

▼ 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, monokonaal *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 als adjuvante behandeling bij volwassenen met stadium III-melanoom waarbij lymfeklieren betrokken zijn en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (zie rubriek 5.1).

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, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC bij volwassenen met tumoren zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties.

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.

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

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een *combined positive score* (CPS)  $\geq 10$  (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC) bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een  $\geq 50\%$  TPS en die progressie vertonen met of na platinumbevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

### Testen op PD-L1 bij patiënten met NSCLC, urotheelcarcinoom of HNSCC

Testen op PD-L1-tumorexpressie met behulp van een gevalideerde test wordt aanbevolen voor patiënten met NSCLC. Bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC bij wie de tumoren hoge PD-L1-expressie vertonen, moet het risico op bijwerkingen van de combinatietherapie ten opzichte van pembrolizumabmonotherapie worden afgewogen en de verhouding tussen de voordelen en risico's van de gecombineerde therapie worden beoordeeld op individuele basis (zie rubrieken 4.1, 4.4, 4.8 en 5.1).

Patiënten met niet eerder behandeld urotheelcarcinoom of HNSCC 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

De aanbevolen dosis van KEYTRUDA is 200 mg elke 3 weken gedurende 30 minuten intraveneus toegediend.

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 van klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie voort te zetten tot ziekteprogressie is bevestigd.

Voor de adjuvante behandeling van melanoom dient KEYTRUDA toegediend te worden tot recidief, onacceptabele toxiciteit of voor een duur van maximaal 1 jaar.

*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 tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Stop permanent
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Nefritis	Graad 2 met creatinine > 1,5 tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad ≥ 3 met creatinine > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Stop permanent
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 tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1* Voor patiënten met graad 3 of graad 4 endocrinopathie die verbeterden naar graad 2 of lager en onder controle zijn met hormoonsubstitutie kan, indien geïndiceerd, voortzetting van pembrolizumab overwogen worden na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. Anders moet de behandeling gestopt worden. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hepatitis	Graad 2 met aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 tot 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 maal ULN	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad ≥ 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 ≥ 50 % en die ≥ 1 week aanhoudt	Stop permanent
Huidreacties	Graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of vermoedelijke toxische epidermale necrolyse (TEN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*

<b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>	<b>Ernst</b>	<b>Wijziging van behandeling</b>
	Graad 4 of bevestigd SJS of bevestigde TEN	Stop permanent
Overige immuungerelateerde bijwerkingen	Gebaseerd op ernst en type reactie (graad 2 of graad 3)  Graad 3 of 4 myocarditis Graad 3 of 4 encefalitis Graad 3 of 4 syndroom van Guillain-Barré	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*  Stop permanent
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Infusiegerelateerde bijwerkingen	Graad 3 of 4	Stop permanent

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

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

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

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

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

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

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

In het algemeen werden er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid voor monotherapie 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).

Gegevens ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 75 jaar en ouder zijn beperkt (zie rubrieken 4.4 en 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).

### *Oculair melanoom*

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij patiënten met oculair melanoom (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 voor melanoom, NSCLC, cHL en HNSCC (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.

Wanneer KEYTRUDA wordt toegediend als onderdeel van een combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie, dan moet KEYTRUDA als eerste worden toegediend. Raadpleeg ook de voorschrijfinformatie voor pemetrexed en de gekozen platinumbevattende chemotherapie.

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**

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

### 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

Immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn voorgekomen bij patiënten die pembrolizumab krijgen. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroïden 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 corticosteroïden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroïden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op beperkte gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet met corticosteroïden 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 corticosteroïddosis 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 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. Corticosteroïden 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. Corticosteroïden moeten worden toegediend bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis (zie rubriek 4.2). Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie.

#### Immuungerelateerde hepatitis

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

#### Immuungerelateerde nefritis

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

#### Immuungerelateerde endocrinopathieën

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

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

Hypofysitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis (waaronder hypopituitarisme en secundaire bijnierinsufficiëntie) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden

moeten toegediend worden voor behandeling van secundaire bijnierinsufficiëntie en andere hormoonsubstitutie zoals klinisch aangewezen, en pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden voor symptomatische hypofysitis totdat de gebeurtenis met hormoonsubstitutie onder controle is. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de 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. Hypothyreoïdie wordt vaker gemeld bij patiënten met HNSCC die eerder zijn bestraald. Patiënten moeten 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.

#### Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid

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

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

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

#### Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende additionele klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen: uveïtis, artritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie, sarcoïdose en encefalitis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

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

#### *Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)*

Allogene HSCT na behandeling met pembrolizumab

Gevallen van ‘graft versus host’-ziekte (GVHD) en hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) zijn waargenomen bij patiënten met klassiek hodgkinlymfoom 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).

Allogene HSCT voorafgaand aan behandeling met pembrolizumab

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van allogene HSCT is acute GVHD, waaronder GVHD met fatale afloop, gemeld na behandeling met pembrolizumab. Patiënten die GVHD kregen na hun transplantatieprocedure kunnen een verhoogd risico hebben op het krijgen van GVHD na behandeling met pembrolizumab. Overweeg het voordeel van de behandeling met pembrolizumab versus het risico op eventuele GVHD bij patiënten met een voorgeschiedenis van allogene HSCT.

#### Infusiegerelateerde reacties

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

#### Ziekte-specifieke voorzorgsmaatregelen

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

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

##### *Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met CPS $\geq 10$*

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

##### *Gebruik van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC*

Over het algemeen is de frequentie van bijwerkingen bij pembrolizumabcombinatietherapie hoger dan bij pembrolizumabmonotherapie of alleen chemotherapie, wat een afspiegeling is van de bijdrage van



elk van deze componenten (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Er is geen directe vergelijking beschikbaar van de veiligheid van pembrolizumab bij gebruik in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie ten opzichte van pembrolizumabmonotherapie.

Gegevens ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid van patiënten van 75 jaar en ouder zijn beperkt. Voor patiënten van 75 jaar en ouder moet pembrolizumabcombinatietherapie met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's op individuele basis (zie rubriek 5.1).

#### Gebruik van pembrolizumab voor de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom

Een trend naar een verhoogde frequentie van ernstige bijwerkingen werd waargenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder. Gegevens ten aanzien van de veiligheid van pembrolizumab als adjuvante behandeling van melanoom bij patiënten van 75 jaar en ouder zijn beperkt.

#### Patiënten uitgesloten van klinische studies

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische studies: actieve CZS-metastasen, ECOG PS  $\geq 2$  (behalve voor urotheelcarcinoom), hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie, actieve systemische auto-immuunziekte, interstitiële longziekte, eerdere pneumonitis waarbij behandeling met systemische corticosteroïden nodig is geweest, een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monokonaal antilichaam, patiënten op een immunosuppressieve therapie en met een voorgeschiedenis van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit die meer dan 12 weken 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.

#### Patiëntenwaarschuwingskaart

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van pembrolizumab moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van pembrolizumab. Systemische corticosteroïden 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 als monotherapie is onderzocht in klinische studies bij 4948 patiënten met gevorderd melanoom, geresecteerd stadium III-melanoom (adjuvante behandeling), NSCLC, cHL, urotheelcarcinoom of HNSCC in vier verschillende doseringen (2 mg/kg elke 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg elke 2 of 3 weken). De frequenties die hieronder vermeld worden en in tabel 2 voor monotherapie zijn gebaseerd op alle gemelde bijwerkingen, ongeacht de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker. Bij deze patiëntenpopulatie was de mediane observatietijd 7,3 maanden (variërend van 1 dag tot 31 maanden) en waren de meest frequente bijwerkingen met pembrolizumab vermoeidheid (34,1 %), huiduitslag (22,7 %), misselijkheid (21,7 %), diarree (21,5 %) en pruritus (20,2 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen voor monotherapie had een ernst van graad 1 of 2. De ernstigste bijwerkingen waren

immuungerelateerde bijwerkingen en ernstige infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie is onderzocht in twee klinische studies bij 488 patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die elke 3 weken pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg of 10 mg/kg kregen. Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest frequente bijwerkingen misselijkheid (47 %), anemie (37 %), vermoeidheid (38 %), neutropenie (22 %), verminderde eetlust (21 %), diarree (20 %) en braken (19 %). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 47 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 37 % voor alleen chemotherapie.

#### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen in klinische studies van pembrolizumabmonotherapie of in combinatie met chemotherapie, of gemeld bij gebruik van pembrolizumab na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 2. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze optreden bij pembrolizumab of chemotherapieën die alleen worden gegeven, kunnen optreden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen wanneer ze in combinatie worden toegediend, ook als deze bijwerkingen niet werden gemeld in klinische studies met combinatiebehandeling. 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab\***

	<b>Monotherapie</b>	<b>Combinatie met chemotherapie</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Vaak	pneumonie	pneumonie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	anemie	anemie, neutropenie, trombocytopenie
Vaak	trombocytopenie, lymfopenie	febriële neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Soms	neutropenie, leukopenie, eosinofilie	
Zelden	immuuntrombocytopenische purpura, hemolytische anemie, zuivere rode bloedcelaplasie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Vaak	infusiegerelateerde reactie <sup>a</sup>	infusiegerelateerde reactie <sup>a</sup>
Soms	sarcoïdose	
Niet bekend	afstoting van een orgaantransplantaat	
<b>Endocriene aandoeningen</b>		
Zeer vaak	hypothyreoïdie <sup>b</sup>	
Vaak	hyperthyreoïdie	hypothyreoïdie <sup>b</sup> , hyperthyreoïdie
Soms	hypofysitis <sup>c</sup> , thyreoïditis <sup>d</sup> , bijnierinsufficiëntie	hypofysitis <sup>c</sup> , thyreoïditis <sup>d</sup> , bijnierinsufficiëntie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Zeer vaak	verminderde eetlust	verminderde eetlust
Vaak	hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie	hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie
Soms	diabetes mellitus type 1 <sup>e</sup>	diabetes mellitus type 1 <sup>e</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>		
Vaak	insomnia	
Soms		insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	hoofdpijn	dysgeusie
Vaak	duizeligheid, perifere neuropathie, lethargie, dysgeusie	duizeligheid, hoofdpijn, lethargie, perifere neuropathie

	<b>Monotherapie</b>	<b>Combinatie met chemotherapie</b>
Soms	epilepsie	
Zelden	syndroom van Guillain-Barré <sup>f</sup> , myasthenisch syndroom <sup>g</sup> , meningitis (aseptisch), encefalitis	
<b>Oogaandoeningen</b>		
Vaak	droog oog	droog oog
Soms	uveïtis <sup>h</sup>	
Zelden	syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada	
<b>Hartaandoeningen</b>		
Soms	pericardeffusie, pericarditis	pericardeffusie
Zelden	myocarditis	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Vaak	hypertensie	
Soms		hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Zeer vaak	dyspneu, hoest	
Vaak	pneumonitis <sup>i</sup>	pneumonitis, dyspneu, hoest
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	diarree, buikpijn <sup>j</sup> , misselijkheid, braken, obstipatie	diarree, misselijkheid, braken, obstipatie
Vaak	colitis <sup>k</sup> , droge mond	colitis <sup>k</sup> , buikpijn <sup>j</sup> , droge mond
Soms	pancreatitis <sup>l</sup>	pancreatitis <sup>l</sup>
Zelden	dunnedarmperforatie	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Vaak		hepatitis <sup>m</sup>
Soms	hepatitis <sup>m</sup>	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zeer vaak	huiduitslag <sup>n</sup> , pruritus <sup>o</sup>	huiduitslag <sup>n</sup> , pruritus <sup>o</sup>
Vaak	ernstige huidreacties <sup>p</sup> , erytheem, vitiligo <sup>q</sup> , droge huid, alopecia, eczeem, acneïforme dermatitis	ernstige huidreacties <sup>p</sup> , alopecia, acneïforme dermatitis, droge huid, erytheem
Soms	lichenoïde keratose <sup>r</sup> , psoriasis, dermatitis, papels, haarkleurveranderingen	dermatitis, eczeem, haarkleurveranderingen, lichenoïde keratose <sup>r</sup> , vitiligo <sup>q</sup>
Zelden	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema nodosum	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn <sup>s</sup> , artralgie	
Vaak	pijn in extremititeit, myositis <sup>t</sup> , artritis <sup>u</sup>	artralgie, myositis <sup>t</sup> , artritis <sup>u</sup> , skeletspierstelselpijn <sup>s</sup> , pijn in extremititeit
Soms	tenosynovitis <sup>v</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Vaak		nefritis <sup>w</sup> , acuut nierletsel
Soms	nefritis <sup>w</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Zeer vaak	vermoeidheid, asthenie, oedeem <sup>x</sup> , pyrexie	vermoeidheid, asthenie, oedeem <sup>x</sup>
Vaak	influenza-achtige ziekte, rillingen	pyrexie
Soms		rillingen, influenza-achtige ziekte
<b>Onderzoeken</b>		
Zeer vaak		verhoogd alanineaminotransferase
Vaak	verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase,	verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedcreatinine, verhoogde

	<b>Monotherapie</b>	<b>Combinatie met chemotherapie</b>
	hypercalciëmie, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedcreatinine	alkalische fosfatase in het bloed
Soms	verhoogd amylase	verhoogd amylase, hypercalciëmie

\*De frequenties van bijwerkingen in tabel 2 zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan pembrolizumab alleen, maar kunnen ook gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte of aan andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden. 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, anafylactoïde reactie, overgevoeligheid en cytokinevrijgavesyndroom)
- b. hypothyreoïdie (myxoedeem)
- c. hypofysitis (hypopituïtarisme)
- d. thyreoïditis (auto-immunitaire thyreoïditis en schildklieraandoening)
- e. diabetes mellitus type 1 (diabetische ketoacidose)
- f. syndroom van Guillain-Barré (axonale neuropathie en demyeliniserende polyneuropathie)
- g. myasthenisch syndroom (myasthenia gravis, inclusief verergering)
- h. uveïtis (iritis en iridocyclitis)
- i. pneumonitis (interstitiële longziekte)
- j. buikpijn (abdominaal ongemak, bovenbuikpijn en buikpijn onderin de buik)
- k. colitis (microscopische colitis, enterocolitis en auto-immuuncolitis)
- l. pancreatitis (auto-immuunpancreatitis en pancreatitis acuut)
- m. hepatitis (auto-immuunhepatitis en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel)
- n. huiduitslag (erythematuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, rash maculo-papulair, papulaire, pruritische en vesiculaire rash en genitale uitslag)
- o. pruritus (urticaria, urticaria papels, gegeneraliseerde pruritus en genitale pruritus)
- p. ernstige huidreacties (bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, pemphigus, huidnecrose, toxische huidruptie en graad  $\geq 3$  van het volgende: acute febriele neutropenische dermatose, contusie, decubituszweer, dermatitis psoriasiformis, geneesmiddeleruptie, geelzucht, pemfigoïd, pruritus, gegenariliseerde pruritus, huiduitslag, rash erythematuus, gegeneraliseerde rash, rash maculo-papulair, rash pruritus, pustuleuze rash en huidlaesie)
- q. vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- r. lichenoiïde keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- s. musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn en torticollis)
- t. myositis (myalgie, myopathie, polymyalgia rheumatica en rabdomyolyse)
- u. artritis (gewrichtszwelling, polyartritis en vochtophoping in gewricht)
- v. tenosynovitis (tendinitis, synovitis en peespijn)
- w. nefritis (auto-immuunnefritis, tubulo-interstitiële nefritis en nierfalen, acuut nierfalen of acute nierschade met tekenen van nefritis, nefrotisch syndroom)
- x. oedeem (perifeer oedeem, gegeneraliseerd oedeem, vochtstapeling, vochtretentie, ooglidooedeem en lipooedeem, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem en periorbitaal oedeem)

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor de volgende immuunrelateerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die pembrolizumab kregen in vier verschillende doses (2 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke 2 of 3 weken, of 200 mg elke 3 weken) in klinische studies (zie rubriek 5.1). De richtlijnen voor het behandelen van deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

### Immuunrelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

#### *Immuunrelateerde pneumonitis*

Pneumonitis kwam voor bij 182 (3,7 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 78 (1,6 %), 48 (1,0 %), 9 (0,2 %) en 7 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,7 maanden (variërend van 2 dagen tot 21,3 maanden). De mediane duur was 1,9 maanden (variërend van 1 dag tot 17,2+ maanden). Pneumonitis kwam vaker voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van bestraling van de borstkas (8,1 %) dan bij patiënten die geen bestraling van de borstkas hadden gehad (3,3 %). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 75 (1,5 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 101 patiënten, 2 met restverschijnselen.

#### *Immuungerelateerde colitis*

Colitis kwam voor bij 97 (2,0 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 28 (0,6 %), 56 (1,1 %) en 3 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 3,8 maanden (variërend van 7 dagen tot 20,2 maanden). De mediane duur was 1,2 maanden (variërend van 1 dag tot 8,7+ maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 28 (0,6 %) patiënten. De colitis verdween bij 75 patiënten, 1 met restverschijnselen.

#### *Immuungerelateerde hepatitis*

Hepatitis kwam voor bij 39 (0,8 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 7 (0,1 %), 26 (0,5 %) en 4 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hepatitis was 2,8 maanden (variërend van 8 dagen tot 21,4 maanden). De mediane duur was 1,1 maanden (variërend van 1 dag tot 20,9+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 14 (0,3 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 27 patiënten.

#### *Immuungerelateerde nefritis*

Nefritis kwam voor bij 17 (0,3 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 3 (0,1 %), 12 (0,2 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab als monotherapie kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van nefritis was 5,1 maanden (variërend van 12 dagen tot 12,8 maanden). De mediane duur was 1,8 maanden (variërend van 6 dagen tot 10,5+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 7 (0,1 %) patiënten. De nefritis verdween bij 9 patiënten, 1 met restverschijnselen. Bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die behandeld werden met pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (n=488) was de incidentie van nefritis 1,4 % (alle graden) met 0,8 % graad 3 en 0,4 % graad 4.

#### *Immuungerelateerde endocrinopathieën*

Hypofysitis kwam voor bij 32 (0,6 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 13 (0,3 %), 15 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 5,3 maanden (variërend van 1 dag tot 17,7 maanden). De mediane duur was 1,7 maanden (variërend van 3 dagen tot 18,1+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 8 (0,2 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 9 patiënten, 7 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 197 (4,0 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 52 (1,1 %) en 5 (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 1,7 maanden (variërend van 4 dagen tot 15,5+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 3 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 152 (77,2 %) patiënten, 1 met restverschijnselen.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 514 (10,4 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 377 (7,6 %) en 7 (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). Twee patiënten (< 0,1 %) stopten met pembrolizumab vanwege hypothyreoïdie. De hypothyreoïdie verdween bij 107 (20,8 %) patiënten, 9 met restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=241) was de incidentie van hypothyreoïdie 14,1 % (alle gradaties) met 0,4 % met graad 3. Bij patiënten met HNSCC (n=609) was de incidentie van hypothyreoïdie 15,1 % (alle graden) met 0,5 % met graad 3.

#### *Immuungerelateerde bijwerkingen op de huid*

Ernstige immuungerelateerde huidreacties kwamen voor bij 66 (1,3 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 5-gevallen bij respectievelijk 6 (0,1 %), 48 (1,0 %) en 1 (< 0,1 %) patiënt(en) die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van ernstige huidreacties was 3,2 maanden (variërend van 4 dagen tot 19,4 maanden). De mediane duur was 1,6 maanden (variërend van 1 dag tot 16,1+ maanden). Ernstige huidreacties hebben tot stopzetting van pembrolizumab geleid bij 5 (0,2 %) patiënten. Ernstige huidreacties verdwenen bij 46 patiënten.

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

#### Complicaties van allogene HSCT bij klassiek hodgkinlymfoom

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

#### Laboratoriumafwijkingen

Het percentage patiënten behandeld met pembrolizumab als monotherapie met een verschuiving vanaf de baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking was als volgt: 10,8 % met een verlaagd aantal lymfocyten, 7,6 % met verlaagd natrium, 6,5 % met verlaagd hemoglobine, 5,2 % met verlaagd fosfaat, 5,2 % met verhoogd glucose, 2,9 % met verhoogd alkalinefosfatase, 2,6 % met verhoogd ASAT, 2,3 % met verhoogd ALAT, 2 % met verlaagd kalium, 1,8 % met verhoogd bilirubine, 1,6 % met verhoogd kalium, 1,5 % met verlaagd albumine, 1,5 % met verhoogd calcium, 1,4 % met verhoogd creatinine, 1,4 % met een verlaagd aantal trombocyten, 1,4 % met een verlaagd aantal neutrofielen, 1,2 % met verlaagd calcium, 0,8 % met verhoogd magnesium, 0,6 % met een verlaagd aantal leukocyten, 0,5 % met verlaagd glucose, 0,2 % met verlaagd magnesium en 0,2 % met verhoogd natrium.

#### Immunogeniciteit

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Er is geen informatie over overdosering met pembrolizumab.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Dosering voor patiënten met melanoom en NSCLC

Pembrolizumab doses van 2 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke 3 weken en 10 mg/kg elke 2 weken werden onderzocht in klinische onderzoeken naar melanoom of eerder behandelde NSCLC. Op basis van de dosis/blootstelling-relaties voor werkzaamheid en veiligheid voor pembrolizumab zijn er geen klinisch significante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen de 200 mg of 2 mg/kg elke 3 weken doses bij patiënten met melanoom of NSCLC. De aanbevolen dosis pembrolizumab is 200 mg elke 3 weken.

#### Melanoom

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

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

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

Van de 834 patiënten was 60 % man, 44 % was  $\geq 65$  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 de eindanalyse uitgevoerd na minimaal 21 maanden follow-up bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS op basis van de eindanalyse staan in figuur 1 en 2.



**Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-006\***

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

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

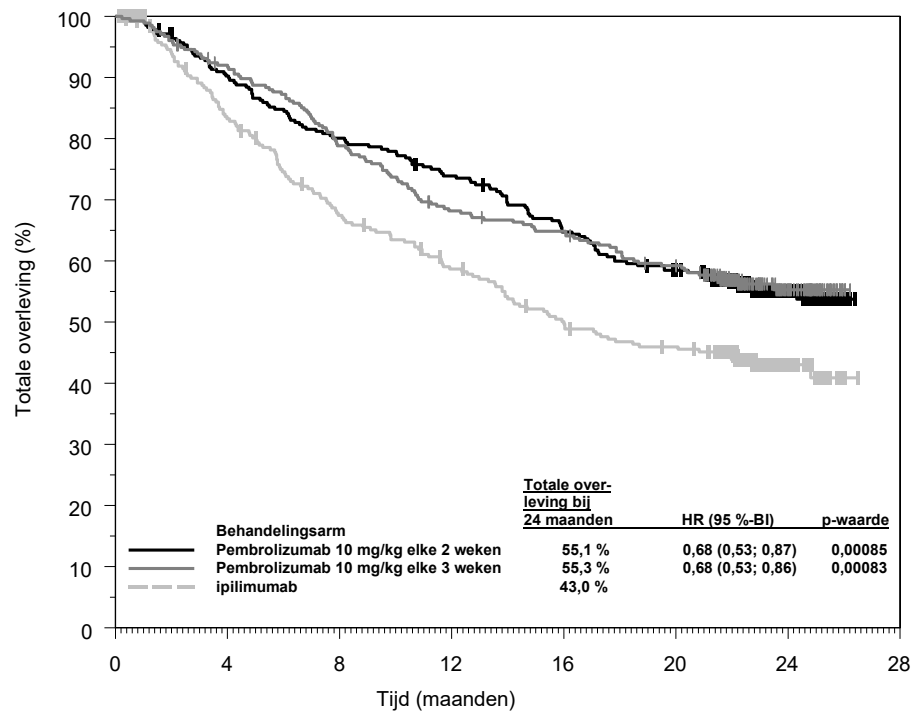
† Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

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

§ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

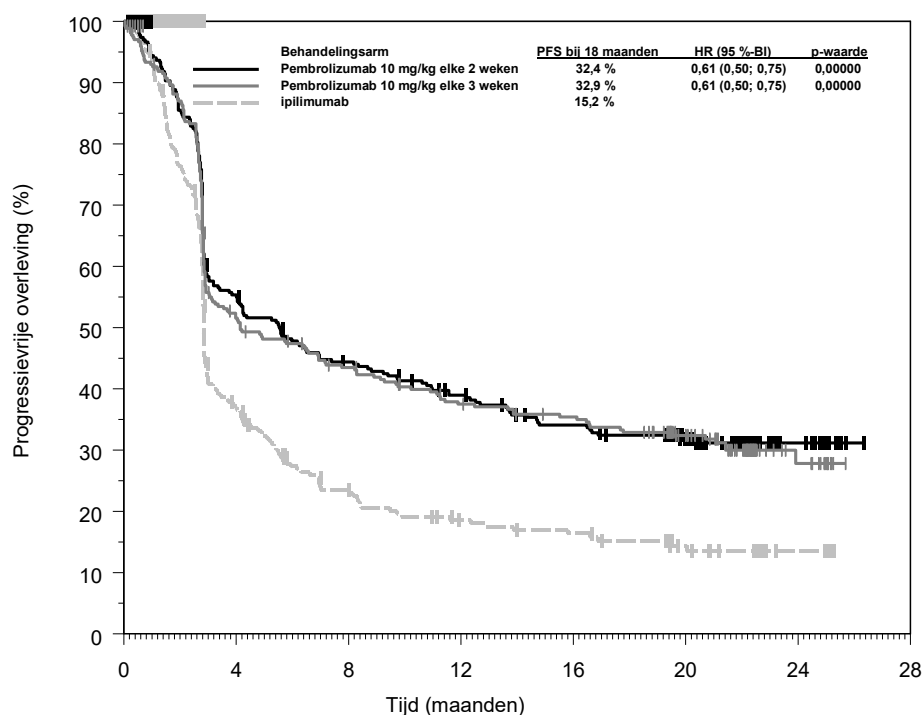
NB = niet beschikbaar

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



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

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



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

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

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-002, een gecontroleerd, multicenter onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die eerder behandeld waren met ipilimumab en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar behandeling met pembrolizumab in een dosering van 2 (n=180) of 10 mg/kg (n=181) elke 3 weken of chemotherapie (n=179; waaronder dacarbazine, temozolomide, carboplatine, paclitaxel, of carboplatine + paclitaxel). Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of diegenen die immunosuppressiva kregen; verdere exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende, immuungerelateerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit waarvoor behandeling met 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 de eindanalyse bij patiënten die al eerder werden behandeld met ipilimumab en de Kaplan-Meier-curve voor PFS staat in figuur 3. Beide pembrolizumab-armen waren superieur ten opzichte van chemotherapie voor PFS en er was geen verschil tussen de pembrolizumab doseringen. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de eindanalyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie-arm, stapte 55 % over op behandeling met pembrolizumab.

**Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-002**

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

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

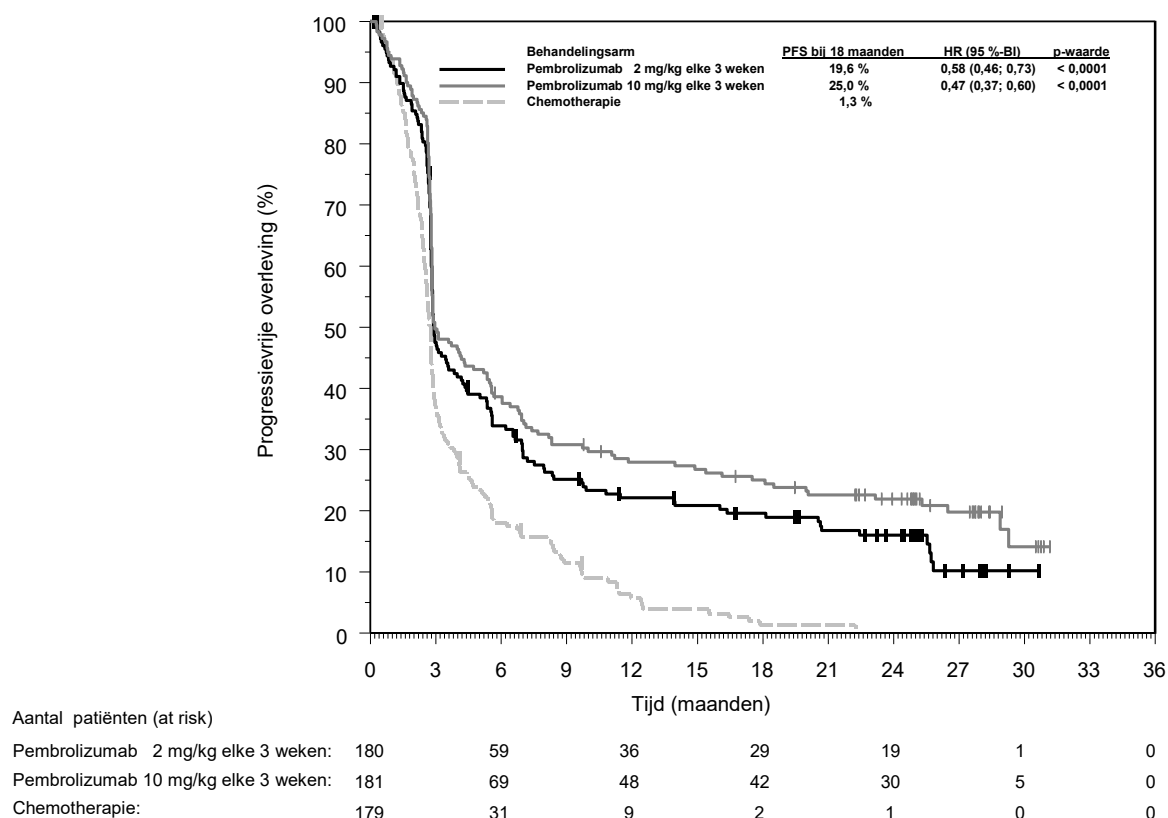
<sup>†</sup> Gebaseerd op gestratificeerde log-rank test

<sup>‡</sup> Niet statistisch significant na aanpassing voor multiplicititeit

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

<sup>¶</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

**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 een dosering van 2 mg/kg kregen gebaseerd op een minimale follow-up-tijd van 30 maanden voor alle patiënten.

**Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-001**

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

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

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

‡ Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

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

¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

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

#### *Analyses van subpopulaties*

##### BRAF-mutatiestatus bij melanoom

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

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

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

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

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

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

Eindpunt	Wild-type BRAF		BRAF-mutant zonder voorafgaande BRAF-behandeling		BRAF-mutant met voorafgaande BRAF-behandeling	
	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepooled)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepooled)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 of 3 weken (gepooled)	Ipilimumab (n=52)
PFS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS-hazard ratio* (95 %-BI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

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

#### PD-L1-status bij melanoom

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

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

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

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie	Pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken	Chemotherapie
	PD-L1-positief		PD-L1-negatief	
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

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

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

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

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

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

#### Oculair melanoom

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

#### KEYNOTE-054: Placebogecontroleerd onderzoek naar de adjuvante behandeling van patiënten met volledig gereseceerd melanoom

De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-054, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met volledig gereseceerd stadium IIIA- (> 1 mm lymfekliermetastase), IIIB- of IIIC-melanoom. In totaal werden 1019 volwassen patiënten gerandomiseerd (1:1) naar pembrolizumab 200 mg elke drie weken (n=514) of placebo (n=505) gedurende maximaal 1 jaar tot recidief of onacceptabele toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd op stadium volgens de *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7<sup>e</sup> editie* (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positieve lymfeklieren vs. IIIC ≥ 4 positieve lymfeklieren) en geografische regio (Noord-Amerika, Europese landen, Australië en andere gespecificeerde landen). Patiënten dienden lymfeklierdissectie en, indien geïndiceerd, radiotherapie te hebben ondergaan binnen 13 weken voor de start van de behandeling. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, een medische aandoening waarvoor immunosuppressie vereist was, of mucosaal of oculair melanoom werden uitgesloten van deelname. Patiënten die een eerdere melanoombehandeling hadden gehad anders dan een chirurgische ingreep of interferonbehandeling van een dik primair melanoom zonder bewijs van lymfeklierbetrokkenheid werden uitgesloten van deelname. Patiënten ondergingen beeldvormingsonderzoek elke 12 weken na de eerste dosis pembrolizumab gedurende de eerste twee jaar, vervolgens elke 6 maanden van jaar 3 tot 5 en daarna jaarlijks.

De karakteristieken van de 1019 patiënten bij aanvang omvatten: mediane leeftijd 54 jaar (25 % 65 of ouder); 62 % man; en een ECOG performance status van 0 (94 %) en 1 (6 %). Zestien procent had stadium IIIA; 46 % had stadium IIIB; 18 % had stadium IIIC (1-3 positieve lymfeklieren) en 20 % had stadium IIIC (≥ 4 positieve lymfeklieren); 50 % was BRAF V600 mutatie-positief en 44 % had wild-type BRAF. PD-L1 expressie werd retrospectief getest door middel van immunohistochemie met het 22C3 anti-PD-L1-antilichaam; 84 % van de patiënten had een PD-L1-positief melanoom (PD-L1-expressie in ≥ 1 % van de tumor en tumor-geassocieerde immuuncellen ten opzichte van alle



levensvatbare tumorcellen). Hetzelfde scoresysteem werd gebruikt bij gemetastaseerd melanoom (MEL-score).

De primaire werkzaamheidsuitkomstwaarden waren door de onderzoeker beoordeelde recidiefvrije overleving (RFS) in de algehele populatie en in de populatie met PD-L1-positieve tumoren. RFS werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van eerste recidief (metastase lokaal, regionaal of op afstand) of overlijden, naargelang wat zich het eerst voordeed. Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse liet het onderzoek een statistisch significante verbetering in RFS zien bij patiënten die gerandomiseerd waren naar de pembrolizumab-arm in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsresultaten na een follow-up van nog eens zeven maanden zijn samengevat in tabel 10 en figuur 4.

**Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-054**

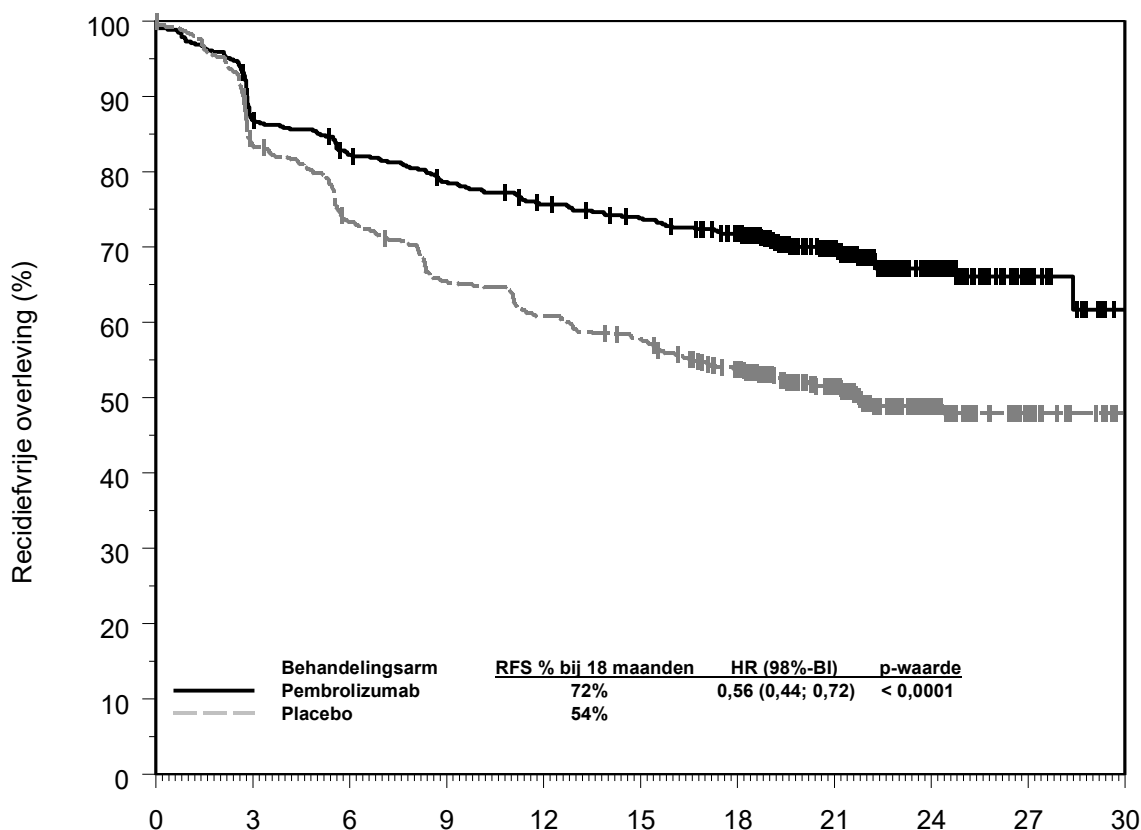
<b>Eindpunt</b>	<b>KEYTRUDA 200 mg elke 3 weken n=514</b>	<b>Placebo  n=505</b>
Aantal (%) patiënten met voorval	158 (31 %)	246 (49 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB	21,7 (17,1; NB)
Hazard ratio* (98 %-BI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)	< 0,0001	
<b>RFS na 6 maanden</b>		
RFS percentage	82 %	73 %
<b>RFS na 12 maanden</b>		
RFS percentage	76 %	61 %
<b>RFS na 18 maanden</b>		
RFS percentage	72 %	54 %

\* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

NB = niet bereikt

Patiënten werden opgenomen in KEYNOTE-054 volgens de AJCC 7<sup>e</sup> editie en een subgroepanalyse van RFS volgens de AJCC 8<sup>e</sup> editie werd uitgevoerd na rapportage van de RFS onderzoeksresultaten. Een statistisch significante verbetering in RFS voor patiënten gerandomiseerd naar de pembrolizumab-arm in vergelijking met de placebo-arm werd aangetoond bij de algehele populatie voor gereceerd stadium III-melanoom volgens de AJCC 7<sup>e</sup> editie. Stadium IIIA-melanoom volgens de AJCC 8<sup>e</sup> editie identificeert een patiëntenpopulatie met een betere prognose in vergelijking met stadium IIIA volgens de AJCC 7<sup>e</sup> editie. Volgens de AJCC 8<sup>e</sup> editie classificatie werd een totaal van 82 personen geclassificeerd als stadium IIIA, 42 in de pembrolizumab-arm en 40 in de placebo-arm, met in totaal 13 RFS voorvallen, 6 in de pembrolizumab-arm en 7 in de placebo-arm. Ten tijde van deze RFS analyse waren er beperkte gegevens over personen met stadium IIIA volgens de AJCC 8<sup>e</sup> editie.

**Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor recidiefvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-054 ('intent to treat' populatie)**



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
Pembrolizumab:	514	439	413	393	375	362	340	207	92	25	3	
Placebo:	505	415	363	323	300	283	251	164	63	18	2	

Hoewel de analyse bij patiënten met PD-L1-positieve tumoren een co-primair eindpunt was, werden vooraf gedefinieerde subgroepanalyses uitgevoerd voor patiënten met PD-L1-negatieve of BRAF-mutatie-positieve of -negatieve tumoren. De werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie en BRAF-mutatiestatus zijn samengevat in tabel 11.

**Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten per PD-L1-expressie en BRAF-mutatiestatus in KEYNOTE-054**

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken	Placebo	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken	Placebo
	<b>PD-L1-positief</b>		<b>PD-L1-negatief</b>	
	<b>n=428</b>	<b>n=425</b>	<b>n=59</b>	<b>n=57</b>
RFS Hazard ratio* (95 %-BI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
6 maanden RFS percentage	84 %	75 %	81 %	64 %
	<b>BRAF-mutatie-positief</b>		<b>BRAF-mutatie-negatief</b>	
	<b>n=245</b>	<b>n=262</b>	<b>n=233</b>	<b>n=214</b>
RFS Hazard ratio* (95 %-BI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
6 maanden RFS percentage	83 %	73 %	80 %	72 %

\* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

### 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 %).

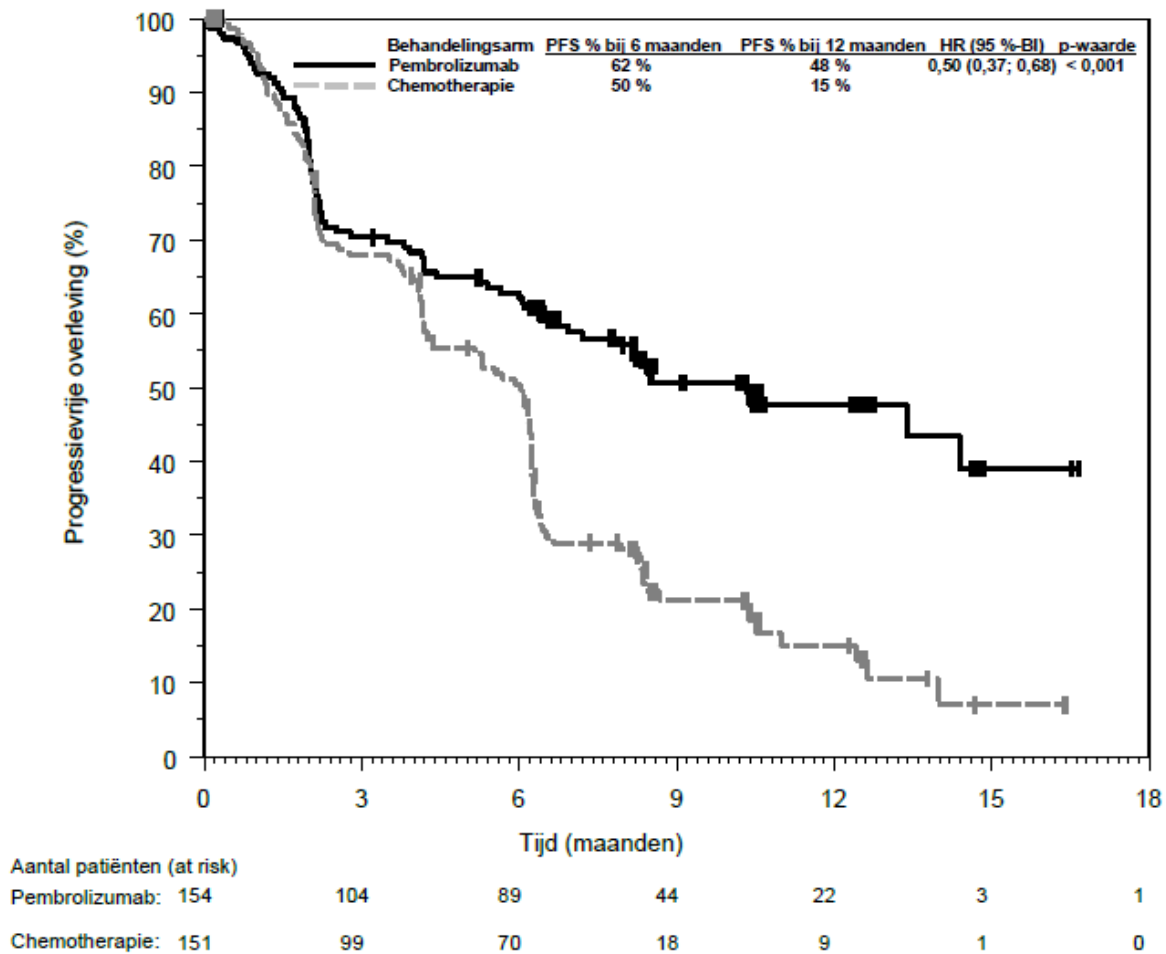
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1). In tabel 12 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie ('intent to treat'-populatie). PFS- en ORR-resultaten zijn gemeld bij een interim analyse bij een mediane follow-up van 11 maanden. OS-resultaten zijn gemeld bij een eindanalyse bij een mediane follow-up van 25 maanden.

**Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024**

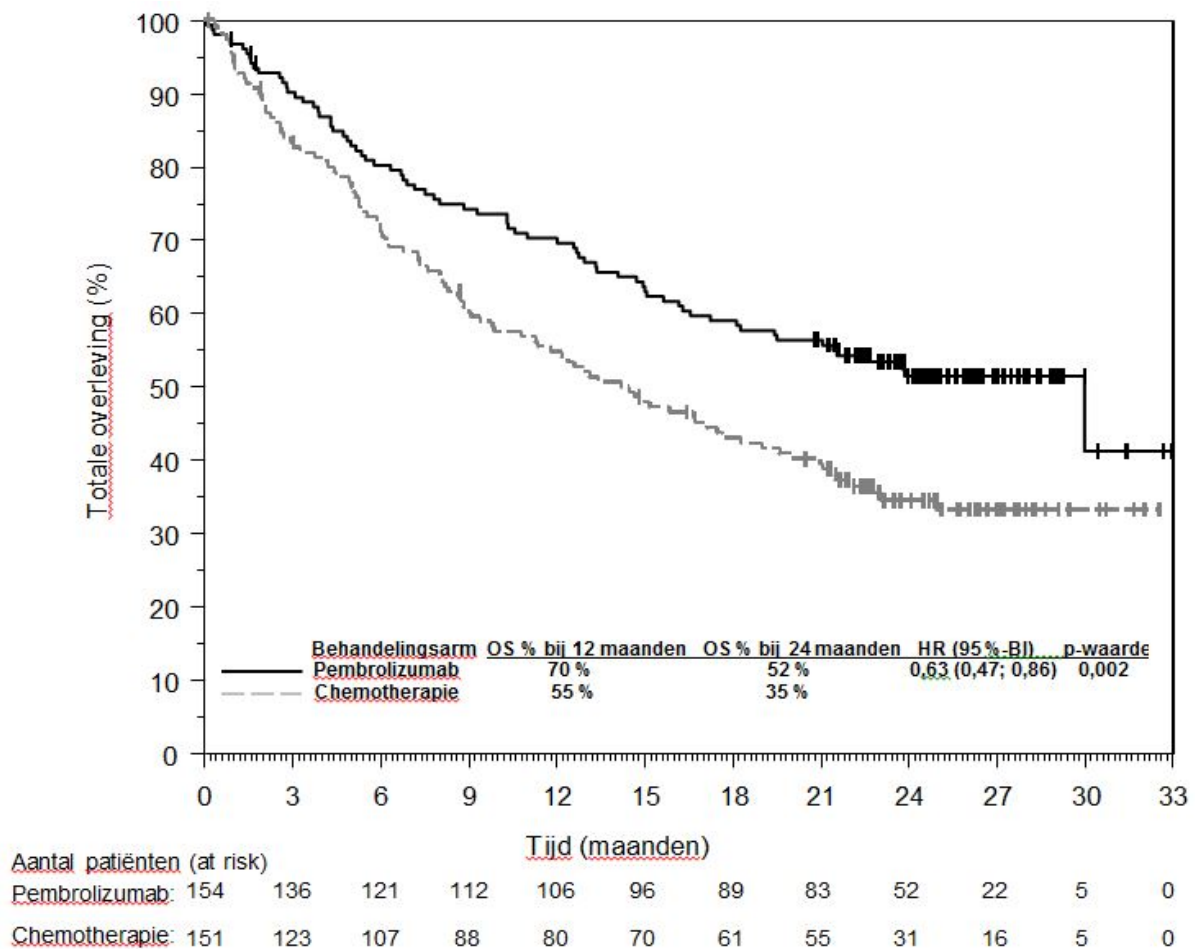
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=154	Chemotherapie n=151
<b>PFS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (6,7; NB)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-waarde <sup>†</sup>	0,002	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	30,0 (18,3; NB)	14,2 (9,8; 19,0)
<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 $\geq$ 6 maanden	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

- \* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
  - † Gebaseerd op de gestratificeerde log-rank test
  - ‡ Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons
  - § Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer
  - ¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer
- NB = niet beschikbaar

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



**Figuur 6: 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-189: Gecontroleerd onderzoek naar combinatiebehandeling bij patiënten met niet eerder behandeld niet-plaveiselcel-NSCLC*

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind onderzoek: KEYNOTE-189. De belangrijkste toelatingscriteria waren gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC, geen eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerd NSCLC en geen EGFR- of ALK-genomische tumor-aberraties. Patiënten met 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 bestraling van de borstkas hadden gekregen werden geëxcludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) om een van de volgende behandelingschema's te krijgen:

- Pembrolizumab 200 mg met pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en naar keuze van de onderzoeker cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> of carboplatine AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 4 cycli gevolgd door pembrolizumab 200 mg en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken intraveneus toegediend (n=410).
- Placebo met pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en naar keuze van de onderzoeker cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> of carboplatine AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 4 cycli gevolgd door placebo en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken intraveneus toegediend (n=206).

Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Toediening van pembrolizumab werd toegestaan nadat de ziekteprogressie die volgens RECIST door geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR) was vastgesteld of nadat pemetrexed was stopgezet als de patiënt klinisch stabiel was en klinisch voordeel behaalde naar het oordeel van de onderzoeker. Bij patiënten die 24 maanden behandeling hadden afgerond of een volledige respons hadden, kon behandeling met pembrolizumab opnieuw worden opgestart gedurende ziekteprogressie en maximaal nog 1 jaar worden toegediend. De beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd in week 6 en week 12 en vervolgens elke 9 weken daarna. Patiënten die placebo plus chemotherapie kregen en die onafhankelijk vastgestelde ziekteprogressie ervaarden kregen pembrolizumabmonotherapie aangeboden.

De karakteristieken van de 616 patiënten bij aanvang in KEYNOTE-189 omvatten: mediane leeftijd 64 jaar (49 % 65 jaar of ouder); 59 % man; 94 % blank en 3 % Aziatisch; 43 % en 56 % met een ECOG performance status van respectievelijk 0 en 1; 31 % PD-L1-negatief (TPS < 1 %); en 18 % met behandelde of onbehandelde hersenmetastasen bij aanvang. Een totaal van 67 patiënten in de behandelingsarm met placebo plus chemotherapie schakelden over naar pembrolizumabmonotherapie op het moment van ziekteprogressie en nog eens 18 patiënten kregen een checkpoint-remmer als volgende therapie.

De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS (beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1). De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. De mediane follow-up bedroeg 10,5 maanden (variërend van: 0,2 tot 20,4 maanden). In tabel 13 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven. De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS worden weergegeven in figuur 7 en 8.

**Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-189**

<b>Eindpunt</b>	<b>Pembrolizumab + pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie n=410</b>	<b>Placebo + pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie n=206</b>
<b>OS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	127 (31 %)	108 (52 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,00001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	Niet bereikt (NB, NB)	11,3 (8,7; 15,1)
<b>PFS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	244 (60 %)	166 (81 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,00001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Objectief responspercentage</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (95 %-BI)	48 % (43; 53)	19 % (14; 25)
Volledige respons %	0,5 %	0,5 %
Gedeeltelijke respons %	47 %	18 %
p-waarde <sup>§</sup>	< 0,0001	

Eindpunt	Pembrolizumab + pemetrexed + platineumbevattende chemotherapie n=410	Placebo + pemetrexed + platineumbevattende chemotherapie n=206
<b>Responsduur</b>		
Mediaan in maanden (bereik)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% met duur $\geq$ 6 maanden <sup>¶</sup>	81 %	63 %
% met duur $\geq$ 9 maanden <sup>¶</sup>	60 %	44 %

\* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

† Gebaseerd op de gestratificeerde log-rank test

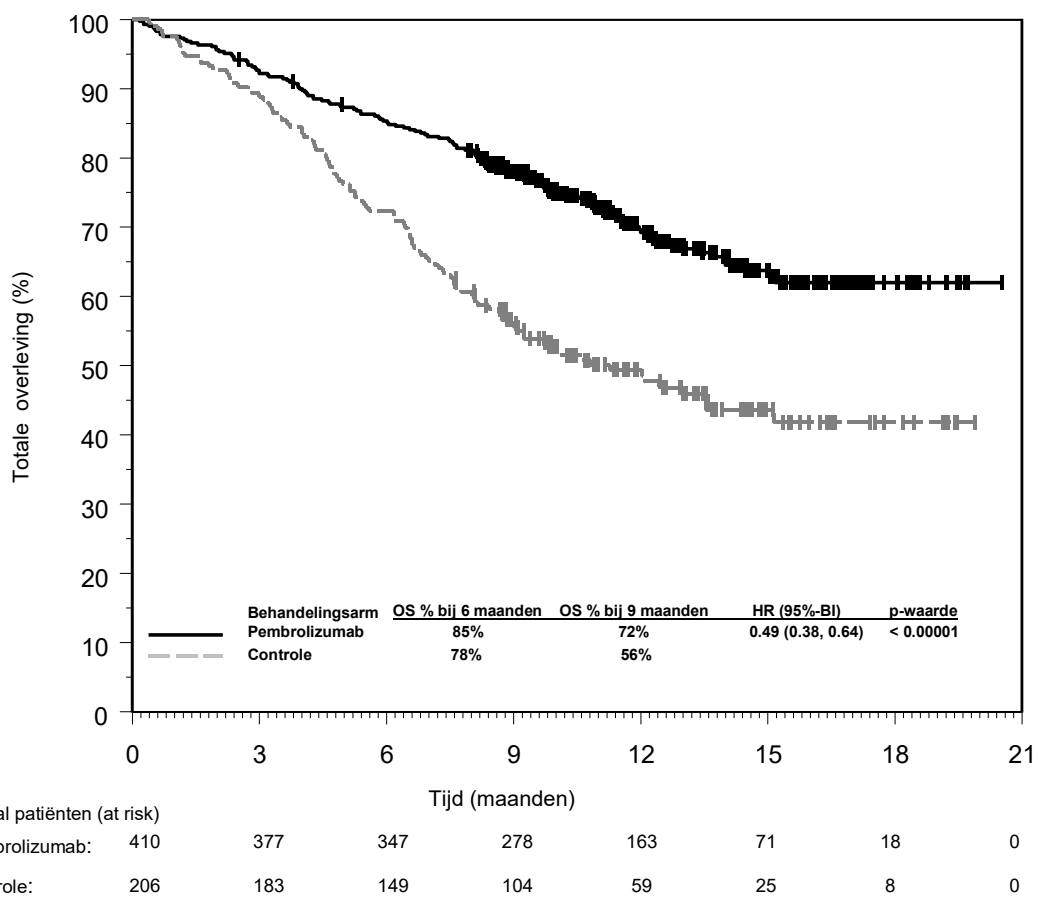
‡ Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde volledige of gedeeltelijke respons

§ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd naar PD-L1-status, platineumbevattende chemotherapie en rookstatus

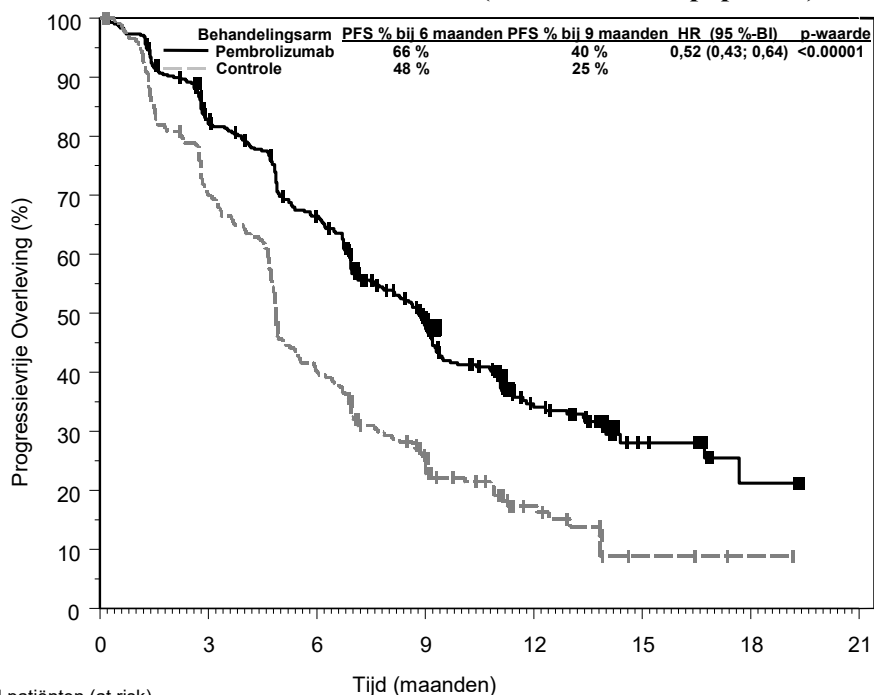
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

NB = niet beschikbaar

**Figuur 7: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-189 ('intent to treat' populatie)**



**Figuur 8: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-189 ('intent to treat' populatie)**



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	322	256	149	60	17	5	0
Controle:	206	141	80	40	16	3	1	0

Er is een analyse uitgevoerd in KEYNOTE-189 bij patiënten met PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab-combinatie: n=127 (31 %) vs. chemotherapie: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab-combinatie: n=128 (31 %) vs. chemotherapie: n=58 (28 %)] of ≥ 50 % [pembrolizumab-combinatie: n=132 (32 %) vs. chemotherapie: n=70 (34 %)] (zie tabel 14).

**Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten naar PD-L1-expressie in KEYNOTE-189**

Eindpunt	Pembrolizumab-combinatie-behandeling	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie-behandeling	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie-behandeling	Chemotherapie
	TPS < 1 %		TPS 1 t/m 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio* (95 %-BI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS Hazard ratio* (95 %-BI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR %	32 %	14 %	48 %	21 %	61 %	23 %

\* Hazard ratio (pembrolizumabcombinatiebehandeling vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

In totaal werden er 57 patiënten van 75 jaar of ouder met NSCLC opgenomen in KEYNOTE-189 (35 in de pembrolizumabcombinatie en 22 in de controlegroep). In deze subgroep van het onderzoek werd een HR=2,09 [95 %-BI 0,84; 5,23] in OS en een HR=1,73 [95 %-BI 0,77; 3,90] in PFS voor pembrolizumab vs. chemotherapie gemeld. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie zijn beperkt bij deze patiëntenpopulatie.

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

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-010, een gecontroleerd, multicenter open-label onderzoek naar de behandeling van gevorderd NSCLC bij patiënten die eerder behandeld waren met platinum-bevattende chemotherapie. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een TPS ≥ 1 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patiënten met EGFR-activatiemutatie of ALK-translocatie hadden, voorafgaand aan het krijgen van



pembrolizumab, ook ziekteprogressie tijdens goedgekeurde therapie voor deze mutaties. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 2 (n=344) of 10 mg/kg (n=346) elke 3 weken of docetaxel in een dosis van 75 mg/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. Ziektekaracteristieken 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 15 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 9.

**Tabel 15: 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)
<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 gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

<sup>†</sup> Gebaseerd op de gestratificeerde 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

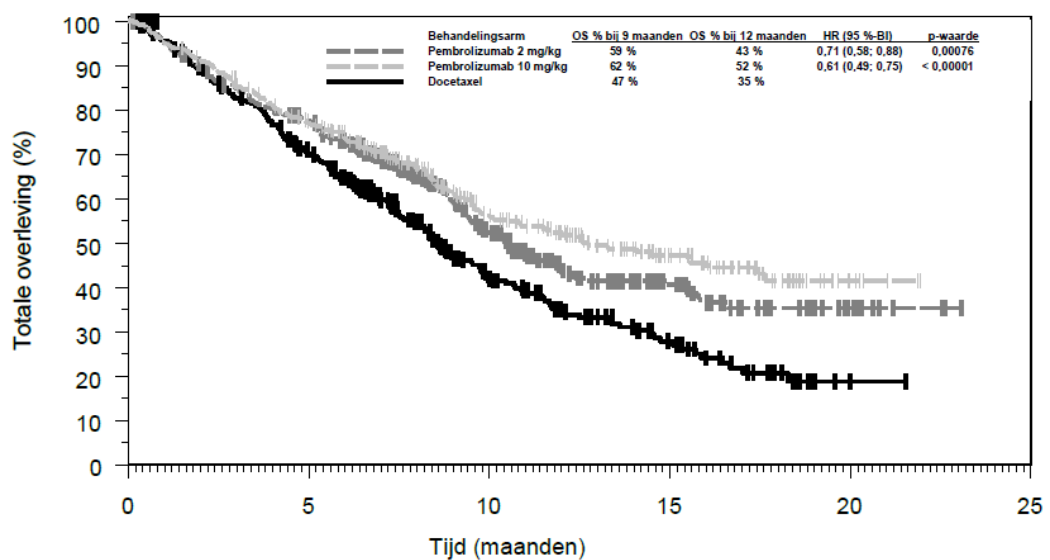
<sup>¶</sup> Alle responsen waren gedeeltelijke responsen

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

<sup>β</sup> 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

<sup>β</sup> 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 9: 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 pembrolizumab-armen. Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid voor OS waren consistent ongeacht de leeftijd van het tumormonster (nieuw vs. gearchiveerd) op basis van vergelijkingen tussen groepen.

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

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

Klassiek hodgkinlymfoom

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

De werkzaamheid van pembrolizumab is onderzocht in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013, twee multicenter open-labelonderzoeken voor de behandeling van 241 patiënten met cHL. In deze onderzoeken werden patiënten geïncludeerd bij wie ASCT en BV faalden, patiënten die niet in aanmerking kwamen voor ASCT omdat zij niet in staat waren een complete of gedeeltelijke remissie op salvage-chemotherapie te bereiken en bij wie BV faalde, of patiënten bij wie ASCT faalde en die geen BV kregen. Vijf patiënten in het onderzoek kwamen niet in aanmerking voor ASCT vanwege andere redenen dan gefaalde salvage-chemotherapie. In beide onderzoeken waren patiënten geïncludeerd ongeacht PD-L1-expressie. Patiënten met actieve, niet-infectieuze pneumonitis, met een allogene transplantatie in de afgelopen 5 jaar (of > 5 jaar maar met GVHD), een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waar immunosuppressie voor nodig was, kwamen voor geen van de onderzoeken in aanmerking. Patiënten kregen pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=210; KEYNOTE-087) of 10 mg/kg elke 2 weken (n=31; KEYNOTE-013) tot onacceptabele toxiciteit of gedocumenteerde ziekteprogressie.

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

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

De belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid (ORR en CRR) werden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke centrale review volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Respons werd beoordeeld in KN087 en KN013, respectievelijk elke 12 en 8 weken, met de eerste geplande post-baselinebeoordeling op week 12. Werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 16.

**Tabel 16: 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>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>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.

### Urotheelcarcinoom

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

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

Onder de 542 gerandomiseerde patiënten in KEYNOTE-045 waren de baseline karakteristieken: mediane leeftijd 66 jaar (variërend van 26 tot 88), 58 % 65 jaar of ouder; 74 % man; 72 % blank en 23 % Aziatisch; 56 % ECOG performance status van 1 en 1 % ECOG performance status van 2; en

96 % M1-ziekte en 4 % M0-ziekte. 87 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 34 % met levermetastasen. 86 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 14 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen. 15 % van de patiënten had ziekteprogressie na eerdere platinumbevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie. 21 % had 2 eerdere systemische behandelingen in de metastatische setting ontvangen. 76 % van de patiënten had eerder cisplatine ontvangen, 23 % had eerder carboplatine ontvangen en 1 % had andere behandelingen op basis van platinum ondergaan.

De primaire uitkomsten voor werkzaamheid waren OS en PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1. Secundaire uitkomstmaten waren ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1) en responsduur. Tabel 17 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid samen voor de ITT-populatie bij de eindanalyse. De Kaplan-Meier-curve die gebaseerd is op de eindanalyse voor OS wordt weergegeven in figuur 10. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in OS en ORR voor patiënten die werden gerandomiseerd naar pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie met betrekking tot PFS.

**Tabel 17: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom, eerder behandeld met chemotherapie in KEYNOTE-045**

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=270	Chemotherapie n=272
<b>OS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-waarde <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazard ratio* (95 %-BI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-waarde <sup>†</sup>	0,313	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Objectief responspercentage<sup>‡</sup></b>		
ORR % (95 %-BI)	21 % (16; 27)	11 % (8; 15)
p-waarde <sup>§</sup>	< 0,001	
Complete respons	9 %	3 %
Gedeeltelijke respons	12 %	8 %
Stabiele ziekte	17 %	34 %
<b>Responsduur<sup>‡,¶</sup></b>		
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Aantal (% <sup>#</sup> ) patiënten met duur ≥ 6 maanden	46 (84 %)	8 (47 %)
Aantal (% <sup>#</sup> ) patiënten met duur ≥ 12 maanden	35 (68 %)	5 (35 %)

\* Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

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

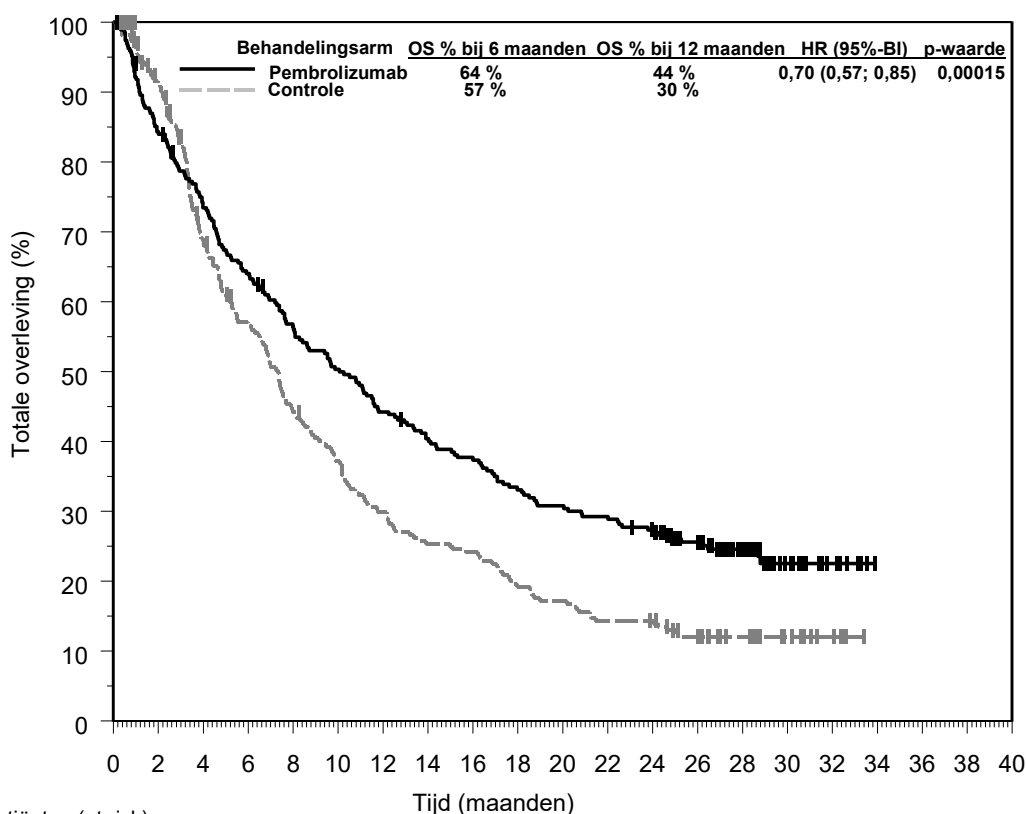
<sup>‡</sup> Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

<sup>§</sup> Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen

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

<sup>#</sup> Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

**Figuur 10: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-045 ('intent to treat' populatie)**



Aantal patiënten (at risk)

Pembrolizumab: 270 226 195 170 148 132 116 105 98 86 80 76 67 52 33 14 7 0 0 0 0

Controle: 272 234 173 140 109 91 73 62 59 47 42 35 34 24 18 10 4 0 0 0 0

In KEYNOTE-045 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1-CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69 %) vs. chemotherapie: n= 176 (65 %)] of ≥ 10 hadden [pembrolizumab: n=74 (27 %) vs. chemotherapie: n= 90 (33 %)] in zowel pembrolizumab- als chemotherapiebehandelingsarmen (zie tabel 18).

**Tabel 18: OS met PD-L1 Expressie**

PD-L1 Expressie	Pembrolizumab	Chemotherapie	
	<b>OS met PD-L1 Expressie</b>		<b>Hazard Ratio† (95 %-BI)</b>
	<b>Aantal voorvallen (aantal patiënten)*</b>		
CPS < 10	140 (186)	144 (176)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (74)	72 (90)	0,55 (0,37; 0,81)

\* Gebaseerd op de eindanalyse

† Hazard ratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

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

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

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

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

De primaire uitkomst voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Tabel 19 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie samen gebaseerd op een mediane follow-up-tijd van 11,5 maanden voor alle patiënten.

**Tabel 19: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie in KEYNOTE-052**

<b>Eindpunt</b>	<b>n=370</b>
<b>Objectief responspercentage*</b>	
ORR %, (95 %-BI)	29 % (24; 34)
Percentage ziektecontrole <sup>†</sup>	47 %
Complete respons	8 %
Gedeeltelijke respons	21 %
Stabiele ziekte	18 %
<b>Responsduur</b>	
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,4+; 27,9+)
% met duur ≥ 6 maanden	82 % <sup>‡</sup>
<b>Tijd tot respons</b>	
Mediaan in maanden (spreiding)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,3 (2,1; 3,4)
6 maanden PFS	34 %
12 maanden PFS	22 %

Eindpunt	n=370
<b>OS</b>	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,0 (10,0; 13,6)
6 maanden OS	67 %
12 maanden OS	48 %

\* Boordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

† Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter

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

In KEYNOTE-052 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die een PD-L1 CPS < 10 (n=251; 68 %) of ≥ 10 (n=110; 30 %) hadden (zie tabel 20).

**Tabel 20: ORR en OS met PD-L1 Expressie**

Eindpunt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Objectief responspercentage*</b>		
ORR %, (95 %-BI)	21 % (16; 26)	47 % (38; 57)
<b>OS</b>		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10 (8; 12)	19 (12; Niet bereikt)
12 maanden OS	42 %	61 %

\* BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

KEYNOTE-361 is een lopende, fase-III, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, klinische studie naar pembrolizumab met of zonder platinumbevattende combinatiechemotherapie versus chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Voorlopige gegevens van een vroegtijdige analyse toonden een verlaagde overleving met pembrolizumabmonotherapie bij patiënten bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS < 10, in vergelijking met standaardchemotherapie.

Gebaseerd op een aanbeveling van een externe datamonitoringcommissie, werd de inclusie in de pembrolizumabmonotherapie-arm gestopt voor patiënten bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS < 10. De pembrolizumabmonotherapie-arm blijft alleen open voor patiënten bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10. Proefpersonen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS < 10 die al geïncludeerd zijn in de pembrolizumabmonotherapie-arm, kunnen de behandeling voortzetten. Randomisatie naar de chemotherapie- en de chemotherapie-pembrolizumab-armen blijft open.

#### Hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom

##### KEYNOTE-040: Gecontroleerd onderzoek bij patiënten met HNSCC die eerder behandeld zijn met platinumbevattende chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-040, een multicenter, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de behandeling voor terugkerend of gemetastaseerd HNSCC bij patiënten die ziekteprogressie vertoonden met of na platinumbevattende chemotherapie voor terugkerend of gemetastaseerd HNSCC, of na platinumbevattende chemotherapie als onderdeel van inductietherapie, gelijktijdige therapie of adjuvante therapie, en die niet ontvankelijk waren voor plaatselijke curatieve therapie. Patiënten werden gestratificeerd naar PD-L1-expressie (TPS ≥ 50 %), HPV-status en ECOG performance status en vervolgens gerandomiseerd (1:1) naar ofwel pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=247) ofwel een van de drie standaardbehandelingen (n=248): methotrexaat 40 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per week (n=64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per 3 weken (n=99) of een oplaaddosis cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en vervolgens 250 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per week (n=71). Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Het onderzoek excludeerde patiënten met een actieve auto-



immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was binnen 2 jaar na behandeling, patiënten met een medische aandoening waarbij immuunsuppressie nodig was of patiënten die eerder waren behandeld met ten minste 3 systemische therapieën voor terugkerend of gemetastaseerd HNSCC. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij 9 weken, vervolgens elke 6 weken tot en met week 52 en daarna elke 9 weken tot en met 24 maanden.

Van de 495 patiënten in KEYNOTE-040 hadden er 129 (26 %) tumoren met PD-L1-expressie met een TPS  $\geq$  50 % gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. De karakteristieken bij aanvang van deze 129 patiënten waren als volgt: mediane leeftijd 62 jaar (40 % 65 jaar of ouder); 81 % man, 78 % blank, 11 % Aziatisch en 2 % zwart; 23 % en 77 % met een ECOG performance status van respectievelijk 0 of 1 en 19 % met HPV-positieve tumoren. Zevenenzestig procent (67 %) van de patiënten had M1-ziekte en de meerderheid had stadium IV van de ziekte (stadium IV 32 %, stadium IVa 14 %, stadium IVb 4 % en stadium IVc 44 %). Zestien procent (16 %) had ziekteprogressie na eerdere platinumbevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie en 84 % had 1-2 eerdere systemische behandelingen voor metastatische ziekte ontvangen.

De primaire uitkomst voor werkzaamheid was OS bij de ITT-populatie. De initiële analyse resulteerde in een HR voor OS van 0,82 (95 %-BI: 0,67; 1,01) met een eenzijdige p-waarde van 0,0316. De mediane OS was 8,4 maanden voor pembrolizumab vergeleken met 7,1 maanden voor de standaardbehandeling. Tabel 21 vat de belangrijkste uitkomstmaten samen voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie met TPS  $\geq$  50 %. De Kaplan-Meier-curve voor de onderzoekspopulatie met TPS  $\geq$  50 % wordt weergegeven in figuur 11.

**Tabel 21: Werkzaamheid van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met HNSCC met TPS  $\geq$  50 % die eerder zijn behandeld met platinumbevattende chemotherapie in KEYNOTE-040**

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=64	Standaardbehandeling* n=65
<b>OS</b>		
Aantal patiënten (%) met voorval	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 %-BI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-waarde <sup>‡</sup>	0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Aantal patiënten (%) met voorval	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio <sup>†</sup> (95 %-BI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-waarde <sup>‡</sup>	0,003	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Percentage (%) bij 6 maanden (95 %-BI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Algeheel responspercentage<sup>§</sup></b>		
ORR% (95 %-BI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-waarde <sup>¶</sup>	0,009	
Complete respons	5 %	2 %
Partiële respons	22 %	8 %
Stabiele ziekte	23 %	23 %
<b>Responsduur<sup>§,¶</sup></b>		
Mediaan in maanden (bereik)	Niet bereikt (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Aantal patiënten (% <sup>b</sup> ) met duur $\geq$ 6 maanden	9 (66)	2 (50)

\* Methotrexaat, docetaxel of cetuximab

<sup>†</sup> Hazard ratio (pembrolizumab vergeleken met standaardbehandeling) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

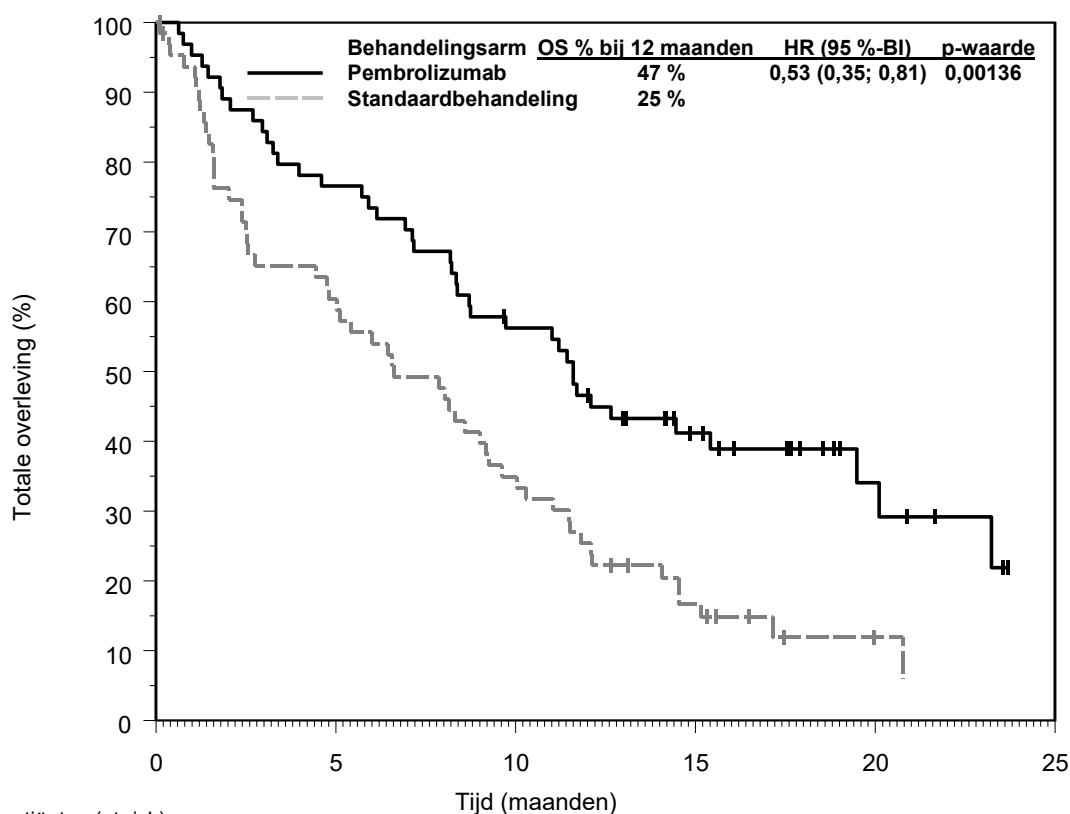
<sup>‡</sup> Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de log-rank test

<sup>§</sup> Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Gebaseerd op methode van Miettinen en Nurminen

# Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons bevestigd door een complete of partiële respons  
 † Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

**Figuur 11: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-040 bij patiënten met PD-L1-expressie (TPS ≥ 50 %)**



Aantal patiënten (at risk)	Tijd (maanden)					
	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standaard-behandeling:	65	38	22	9	2	0

### 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 weken, 2 tot 10 mg/kg elke 3 weken of 200 mg elke 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 (~6,0 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 CL (klaring) van pembrolizumab is ongeveer 23 % lager (geometrisch gemiddelde 195 ml/dag [CV %: 40 %]) na het bereiken van maximale verandering bij *steady-state* ten opzichte van de eerste dosis (252 ml/dag [CV %: 37 %]); deze afname in CL met de tijd wordt niet als klinisch van belang beschouwd. De geometrisch gemiddelde waarde (CV %) voor de terminale halfwaardetijd is 22 dagen (32 %) bij *steady-state*.

### 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. *Steady-state*-concentraties van pembrolizumab werden bereikt na 16 weken herhaalde toediening in een behandelingschema van elke 3 weken en de systemische accumulatie was 2,1 maal zo hoog. De mediane dalconcentraties ( $C_{\min}$ ) bij *steady-state* waren ongeveer 22 microgram/ml bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 29 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 794  $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$  bij een dosis van 2 mg/kg elke 3 weken en 1053  $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$  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 blootstellingveelvouden veroorzaakte van 19 en 94 maal de blootstelling bij de mens bij doses van respectievelijk 10 en 2 mg/kg. De blootstellingveelvouden tussen het NOAEL en een 200 mg dosis bij de mens waren 74.

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine  
L-histidinehydrochloridemonohydraat  
Sucrose  
Polysorbaat 80

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende flacon

3 jaar.

#### Na reconstitutie

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

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elk doosje bevat één flacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Bereiding en toediening

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**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**

11 januari 2019

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