen kanker. Sommige patiënten met triple-negatieve borstkanker kunnen vóór de operatie (als zogenoemde neoadjuvante behandeling) of erna (adjuvante behandeling) Keytruda toegediend krijgen. Bij NSCLC, HNSCC, endometriumcarcinoom en niercelcarcinoom kan het middel als monotherapie of in combinatie met andere middelen tegen kanker worden gebruikt. Voor de overige vormen van kanker wordt Keytruda als monotherapie gebruikt.

Keytruda bevat de werkzame stof pembrolizumab.

## **Hoe wordt Keytruda gebruikt?**

Keytruda wordt toegediend als een infusie (indruppeling) in een ader. De dosis voor volwassenen is 200 mg om de drie weken of 400 mg om de zes weken. De dosis Keytruda voor kinderen en adolescenten is 2 mg per kilogram lichaamsgewicht (de maximale dosis is 200 mg).

De arts kan toediening van het middel uitstellen als er bepaalde bijwerkingen optreden, of de behandeling helemaal stopzetten als de bijwerkingen ernstig zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen kan het in sommige gevallen nodig zijn om met behulp van tests de PD-L1-waarden van de patiënt te controleren of na te gaan of er sprake is van een MSI-H/dMMR-tumor.

Het geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar en de behandeling moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van kanker. Raadpleeg de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Keytruda.

## **Hoe werkt Keytruda?**

De werkzame stof in Keytruda, pembrolizumab, is een monoklonaal antilichaam, dat wil zeggen een eiwit dat ontworpen is om de receptor PD-1 (het 'doelwit') te herkennen en te blokkeren. Sommige vormen van kanker kunnen een eiwit (PD-L1) aanmaken dat samen met PD-1 de activiteit van bepaalde cellen van het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) uitschakelt, waardoor deze cellen de kanker niet kunnen aanvallen. Door PD-1 te blokkeren zorgt pembrolizumab ervoor dat de kanker deze immuuncellen niet langer uitschakelt, zodat het immuunsysteem beter in staat is de kankercellen te vernietigen.

## **Welke voordelen bleek Keytruda tijdens de studies te hebben?**

### **Melanoom (huidkanker)**

Keytruda kan verergering van een melanoom uitstellen en de overlevingsduur verlengen. Uit de resultaten van een studie onder 540 reeds eerder behandelde melanoompatiënten bleek dat bij 16 % van de patiënten die Keytruda kregen, de ziekte twee jaar na aanvang van de behandeling niet was verergerd. Onder patiënten die chemotherapie kregen, was dit bij minder dan 1 % het geval.

In een tweede studie werden 834 melanoompatiënten onderzocht die Keytruda of ipilimumab, een ander geneesmiddel, kregen. Patiënten die met Keytruda waren behandeld, leefden tot 5,6 maanden zonder dat hun ziekte verergerde; in de groep met ipilimumab was dit 2,8 maanden. Bovendien was tot 74 % van de met Keytruda behandelde patiënten ten minste 12 maanden na het begin van hun behandeling nog in leven, tegenover 59 % van de patiënten die ipilimumab kregen.

In een derde studie onder 1 019 patiënten die een operatie hadden ondergaan en die een hoog risico liepen op terugkeer van de kanker, werd Keytruda vergeleken met placebo (een schijnbehandeling). Na anderhalf jaar was 72 % van de patiënten die Keytruda kregen nog steeds ziektevrij, tegenover 54 % van de patiënten die placebo kregen.

In een andere studie werd Keytruda vergeleken met placebo bij 976 niet eerder behandelde patiënten bij wie de kanker operatief was verwijderd. 11 % van de met Keytruda behandelde patiënten overleed of had opnieuw kanker na 14,3 maanden behandeling; in de placebogroep was dit bij 17 % van de patiënten het geval.

Melanoom gedraagt zich op vergelijkbare wijze bij adolescenten en volwassenen. Keytruda zal dan ook naar verwachting in beide leeftijdsgroepen even werkzaam zijn. Daarom gelden de gegevens met betrekking tot volwassenen ook voor adolescenten.

### **Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)**

Keytruda is ook werkzaam voor het uitstellen van verergering van de ziekte en voor het verlengen van de overlevingsduur bij patiënten met NSCLC die positief zijn getest op het eiwit PD-L1.

Uit een studie onder ongeveer 1 000 reeds eerder behandelde patiënten bleek dat patiënten langer leefden met Keytruda als monotherapie (ongeveer 11 maanden) dan met docetaxel, een ander geneesmiddel tegen kanker (ongeveer 8 maanden). Bij beide behandelingen bedroeg de tijdsduur waarin de ziekte niet verergerde ongeveer 4 maanden. Keytruda werkte beter bij de patiënten met sterke testresultaten voor PD-L1: deze patiënten bleven gemiddeld 15 maanden in leven, waarvan 5 maanden zonder verergering van de ziekte.

Uit een tweede longkankerstudie onder 305 niet eerder behandelde patiënten bij wie de tumor een hoge concentratie PD-L1 aanmaakte, bleek dat patiënten met Keytruda ongeveer 10 maanden leefden zonder verergering van hun ziekte, tegenover 6 maanden bij patiënten die chemotherapie op basis van platina kregen.

Keytruda is ook werkzaam bij gebruik in een combinatiebehandeling van een type NSCLC met de naam 'niet-plaveiselcelkanker', op basis van het type kankercellen in kwestie. Uit een studie onder 616 patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die was uitgezaaid, bleek dat 69 % van de patiënten die Keytruda kregen in combinatie met pemetrexed en chemotherapie op basis van platina na 11 maanden nog in leven was, tegenover minder dan de helft van de patiënten die alleen pemetrexed en chemotherapie op basis van platina kregen. Bovendien leefden patiënten die met Keytruda werden behandeld gemiddeld 8,8 maanden zonder dat de ziekte verergerde, tegenover 4,9 maanden voor patiënten aan wie Keytruda niet werd toegediend.

In een andere studie onder 559 patiënten met 'plaveiselcel'-NSCLC die was uitgezaaid, bleven patiënten die Keytruda met carboplatine en paclitaxel of nab-paclitaxel kregen gemiddeld 15,9 maanden in leven, tegenover 11,3 maanden voor patiënten die placebo met carboplatine en paclitaxel of nab-paclitaxel kregen. Patiënten in de Keytrudagroep leefden gemiddeld ongeveer 6 maanden zonder dat hun ziekte verergerde, tegenover 4,8 maanden voor patiënten in de placebogroep.

## **Hodgkinlymfoom**

Bij klassiek hodgkinlymfoom die na eerdere behandeling niet verminderd is, of teruggekeerd is, zorgt gebruik van Keytruda ervoor dat de kankercellen gedeeltelijk of volledig verdwijnen.

In een hoofdstudie onder 210 volwassen patiënten heeft Keytruda bij 71 % van de patiënten een volledige of gedeeltelijke remissie van de kanker bewerkstelligd; bij 28 % van hen heeft zich een volledige remissie voorgedaan, wat betekent dat zij geen tekenen van kanker meer vertoonden. De gemiddelde tijd dat de patiënten leefden zonder dat hun ziekte verergerde was ongeveer 14 maanden.

In een andere hoofdstudie onder 304 volwassenen bleek dat Keytruda ook werkzaam was bij patiënten die een stamceltransplantatie hadden ondergaan en bij patiënten die twee eerdere behandelingen achter de rug hadden en voor wie stamceltransplantatie geen optie was. In deze studie duurde het bij patiënten die Keytruda kregen gemiddeld 13 maanden voordat hun ziekte verergerde, vergeleken met ongeveer 8 maanden bij degenen die met brentuximab vedotin werden behandeld. Gegevens uit een studie onder kinderen wijzen erop dat het geneesmiddel ook werkzaam zou kunnen zijn voor die leeftijdscategorie.

## **Urotheelkanker**

Keytruda verlengt de overlevingsduur van patiënten met urotheelkanker. In een studie werd gekeken naar 542 patiënten die reeds eerder behandeld werden met geneesmiddelen op basis van platina. Zij kregen Keytruda of een ander geneesmiddel tegen kanker naar keuze van de arts (paclitaxel, docetaxel of vinflunine). Patiënten die met Keytruda waren behandeld, leefden gemiddeld ongeveer 10 maanden, tegenover ongeveer 7 maanden met de andere geneesmiddelen tegen kanker. Keytruda gaf geen uitstel van verergering van de ziekte in vergelijking met de andere geneesmiddelen tegen kanker (de tijd tot verergering van de ziekte was respectievelijk 2 en 3 maanden).

In een tweede studie onder 370 patiënten die niet konden worden behandeld met geneesmiddelen die cisplatine bevatten, leidde Keytruda bij 108 patiënten (29 %) tot volledige of gedeeltelijke remissie (slinken of verdwijnen) van de kanker; bij 30 (8 %) van hen deed zich volledige remissie voor, wat betekent dat zij geen tekenen van kanker meer vertoonden.

## **Hoofd-halskanker**

Keytruda is ook werkzaam voor het verlengen van de overlevingsduur van patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HNSCC) dat is uitgezaaid of teruggekeerd. Uit een studie onder 495 patiënten bleek dat met Keytruda behandelde patiënten die een hoge concentratie PD-L1 hadden gemiddeld 11,6 maanden leefden, terwijl degenen die een standaardbehandeling tegen kanker kregen 6,6 maanden leefden.

Uit een andere studie onder 882 HNSCC-patiënten bleek dat Keytruda afzonderlijk of in combinatie met chemotherapie op basis van platina en 5-fluoruracil (5-FU) het leven van de patiënten daadwerkelijk verlengt wanneer HNSCC-tests positief zijn voor een bepaalde concentratie PD-L1. Patiënten die een combinatiebehandeling met Keytruda kregen, bleven gemiddeld nog 13,6 maanden in leven, tegenover 10,4 maanden voor patiënten die een standaardbehandeling kregen. Voorts leefden patiënten die Keytruda als monotherapie kregen, gemiddeld 12,3 maanden, tegenover 10,3 maanden voor patiënten die andere standaardbehandelingen kregen.

In deze studie werd de ziekte gemiddeld 5,1 maanden lang niet erger bij patiënten die de Keytruda-combinatiebehandeling ondergingen, 3,2 maanden bij patiënten die de Keytruda-monotherapie kregen en 5,0 maanden bij patiënten die andere standaardbehandelingen kregen.

## **Nierkanker**

In een studie onder 861 patiënten met niercelcarcinoom leefden patiënten die Keytruda kregen in combinatie met een reeds goedgekeurd geneesmiddel voor deze ziekte (axitinib) ongeveer 15 maanden zonder verergering van hun ziekte, vergeleken met 11 maanden voor patiënten die een behandeling kregen met een ander geneesmiddel (sunitinib), dat werd gebruikt als controlebehandeling. Keytruda verbetert ook de overlevingsduur van patiënten met niercelcarcinoom. Na 18 maanden was 81 % van de patiënten die de combinatiebehandeling kregen nog in leven, in vergelijking met 71 % van de sunitinib-groep.

In een andere studie, uitgevoerd onder 1 069 patiënten met niercelcarcinoom, werd de werking van Keytruda of everolimus in combinatie met lenvatinib vergeleken met sunitinib. De patiënten die Keytruda in combinatie met lenvatinib kregen, leefden ongeveer 24 maanden zonder verergering van hun ziekte, ten opzichte van 9 maanden bij patiënten die sunitinib kregen.

In een derde studie werd de werking van Keytruda onderzocht bij 994 patiënten die waren geopereerd en een hoog risico liepen op terugkeer van de kanker. Na één jaar was 86 % van de patiënten die Keytruda kregen nog in leven zonder dat de ziekte was teruggekeerd, tegenover 76 % van de patiënten die placebo kregen. Na twee jaar gold dit voor 77 % van de patiënten die met Keytruda werden behandeld en voor 68 % van de personen in de placebogroep.

## **Slokdarmkanker**

In een hoofdstudie onder 749 patiënten met gevorderde of uitgezaaide slokdarmkanker werd Keytruda in combinatie met chemotherapie vergeleken met placebo in combinatie met chemotherapie.

De behandeling met Keytruda kwam voornamelijk ten goede aan patiënten bij wie de tumor een hoge concentratie PD-L1 aanmaakte. Van deze patiënten bleven degenen die Keytruda kregen gemiddeld ongeveer 14 maanden in leven, terwijl degenen die placebo hadden gekregen gemiddeld 9 maanden in leven bleven. Bovendien leefden degenen in de Keytrudagroep gemiddeld 8 maanden zonder verergering van de ziekte, tegenover 6 maanden voor degenen in de placebogroep.

## **Triple-negatieve borstkanker**

In een hoofdstudie onder 1 174 patiënten met triple-negatieve hoogrisicoborstkanker in een vroeg stadium werd Keytruda vergeleken met placebo bij toediening vóór of na de operatie (als respectievelijk neoadjuvante dan wel adjuvante behandeling). Bij alle patiënten die aan de studie deelnamen was er sprake van lokaal gevorderde kanker met een hoog risico op terugkeer. Vóór de operatie onderging ieder van hen ook nog chemotherapie. Bij 64 % van de patiënten die Keytruda als neoadjuvante behandeling toegediend hadden gekregen, vertoonde het operatief verwijderde borstweefsel geen tekenen van invasieve kanker; in de placebogroep gold dit voor 55 % van de patiënten. Bovendien was 88 % van de patiënten die Keytruda als neoadjuvante of adjuvante behandeling toegediend hadden gekregen, na 24 maanden nog in leven, tegenover 81 % van de patiënten die met placebo waren behandeld.

In een andere hoofdstudie werd behandeling met Keytruda in combinatie met chemotherapie vergeleken met placebo in combinatie met chemotherapie bij 847 patiënten met niet eerder behandelde triple-negatieve borstkanker die niet operatief kon worden verwijderd of was uitgezaaid. Patiënten met hoge concentraties PD-L1 die Keytruda kregen toegediend, leefden bijna 10 maanden zonder verergering van de ziekte, ten opzichte van 5 maanden bij patiënten met hoge PD-L1-waarden in de placebogroep. Wat de overlevingsduur betreft, bleek uit de studie dat patiënten die Keytruda kregen langer leefden, namelijk 23 maanden, vergeleken met 16 maanden bij placebo.

## **Endometriumcarcinoom**

In een studie onder 827 patiënten met endometriumcarcinoom werd behandeling met Keytruda in combinatie met lenvatinib vergeleken met chemotherapie (doxorubicine of paclitaxel). Patiënten in de Keytrudagroep leefden ongeveer 7 maanden zonder verergering van hun ziekte, terwijl patiënten die chemotherapie kregen bijna 4 maanden leefden zonder dat hun ziekte erger werd. Wat de overlevingsduur betreft, bleek uit de studie bovendien dat patiënten die Keytruda kregen gemiddeld nog 18 maanden leefden, vergeleken met 11 maanden bij patiënten die chemotherapie ondergingen.

## **Baarmoederhalskanker**

Ook patiënten bij wie baarmoederhalskanker na een eerdere behandeling is teruggekeerd of is uitgezaaid en die positief hebben getest op het eiwit PD-L1, hebben baat bij de toediening van Keytruda in combinatie met andere kankerbehandelingen.

In de desbetreffende studie leefden patiënten die werden behandeld met Keytruda en chemotherapie, al dan niet in combinatie met bevacizumab (een ander geneesmiddel tegen kanker), gemiddeld 10,4 maanden zonder dat de ziekte verergerde (273 patiënten), tegenover 8,2 maanden bij patiënten die alleen chemotherapie kregen, al dan niet in combinatie met bevacizumab (275 patiënten). Bovendien wijzen vroege resultaten van de studie erop dat patiënten die met Keytruda zijn behandeld langer in leven blijven dan de andere.

## **MSI-H- of dMMR-kanker**

In een hoofdstudie onder 307 niet eerder behandelde patiënten met uitgezaaide colorectale kanker met MSI-H- of dMMR-cellen werd Keytruda vergeleken met standaardbehandelingen, waaronder chemotherapie. Het duurde bij patiënten die Keytruda kregen gemiddeld 17 maanden voordat de ziekte verergerde, vergeleken met 8 maanden bij patiënten die een standaardbehandeling kregen.

In twee aanvullende studies werd de werking van Keytruda onderzocht bij patiënten met andere vormen van MSI-H- of dMMR-kanker die was uitgezaaid of na eerdere behandeling was teruggekeerd. 124 patiënten met colorectale kanker, 83 patiënten met endometriumcarcinoom, 51 patiënten met maagkanker, 27 patiënten met dunnedarmkanker en 22 patiënten met galweg- of galblaaskanker namen hieraan deel.

De behandeling met Keytruda sloeg aan bij ongeveer 34 % van de patiënten met colorectale kanker, 51 % van de patiënten met endometriumcarcinoom, 37 % van de patiënten met maagkanker, 56 % van de patiënten met dunnedarmkanker en 41 % van de patiënten met galweg- of galblaaskanker.

## **Welke risico's houdt het gebruik van Keytruda in?**

De bijwerkingen van Keytruda houden voornamelijk verband met de werking van het immuunsysteem, waardoor ontstekingen in de organen en weefsels van het lichaam kunnen ontstaan. Deze kunnen ernstig zijn, hoewel de meeste bijwerkingen verdwijnen na een passende behandeling of na beëindiging van de behandeling met Keytruda. De meest voorkomende bijwerkingen van een behandeling met Keytruda als monotherapie (die bij meer dan 1 op de 5 personen kunnen optreden) zijn vermoeidheid, misselijkheid en diarree. De ernstigste bijwerkingen betroffen reacties van het immuunsysteem en ernstige infuusreacties.

Er kunnen bijkomende bijwerkingen optreden wanneer Keytruda in combinatie met andere kankergeneesmiddelen wordt gebruikt. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Keytruda.

## **Waarom is Keytruda geregistreerd in de EU?**

Keytruda is werkzaam voor het verlengen van de levensduur of uitstellen van de verergering van de ziekte bij patiënten met kanker in een vergevorderd stadium of kanker die is uitgezaaid of teruggekeerd of niet operatief kan worden verwijderd. Bij sommige patiënten is het geneesmiddel pas werkzaam als de tumor een bepaalde concentratie PD-L1 aanmaakt of de kanker in de MSI-H- of dMMR-categorie valt.

Keytruda is ook werkzaam bij het voorkomen van de terugkeer van de ziekte bij patiënten die operatief zijn behandeld voor melanoom of nierkanker. Bovendien biedt het middel betere vooruitzichten voor patiënten met triple-negatieve borstkanker die vóór of na hun operatie met dit middel worden behandeld.

De bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn beheersbaar en zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen van diverse andere behandelingen tegen kanker.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Keytruda groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU.

## **Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Keytruda te waarborgen?**

Het bedrijf dat Keytruda in de handel brengt, zal patiënten een informatiepakket en een waarschuwingskaart verstrekken, met informatie over de risico's van mogelijke bijwerkingen voor het immuunsysteem en instructies over wanneer en bij welke klachten de patiënt contact moet opnemen met de arts.

Het zal tevens de definitieve onderzoeksresultaten voor Keytruda overleggen om de voordelen van het middel op lange termijn te bevestigen, evenals onderzoeksresultaten waaruit blijkt dat Keytruda werkzaam is voor de behandeling van melanoom bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar of ouder en de behandeling van bepaalde MSI-H- of dMMR-kankervormen (maagkanker, galweg- of galblaaskanker en kanker van de dunne darm). Bovendien zal het bedrijf analyses uitvoeren om beter te begrijpen welke patiënten waarschijnlijk het meest baat zullen hebben bij behandeling met Keytruda.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Keytruda, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Keytruda continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Keytruda worden nauwkeurig geëvalueerd en zo nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

## **Overige informatie over Keytruda**

Op 17 juli 2015 is een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Keytruda verleend.

Meer informatie over Keytruda is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda).

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 06-2022.