

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie in Chinesischer-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gebrochen-weißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach

vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

PD-L1-Test bei Patienten mit NSCLC

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

KEYTRUDA sollte alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt:

- 200 mg bei nicht mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC, bei klassischem HL oder bei Urothelkarzinom.
- 2 mg/kg Körpergewicht bei mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC oder bei Melanom.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2.

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA ist bei Grad 4 oder wiederholt auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 1 nicht anders festgelegt.

Bei Grad 4 hämatologischer Toxizität ist nur bei Patienten mit klassischem HL die Therapie mit KEYTRUDA bis zur Besserung der Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zu unterbrechen.

Patienten, die mit KEYTRUDA behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (\geq 65 Jahre) und jüngeren

(< 65 Jahre) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Die Daten von Patienten \geq 65 Jahre sind zu begrenzt, um daraus Rückschlüsse auf die Population mit klassischem HL zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Melanom des Auges

Bei Patienten mit Melanom des Auges stehen limitierte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status \geq 2

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status \geq 2 waren von den klinischen Studien bei Melanom, NSCLC oder klassischem HL ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

KEYTRUDA muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des PD-L1-Status

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleich-

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5- bis ≤ 3fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und – falls angezeigt – mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3- bis 5facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5- bis 3fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50%igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben*
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen

Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4) überein.

* Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA nicht auf Grad 0–1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

zeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe

von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis, teils mit tödlichem Ausgang, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5–1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien einschließlich Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekun-

dären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.2).

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Daher sollten Patienten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anzei-

chen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle und Todesfällen, wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Nebenwirkung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) wurden bei Patienten beobachtet, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Ärzte sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit schlechterer Prognose und/oder mit aggressivem Krankheitsverlauf das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Pembrolizumab beachten. Bei Urothelkarzinom wurde unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie eine höhere Anzahl von Todesfällen innerhalb von 2 Monaten beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die mit frühzeitigem Versterben assoziierten Faktoren waren ein schnelles Fortschreiten der Krebserkrankung unter vorheriger Platin-basierter Chemotherapie sowie Lebermetastasen.

Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit Urothelkarzinom, die als nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet gelten

Entsprechend der Baselinecharakteristika und der prognostischen Charakteristika der Erkrankung der Studienpopulation von KEYNOTE-052 war ein Teil Patienten für eine Carboplatin-basierte Kombinations- oder Monotherapie geeignet; der Nutzen für diese Patienten konnte jedoch noch nicht in einer Vergleichsstudie abgeschätzt werden. Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG-Performance-Status 3), die als nicht für eine Chemotherapie geeignet gelten, liegen nicht vor. In Ermangelung dieser Daten sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei dieser Population und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom); HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroid-Behandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der

Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert [ULN]; $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert [ULN] ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Bei rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom stehen hinsichtlich der Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten, für die aus anderen Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemotherapie eine auto-SZT nicht in Frage kommt, nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fetale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtswahrscheinlichkeiten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Pembrolizumab

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie
Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, Eosinophilie
Selten	Immunthrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen ^a
Selten	Sarkoidose
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hyperthyreose, Hypothyreose ^b
Gelegentlich	Hypophysitis ^c , Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Typ-1-Diabetes mellitus ^d , Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Dysgeusie
Gelegentlich	Epilepsie, Lethargie, periphere Neuropathie
Selten	Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis ^e , trockene Augen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Pneumonitis ^f , Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Kolitis ^g , Erbrechen, Abdominalschmerzen ^h , Obstipation, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Pankreatitis ⁱ
Selten	Dünndarmperforation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis ^j
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag ^k , Pruritus ^l
Häufig	Schwere Hautreaktionen ^m , Vitiligo ⁿ , trockene Haut, Erythem
Gelegentlich	Lichenoide Keratose ^o , Psoriasis, Alopezie, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, Papeln
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema nodosum
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myositis ^p , muskuloskeletale Schmerzen ^q , Arthritis ^r , Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich	Tendosynovitis ^s
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Nephritis ^t
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit/Erschöpfung
Häufig	Asthenie, Ödeme ^u , Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Pembrolizumab ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab ab (siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde bei 3.830 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, NSCLC, klassischem HL oder Urothelkarzinom über vier Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien untersucht. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10%) unter Pembrolizumab Müdigkeit/Erschöpfung (21%), Pruritus (16%), Hautausschlag (13%), Diarrhö (12%) und Übelkeit (10%). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen entsprachen Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 auf Seite 5 sind die Nebenwirkungen gelistet, die unter der Behandlung mit Pembrolizumab im Rahmen der klinischen Studien beobachtet sowie nach Markteinführung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/100); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Daten über die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von Patienten aller drei Dosierungsarme von Pembrolizumab (2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Die Vorgaben zum Management dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis trat bei 139 (3,6%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3, Grad 4 oder Grad 5 bei 56 (1,5%), 38 (1,0%), 9 (0,2%) bzw. 5 (0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne 2 Tage bis 21,3 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,2+ Monate). Pneumonitis führte bei 60 (1,6%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Pneumonitis heilte bei 81 Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Untersuchungen	
Häufig	Erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT), erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut, erhöhte Werte von Kreatinin im Blut
Gelegentlich	Erhöhte Werte von Bilirubin im Blut, erhöhte Werte von Amylase, Hyperkalzämie

Die folgenden Begriffe beschreiben eher eine Gruppe zusammenhängender Ereignisse im Rahmen einer Erkrankung als ein bestimmtes Ereignis allein.

- a. Infusionsbedingte Reaktionen (Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinreisetzung-Syndrom])
- b. Hypothyreose (Myxödem)
- c. Hypophysitis (Hypophysenunterfunktion)
- d. Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose)
- e. Uveitis (Iritis und Iridozyklitis)
- f. Pneumonitis (interstitielle Lungenkrankheit)
- g. Kolitis (mikroskopische Kolitis und Enterokolitis)
- h. Abdominalschmerzen (Abdominalbeschwerden, Oberbauch- und Unterbauchschmerzen)
- i. Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis und akute Pankreatitis)
- j. Hepatitis (autoimmune Hepatitis und arzneimittelinduzierte Leberschädigung)
- k. Hautausschlag (erythematöser Hautausschlag, follikulärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag sowie genitaler Hautausschlag)
- l. Pruritus (Urtikaria, papulöse Urtikaria, generalisierter Pruritus sowie genitaler Pruritus)
- m. Schwere Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid sowie folgende Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 : Pruritus, Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag, psoriasiforme Dermatitis, generalisierter Pruritus)
- n. Vitiligo (Hautdepigmentierung, Hauthypopigmentierung sowie Hypopigmentierung des Augenlids)
- o. Lichenoide Keratose (Lichen planus und Lichen sclerosus)
- p. Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica und Rhabdomyolyse)
- q. Muskuloskeletale Schmerzen (muskuloskeletale Beschwerden, Rückenschmerzen, muskuloskeletale Steifheit, muskuloskeletale Brustschmerzen sowie Torticollis)
- r. Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthritis sowie Gelenkerguss)
- s. Tendosynovitis (Tendonitis, Synovitis sowie Sehnenerschmerzen)
- t. Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis und Nierenversagen oder akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis, nephrotisches Syndrom)
- u. Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlidödeme und Lippenödeme, Gesichtsödeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme)

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis trat bei 71 (1,9%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 15 (0,4%), 44 (1,1%) bzw. 3 (< 0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 3,6 Monate (Spanne 7 Tage bis 16,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Monate (Spanne 1 Tag bis 8,7+ Monate). Kolitis führte bei 18 (0,5%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Kolitis heilte bei 61 Patienten ab.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis trat bei 23 (0,6%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 4 (0,1%), 16 (0,4%) bzw. 2 (< 0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 1,3 Monate (Spanne 8 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,5 Monate (Spanne 8 Tage bis 20,9+ Monate). Hepatitis führte bei 7 (0,2%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hepatitis heilte bei 19 Patienten ab.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis trat bei 15 (0,4%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 3 (0,1%), 10 (0,3%) bzw. 1 (< 0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 4,9 Monate (Spanne 12 Tage bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Spanne 10 Tage bis 10,5+ Monate). Nephritis führte bei 7 (0,2%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Nephritis heilte bei 9 Patienten ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypophysitis trat bei 21 (0,5%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 6 (0,2%), 12 (0,3%) bzw. 1 (< 0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 3,7 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,3 Monate (Spanne 4 Tage bis 12,7+ Monate). Hypophysitis führte bei 6 (0,2%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypophysitis heilte bei 10 Patienten ab; bei 2 Patienten blieben Folgeschäden.

Hyperthyreose trat bei 135 (3,5%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 32 (0,8%) bzw. 4 (0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 1,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 21,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Monate (Spanne 10 Tage bis 15,5+ Monate). Hyperthyreose führte bei 2 (0,1%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hyperthyreose heilte bei 104 (77%) Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

Hypothyreose trat bei 345 (9,0%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 251 (6,6%) bzw. 4 (0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 3,5 Monate (Spanne 1 Tag bis 18,9 Monate). Die mediane Dauer wurde noch nicht erreicht (Spanne 2 Tage bis 29,9+ Monate). Hypothyreose führte bei einem (< 0,1%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypothyreose heilte bei 81 (23%) Patienten ab; bei 6 Patienten blieben Folgeschäden. Bei Patienten mit klassischem HL (n = 241) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 14,1% (alle Grade) mit 0,4% Grad 3.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen traten bei 63 (1,6%) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder 3 bei 4 (0,1%) bzw. 52 (1,4%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der schweren Hautreaktionen betrug 2,5 Monate (Spanne 4 Tage bis 21,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,0 Monate (Spanne 3 Tage bis 17,8+ Monate). Schwere Hautreaktionen führten bei 6 (0,2%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die schweren Hautreaktionen heilten bei 41 Patienten ab.

Seltene Fälle von SJS und TEN, darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Komplikationen bei allogener HSZT bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Von 23 Patienten mit klassischem HL, die im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab eine allogene HSZT erhielten, entwickelten 6 Patienten (26%) eine GVHD, einer der Patienten verstarb. 2 Patienten (9%) entwickelten nach dosisreduzierter Konditionierung („reduced-intensity conditioning“) eine schwere Leberparenchymschaden (Leberparenchymschlusskrankheit, von denen einer verstarb). Die 23 Patienten wurden im Anschluss an die allogene HSZT im Median 5,1 Monate (Spanne 0 bis 26,2 Monate) nachbeobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien mit Patienten unter Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg alle drei Wochen, 200 mg alle drei Wochen oder 10 mg/kg alle zwei oder drei Wochen, wurden 36 (1,8%) Patienten von 2.034 auswertbaren Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet, von denen 9 (0,4%) Patienten neutralisierende Antikörper gegen Pembrolizumab hatten. Es gab keinen Hinweis auf ein verändertes pharmakokine-



tisches Profil oder Sicherheitsprofil im Zusammenhang mit der Bildung von Anti-Pembrolizumab-bindenden oder -neutralisierenden Antikörpern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: <http://www.pei.de>

4.9 Überdosierung

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: L01XC18

Wirkmechanismus

KEYTRUDA ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell death-1“ (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Dosierung bei Patienten mit Melanom und vorbehandeltem NSCLC

In klinischen Studien bei Patienten mit Melanom oder vorbehandeltem NSCLC zeigte sich bei Vergleich der Dosierungen von Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 3 Wochen sowie 10 mg/kg alle 2 Wochen eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg/kg alle 3 Wochen.

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-naïven Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-006, einer multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-naïven Patienten, untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert (1 : 1 : 1) entweder Pembrolizumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei (n = 279) oder drei (n = 277) Wochen oder Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen (n = 278). Eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor war bei den Patienten mit BRAF-V600E-positivem Melanom nicht vorausgesetzt.

Die Patienten wurden mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte nach 12 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 48, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Von den 834 Patienten waren 60 % Männer, 44 % waren ≥ 65 Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne 18–89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 65 % der Patienten lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 9 % hatten Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, 66 % hatten keine vorhergehende systemische Therapie erhalten, während 34 % eine vorhergehende Therapie erhalten hatten. Bei 31 % lag ein

ECOG-Performance-Status von 1 vor; bei 69 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 vor und 32 % hatten einen erhöhten LDH-Wert. BRAF-mutierte Tumoren wurden bei 302 Patienten (36 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren waren 139 Patienten (46 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden.

Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung („Progression Free Survival“ [PFS]), das mittels einer integrierten radiologischen und onkologischen Bewertung („Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] Review“) gemäß RECIST-Kriterien „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.1) bewertet wurde, und das Gesamtüberleben („Overall Survival“ [OS]). Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtsprechrate („Overall Response Rate“ [ORR]) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte bei Ipilimumab-naïven Patienten nach finaler Analyse nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 21 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS basierend auf der finalen Analyse sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 8 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-006

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen n = 278
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	–
p-Wert†	< 0,001	< 0,001	–
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (24; N.v.)	Nicht erreicht (22; N.v.)	16 (14; 22)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	–
p-Wert†	< 0,001	< 0,001	–
Median in Monaten (95 % KI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Bestes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Vollständiges Ansprechen %	13 %	12 %	5 %
Partielles Ansprechen %	23 %	25 %	8 %
Dauer des Ansprechens‡			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (2,0; 22,8+)	Nicht erreicht (1,8; 22,8+)	Nicht erreicht (1,1+; 23,8+)
% Anteil mit andauerndem Ansprechen nach 18 Monaten	68 %§	71 %§	70 %§

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

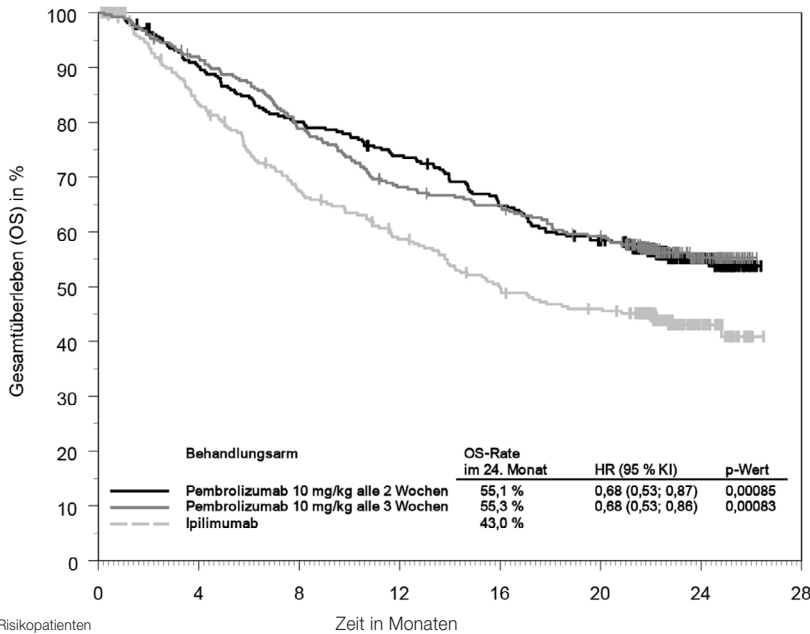
† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

‡ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

§ Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

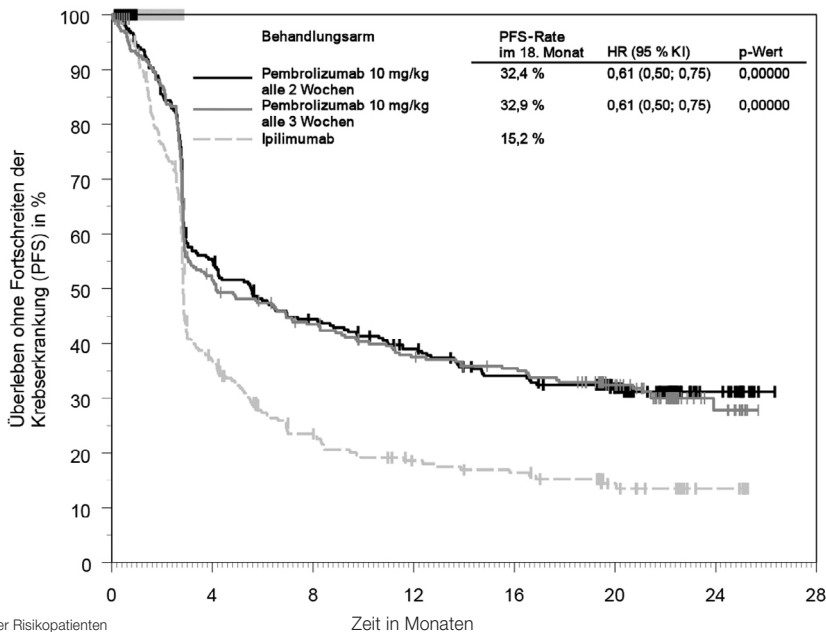
N.v. = nicht verfügbar

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl der Risikopatienten	Zeit in Monaten						
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen: 279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen: 277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab: 278	213	170	145	122	110	28	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebskrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl der Risikopatienten	Zeit in Monaten						
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen: 279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen: 277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab: 278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-002, einer multizentrischen, kontrollierten Studie zur

Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten, die zusätzlich, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation, mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor vorbehandelt waren, untersucht. Die Patienten erhielten randomi-

siert (1 : 1 : 1) Pembrolizumab in einer Dosis von 2 (n = 180) oder 10 mg/kg (n = 181) alle 3 Wochen oder Chemotherapie (n = 179; einschließlich Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Paclitaxel oder Carboplatin + Paclitaxel). Die Studie schloss Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder unter Immunsuppressiva aus; sowie Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 Toxizität oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderlich machte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung); sowie Patienten mit anhaltenden Nebenwirkungen ≥ Grad 2 einer vorhergehenden Ipilimumab-Behandlung; ferner Patienten mit einer früheren schweren Überempfindlichkeit gegen andere monoklonale Antikörper; Patienten mit Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese; Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion sowie Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2.

Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebskrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebskrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebskrankung weiterbehandelt werden. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte nach 12 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 48, im Anschluss daran alle 12 Wochen. Patienten unter Chemotherapie, die ein von unabhängiger Seite bestätigtes Fortschreiten der Krebskrankung nach der ersten planmäßigen Beurteilung der Krebskrankung aufwiesen, konnten die Therapie wechseln und erhielten doppel-verblindet 2 mg/kg oder 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen.

Von den 540 Patienten waren 61 % Männer, 43 % waren ≥ 65 Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne 15–89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 82 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 73 % hatten zuvor mindestens zwei und 32 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. Bei 45 % lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor; 40 % hatten einen erhöhten LDH-Wert und 23 % hatten BRAF-mutierte (V600-Mutation-positiv) Tumoren.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebskrankung (PFS), das mittels „IRO“ gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet wurde, sowie das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 4 auf Seite 9 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten nach finaler Analyse, Abbildung 3 auf Seite 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebskrankung (PFS). Beide Pembrolizumab-Arme waren bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebskrankung (PFS) der Chemotherapie überlegen, zwischen den

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-002

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n = 181	Chemotherapie n = 179
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	–
p-Wert†	< 0,001	< 0,001	–
Median in Monaten (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	–
p-Wert†	0,1173	0,0106‡	–
Median in Monaten (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Bestes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Vollständiges Ansprechen %	3 %	7 %	0 %
Partielles Ansprechen %	19 %	20 %	5 %
Dauer des Ansprechens§			
Median in Monaten (Spanne)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nicht erreicht (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% Anteil Patienten mit andauerndem Ansprechen nach 12 Monaten	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

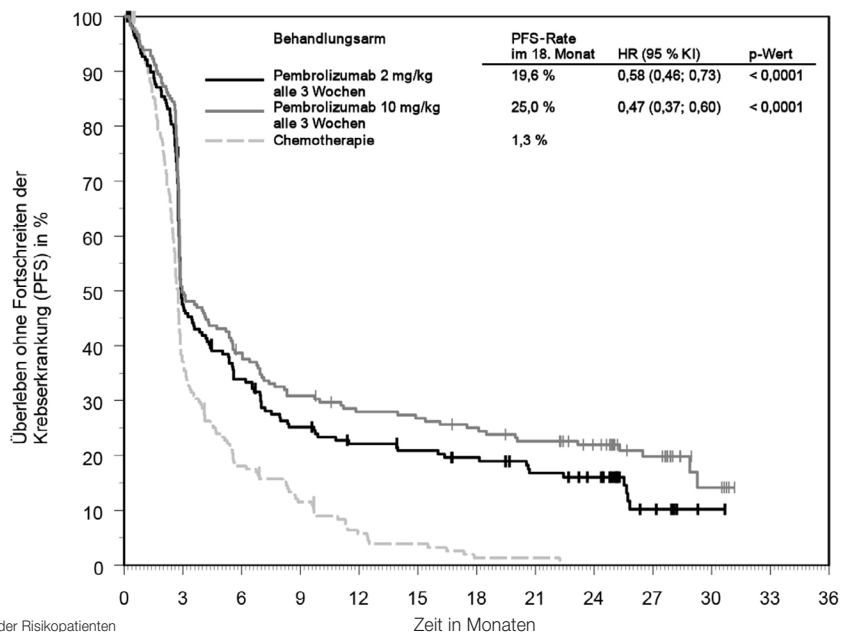
† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

‡ Statistisch nicht signifikant nach Adjustierung an die Mehrzahl

§ Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen nach in der finalen Analyse bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen

¶ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des „Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-002 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl der Risikopatienten

Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen: 180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen: 181	69	48	42	30	5	0
Chemotherapie: 179	31	9	2	1	0	0

beiden Pembrolizumab-Dosierungen gab es keinen Unterschied. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie in der finalen, noch nicht an die potenziellen Störeffekte des Therapiewechsels („Cross-over“) angepassten OS-Analyse. Von den in den Chemotherapiearm randomisierten Patienten wechselten 55 % die Therapie und erhielten anschließend eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 3.

KEYNOTE-001: Open-Label-Studie bei Ipilimumab-naiven und Ipilimumab-vorbehandelten Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurden in einer unkontrollierten Open-Label-Studie, KEYNOTE-001, untersucht. Die Wirksamkeit wurde bei 276 Patienten von zwei definierten Kohorten bewertet, eine davon schloss Ipilimumab-vorbehandelte Patienten (und zusätzlich, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation, auch eine BRAF- oder MEK-Inhibitor-Vorbehandlung) ein, die andere schloss Ipilimumab-naive Patienten ein. Die Patienten erhielten randomisiert Pembrolizumab in Dosierungen von 2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 3 Wochen. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht zumutbaren Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der KEYNOTE-002-Studie.

Von den 89 Ipilimumab-vorbehandelten Patienten unter der 2-mg/kg-Dosierung von Pembrolizumab waren 53 % Männer, 33 % waren ≥ 65 Jahre, das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 18–88 Jahre). Bis auf zwei Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 84 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 8 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte. Siebzig Prozent hatten mindestens zwei und 35 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-V600-Mutationen wurden bei 13 % der Studienpopulation berichtet. Alle Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation-positiven) Tumoren wurden vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Von den 51 Ipilimumab-naiven Patienten unter der 2-mg/kg-Dosierung von Pembrolizumab waren 63 % Männer, 35 % waren ≥ 65 Jahre, das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 35–80 Jahre). Bis auf einen Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 63 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 2 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte. Fünfundvierzig Prozent hatten keine Vortherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-Mutationen der Tumoren wurden bei 20 Patienten (39 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation-positiven) Tumoren wurden 10 Patienten

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-001

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten n = 51
Bestes Gesamtansprechen* gemäß IRO†		
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Vollständiges Ansprechen	7 %	12 %
Partielles Ansprechen	19 %	24 %
Krankheitskontrollrate %‡	48 %	49 %
Dauer des Ansprechens§		
Median in Monaten (Spanne)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen nach 24 Monaten ¶	75 %	71 %
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)		
Median in Monaten (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-Rate nach 12 Monaten	34 %	38 %
Gesamtüberleben (OS)		
Median in Monaten (95 % KI)	18,9 (11; nicht verfügbar)	28,0 (14; nicht verfügbar)
Gesamtüberlebensrate (OS-Rate) nach 24 Monaten	44 %	56 %

* schließt Patienten ohne messbare Erkrankung (beurteilt mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung) zu Behandlungsbeginn ein

† IRO = Integrierte radiologische und onkologische Bewertung („Integrated Radiology plus Oncologist Review“) gemäß RECIST 1.1

‡ basierend auf bestem Ansprechen, d. h. einer Stabilisierung der Erkrankung oder besser

§ basierend auf Patienten mit nach unabhängiger Prüfung bestätigtem Ansprechen, beginnend mit dem Zeitpunkt des ersten nachgewiesenen Ansprechens; n = 23 Ipilimumab-vorbehandelte Patienten; n = 18 Ipilimumab-naive Patienten

¶ basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse nach BRAF-Mutations-Status in KEYNOTE-002

Endpunkt	BRAF-Wildtyp		BRAF-Mutation mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung	
	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen (n = 136)	Chemotherapie (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen (n = 44)	Chemotherapie (n = 42)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,50 (0,39; 0,66)	–	0,79 (0,50; 1,25)	–
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,78 (0,58; 1,04)	–	1,07 (0,64; 1,78)	–
Gesamtansprechrates (ORR) %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

(50 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Primärer Wirksamkeitseindpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR), die mittels einer unabhängigen Bewertung gemäß RECIST 1.1-Kriterien bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren

Krankheitskontrollrate („disease control rate“ [DCR]; einschließlich vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen und stabiler Erkrankung), Dauer des Ansprechens, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) sowie Gesamtüberleben (OS). Das Tumor-Ansprechen wurde in 12-Wo-

chen-Intervallen untersucht. In Tabelle 5 ist eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten oder Ipilimumab-naiven Patienten unter der empfohlenen Dosis Pembrolizumab basierend auf einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Monaten bei allen Patienten dargestellt.

Die Ergebnisse bei Ipilimumab-vorbehandelten (n = 84) und bei Ipilimumab-naiven (n = 52) Patienten unter der Dosierung von 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen entsprachen im Wesentlichen den Ergebnissen, die bei Patienten unter der Dosierung von 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen beobachtet wurden.

Subpopulationsanalysen

BRAF-V600-Mutations-Status bei Melanom
In KEYNOTE-002 wurde als Teil der finalen Analyse eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n = 414; 77 %) oder BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 126; 23 %) durchgeführt, wie in Tabelle 6 zusammengefasst.

In KEYNOTE-006 wurde als Teil der finalen Analyse eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n = 525; 63 %), mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 163; 20 %) sowie mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 139; 17 %) durchgeführt, wie in Tabelle 7 auf Seite 11 zusammengefasst.

PD-L1-Status bei Melanom

In KEYNOTE-002 wurde als Teil der finalen Analyse eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status (PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen sowie den tumorassoziierten Immunzellen) versus negativem PD-L1-Status durchgeführt. Die PD-L1-Expression wurde nachträglich mit einem immunhistochemischen Test mit einem 22C3 anti-PD-L1 Antikörper untersucht. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1-Expression (79 %) in Frage kamen, waren 69 % (n = 294) PD-L1-positiv und 31 % (n = 134) PD-L1-negativ. Die Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression sind in Tabelle 8 auf Seite 11 zusammengefasst.

In KEYNOTE-006 wurde als Teil der finalen Analyse eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status (n = 671; 80 %) versus negativem PD-L1-Status (n = 150; 18 %) durchgeführt. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1-Expression (98 %) in Frage kamen, waren 82 % PD-L1-positiv und 18 % PD-L1-negativ. Die Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression sind in Tabelle 9 auf Seite 11 zusammengefasst.

Melanom des Auges

Bei 20 Patienten mit Melanom des Auges, die in KEYNOTE-001 eingeschlossen waren, wurde kein objektives Ansprechen berichtet; eine stabile Erkrankung wurde bei 6 Patienten berichtet.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse nach BRAF-Mutations-Status in KEYNOTE-006

Endpunkt	BRAF-Wildtyp		BRAF-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung		BRAF-Mutation mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung	
	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen (gepoolt)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen (gepoolt)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen (gepoolt)	Ipilimumab (n = 52)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,61 (0,49; 0,76)	–	0,52 (0,35; 0,78)	–	0,76 (0,51; 1,14)	–
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,68 (0,52; 0,88)	–	0,70 (0,40; 1,22)	–	0,66 (0,41; 1,04)	–
Gesamtansprechrate (ORR) %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression in KEYNOTE-002

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen	Chemotherapie	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen	Chemotherapie
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,55 (0,40; 0,76)	–	0,81 (0,50; 1,31)	–
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,90 (0,63; 1,28)	–	1,18 (0,70; 1,99)	–
Gesamtansprechrate (ORR) %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression in KEYNOTE-006

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen (gepoolt)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen (gepoolt)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,53 (0,44; 0,65)	–	0,87 (0,58; 1,30)	–
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,63 (0,50; 0,80)	–	0,76 (0,48; 1,19)	–
Gesamtansprechrate (ORR) %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

KEYNOTE-024: Kontrollierte Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-024, einer multizentrischen, kontrollierten Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC untersucht. Bei den

Patienten lag eine mittels PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit bestimmte PD-L1-Expression mit einem TPS ≥ 50 % („tumour proportion score“ [prozentualer Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen einer Gewebeprobe]) vor.

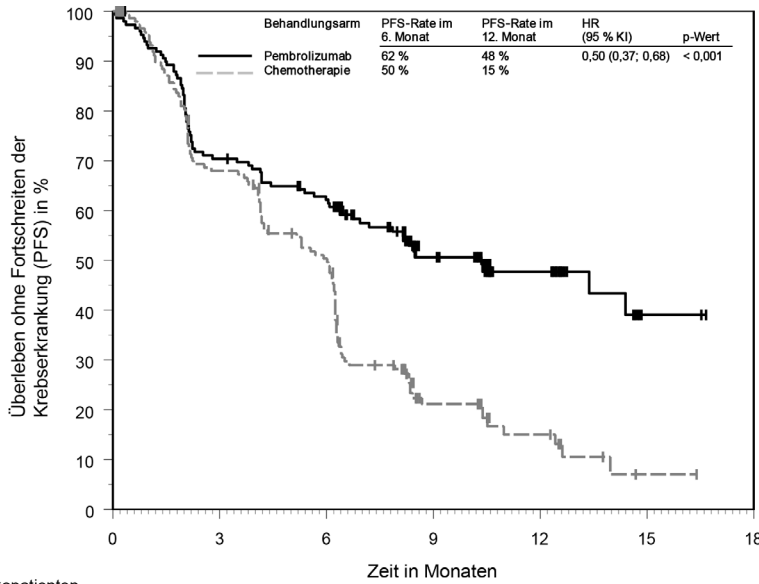
Die Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder Pembrolizumab in einer Dosisierung von 200 mg alle 3 Wochen (n = 154) oder eine vom Prüfarzt ausgewählte Platinhaltige Chemotherapie (n = 151; einschließ-

lich Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie konnten eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie bekommen). Die Patienten wurden bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Fortschreiten der Krebserkrankung mit Pembrolizumab behandelt. Die Behandlung konnte bei Fortschreiten der Erkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation; einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte; einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, deren thorakale Strahlendosis 30 Gy innerhalb der vorangegangenen 26 Wochen überschritten hatte. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen. Patienten unter Chemotherapie mit einem von unabhängiger Seite bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung konnten in den Pembrolizumab-Arm wechseln.

Die 305 Patienten in KEYNOTE-024 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: Medianes Alter 65 Jahre (54 % waren 65 Jahre oder älter); 61 % waren Männer; 82 % waren kaukasischer und 15 % waren asiatischer Herkunft; ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 lag bei 35 % bzw. 65 % vor. Krankheitsmerkmale waren: NSCLC mit Plattenepithelhistologie (18 %) und Nicht-Plattenepithelhistologie (82 %); das Vorhandensein von Metastasen im M1-Stadium (99 %) sowie das Vorhandensein von Hirnmetastasen (9 %).

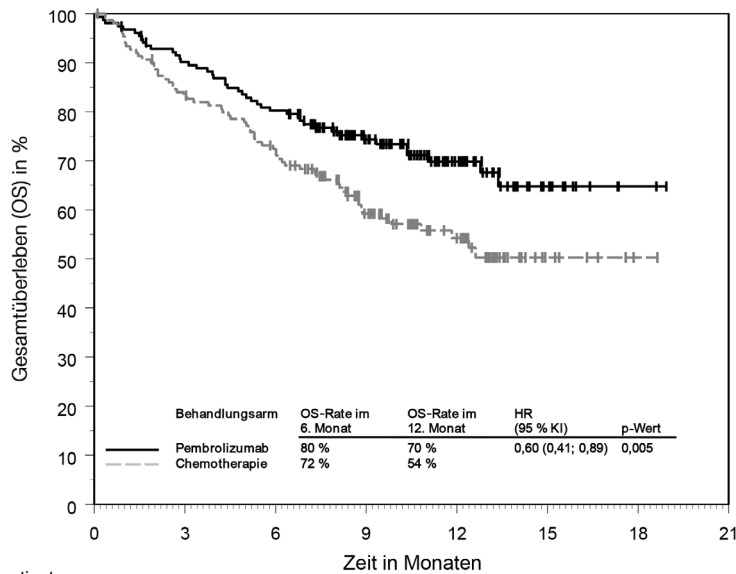
Primärer Wirksamkeitseindpunkt war das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), bewertet mittels einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilung („Blinded Independent Central Review“ [BICR]) gemäß RECIST 1.1-Kriterien. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Gesamtansprechrate (ORR) (bewertet mittels BICR

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl Risikopatienten	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab:	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapie:	151	99	70	18	9	1	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl Risikopatienten	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapie:	151	123	106	64	34	7	1	0

gemäß RECIST 1.1-Kriterien). Tabelle 10 auf Seite 13 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte für die gesamte ITT-Population.

Siehe Abbildung 4 und 5

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurde ein geringerer Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie bei der geringen Anzahl der Patienten, welche nie geraucht hatten, beobachtet. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten können jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

KEYNOTE-010: Kontrollierte Studie mit NSCLC-Patienten nach Vorbehandlung mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-010, einer multizentrischen, offenen, kontrollierten Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten, die mit einer Platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt waren, untersucht. Bei den Patienten lag eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ TPS basierend auf dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit vor. Patienten mit Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation erhielten erst Pembrolizumab, wenn

deren Erkrankung unter einer für diese Mutationen zugelassenen Vortherapie fortgeschritten war. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1) entweder Pembrolizumab in einer Dosis von 2 mg/kg (n = 344) oder 10 mg/kg (n = 346) alle 3 Wochen oder Docetaxel in einer Dosis von 75 mg/m² alle 3 Wochen (n = 343) und wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Die Studie schloss Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, sowie Patienten, deren thorakale Strahlendosis 30 Gy innerhalb der vorangegangenen 26 Wochen überschritten hatte, aus. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte alle 9 Wochen.

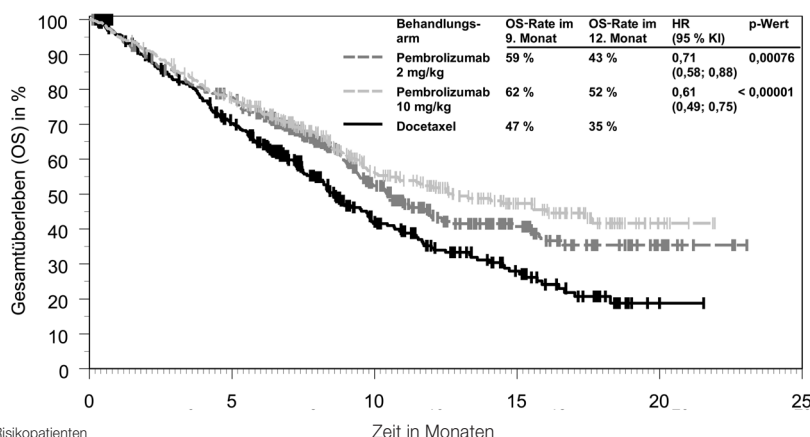
Zu Studienbeginn war die Patientenpopulation wie folgt charakterisiert: Medianes Alter 63 Jahre (42 % waren 65 Jahre oder älter); 61 % waren Männer; 72 % waren kaukasischer und 21 % waren asiatischer Herkunft; bei 34 % bzw. 66 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 vor. Krankheitsmerkmale waren: NSCLC mit Plattenepithelhistologie (21 %) und Nicht-Plattenepithelhistologie (70 %); das Vorhandensein von Metastasen im M1-Stadium (91 %); das Vorhandensein von stabilen Hirnmetastasen (15 %). Die Inzidenz von EGFR-Mutationen betrug 8 % und von ALK-Translokationen 1 %. Alle Patienten (100 %) waren mit einer Platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt; dabei hatten die Patienten eine (69 %) oder zwei oder mehrere (29 %) Therapielinien erhalten.

Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), bewertet mittels einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilung („Blinded Independent Central Review“ [BICR]) gemäß RECIST 1.1-Kriterien. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 11 auf Seite 14 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte für die Gesamtpopulation (TPS $\geq 1\%$) und für die Patienten mit TPS $\geq 50\%$. Die Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (TPS $\geq 1\%$) ist in Abbildung 6 auf Seite 13 dargestellt.

Die Wirksamkeitsergebnisse waren im 2-mg/kg- und 10-mg/kg-Pembrolizumab-Arm ähnlich. Die Wirksamkeitsergebnisse für Gesamtüberleben (OS) waren entsprechend eines Zwischengruppenvergleichs unabhängig vom Alter der Gewebeproben (neue Probe vs. archivierte Probe) konsistent.

In einer Subgruppenanalyse wurde ein geringerer Überlebensvorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten beobachtet, die niemals geraucht hatten, sowie bei Patienten, deren Tumoren EGFR-aktivierende Mutationen aufwiesen und die mindestens eine Platinbasierte Chemotherapie und einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-010 (Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 1%, Intent-to-treat-Population)



Anzahl der Risikopatienten	Zeit in Monaten					
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit in KEYNOTE-024

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n = 154	Chemotherapie n = 151
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-Wert†	< 0,001	
Median in Monaten (95 % KI)	10,3 (6,7; N.v.)	6,0 (4,2; 6,2)
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,60 (0,41; 0,89)	
p-Wert†	0,005	
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (N.v.; N.v.)	Nicht erreicht (9,4; N.v.)
Objektive Ansprechrte		
Gesamtansprechrte (ORR) % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Vollständiges Ansprechen %	4 %	1 %
Partielles Ansprechen %	41 %	27 %
Dauer des Ansprechens‡		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% mit einer Dauer ≥ 6 Monate	88 %§	59 %¶

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

‡ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

§ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 43 Patienten mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

¶ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 16 Patienten mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

N.v. = nicht verfügbar

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten, deren Tumoren kein PD-L1 exprimieren, sind nicht erwiesen.

Klassisches Hodgkin-Lymphom KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013: Offene Studien bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL)

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013, zwei multizentrischen, offenen Studien zur Behandlung von 241 Patienten mit klassischem HL, untersucht. In diese Studien wurden Patienten nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV oder Patienten nach Versagen einer Behandlung mit BV, für die vorher eine auto-SZT nicht in Frage kam, da sie keine vollständige oder partielle Remission nach einer Salvage-Chemotherapie erreicht hatten oder Patienten, die nach Versagen einer auto-SZT kein BV erhielten, aufgenommen. Fünf Studienteilnehmer waren aus anderen Gründen als einem Versagen einer Salvage-Chemotherapie für eine auto-SZT nicht geeignet. Beide Studien schlossen Patienten ungeachtet einer PD-L1-Expression ein. Patienten mit aktiver, nicht infektiöser Pneumonitis, einer allogenen Transplantation innerhalb der letzten 5 Jahre (oder > 5 Jahre, aber mit GVHD), aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren für keine der Studien geeignet. Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen (n = 210; KEYNOTE-087) oder von 10 mg/kg alle 2 Wochen (n = 31; KEYNOTE-013) bis zum Auftreten einer nicht zumutbaren Toxizität oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung.

Die Patienten in KEYNOTE-087 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 35 Jahre (9 % waren 65 Jahre oder älter), 54 % waren Männer, 88 % waren kaukasischer Herkunft, bei 49 % bzw. 51 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 vor. Die Patienten erhielten vorher im Median 4 (Spanne 1 bis 12) Therapielinien zur Behandlung des klassischen HL. 81 % der Patienten waren gegenüber mindestens einer vorhergehenden Therapie refraktär, einschließlich 35 %, die gegenüber einer Erstlinientherapie refraktär waren. 61 % der Patienten hatten eine auto-SZT erhalten, 38 % waren für eine Transplantation nicht geeignet; 17 % hatten vorher keine Behandlung mit Brentuximab Vedotin erhalten und 36 % der Patienten hatten vorher eine Strahlentherapie erhalten. Als Erkrankungssubtypen lagen bei 80 % der Patienten der nodulär-sklerosierende Typ, bei 11 % der gemischtzellige Typ, bei 4 % der lymphozytenreiche Typ und bei 2 % der lymphozytenarme Typ vor.

Die Patienten in KEYNOTE-013 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 32 Jahre (7 % waren 65 Jahre oder älter), 58 % waren Männer, 94 % waren kaukasischer Herkunft, bei 45 % bzw. 55 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 vor. Die Patienten erhielten vorher im Median 5 (Spanne 2 bis 15) Therapielinien zur Behandlung des klassischen HL. 87 % der Patienten waren gegen-

Tabelle 11: Ansprechen auf Pembrolizumab 2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC in KEYNOTE-010

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen	Docetaxel 75 mg/m ² alle 3 Wochen
TPS ≥ 1 %			
Anzahl Patienten	344	346	343
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	–
p-Wert†	< 0,001‡	< 0,001‡	–
Median in Monaten (95 % KI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)§			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	–
p-Wert†	0,068	0,005	–
Median in Monaten (95 % KI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Gesamtansprechrates			
Gesamtansprechrates (%)¶ (95 % KI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
Dauer des Ansprechens§, #, P			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (0,7+; 20,1+)	Nicht erreicht (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
Anteil (%) der Patienten mit andauerndem Ansprechen	73 %	72 %	34 %
TPS ≥ 50 %			
Anzahl Patienten	139	151	152
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	–
p-Wert†	< 0,001‡	< 0,001‡	–
Median in Monaten (95 % KI)	14,9 (10,4; nicht verfügbar)	17,3 (11,8; nicht verfügbar)	8,2 (6,4; 10,7)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)§			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	–
p-Wert†	< 0,001‡	< 0,001‡	–
Median in Monaten (95 % KI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Gesamtansprechrates			
Gesamtansprechrates (%)¶ (95 % KI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
Dauer des Ansprechens§, #, P			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (0,7+; 16,8+)	Nicht erreicht (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
Anteil (%) der Patienten mit andauerndem Ansprechen	76 %	75 %	33 %

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Modell“
 † Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test
 ‡ Statistisch signifikant basierend auf einem prä-spezifizierten und auf Mehrfachauswertung adjustierten Signifikanzniveau (α -Wert)
 § Bewertung mittels verblindeter, unabhängiger und zentraler Überprüfung (BICR) gemäß RECIST 1.1
 ¶ Jegliches Ansprechen war partielles Ansprechen
 # Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen
 P Umfasst 30 Patienten im Pembrolizumab-2-mg/kg-Arm, 31 Patienten im Pembrolizumab-10-mg/kg-Arm bzw. 2 Patienten im Docetaxel-Arm mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger
 B Umfasst 22 Patienten im Pembrolizumab-2-mg/kg-Arm, 24 Patienten im Pembrolizumab-10-mg/kg-Arm bzw. 1 Patient im Docetaxel-Arm mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

über mindestens einer vorhergehenden Therapie refraktär, einschließlich 39 %, die gegenüber Erstlinientherapie refraktär waren. 74 % der Patienten hatten eine auto-SZT erhalten, 26 % waren für eine Transplantation ungeeignet und 42 % der Patienten hatten vorher eine Strahlentherapie erhalten. Als Erkrankungssubtypen lag bei 97 % der Patienten die nodulär-sklerosierende Form und bei 3 % der gemischtzellige Typ vor.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte, d. h. die Gesamtansprechrates (ORR) und die vollständige Remissionsrate (CRR) wurden mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Beurteilung entsprechend den 2007 überarbeiteten „International Working Group (IWG)“-Kriterien bewertet. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Ansprechens, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Das Ansprechen wurde in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013 alle 12 bzw. 8 Wochen beurteilt, die erste Beurteilung nach Studienbeginn erfolgte planmäßig in Woche 12. Tabelle 12 auf Seite 15 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse.

Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten

Insgesamt wurden 20 Patienten ≥ 65 Jahre mit klassischem HL in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013 mit Pembrolizumab behandelt. Die Daten dieser Patienten sind zu begrenzt, um daraus irgendwelche Rückschlüsse auf die Sicherheit oder Wirksamkeit bei dieser Population zu ziehen.

Urothelkarzinom

KEYNOTE-045: Kontrollierte Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-045, einer multizentrischen, randomisierten (1:1), kontrollierten Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung unter oder nach einer Platin-basierter Therapie untersucht. Voraussetzung war, dass die Patienten eine Platin-basierte Erstlinientherapie für die lokal fortgeschrittene/metastasierende Erkrankung oder eine Platin-basierte neoadjuvante/adjuvante Therapie bei Rezidiv/Progression nach ≤ 12 Monaten nach Abschluss der Therapie erhalten hatten.

Die Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder KEYTRUDA 200 mg alle 3 Wochen (n = 270) oder intravenös alle 3 Wochen eine der folgenden Therapien nach Maßgabe des Prüfarztes (n = 272): Paclitaxel 175 mg/m² (n = 84), Docetaxel 75 mg/m² (n = 84), oder Vinflunin 320 mg/m² (n = 87). Die Patienten wurden bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung mit Pembrolizumab behandelt. Die Behandlung konnte bei Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden. Von der Studie aus-

Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n = 31
Objektive Ansprechrates^c		
Gesamtansprechrates ORR % (95 % KI)	69 % (62,3; 75,2)	58 % (39,1; 75,5)
Vollständige Remission	22 %	19 %
Partielle Remission	47 %	39 %
Dauer des Ansprechens^c		
Median in Monaten (Spanne)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Nicht erreicht (0,0+; 26,1+) ^e
% mit ≥ 6 Monaten Dauer	76 % ^f	80 % ^g
% mit ≥ 12 Monaten Dauer	–	70 % ^h
Zeit bis zum Ansprechen		
Median in Monaten (Spanne)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)^c		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	70 (33 %)	18 (58 %)
Median in Monaten (95 % KI)	11,3 (10,8; nicht erreicht)	11,4 (4,9; 27,8)
6-Monats-PFS-Rate	72 %	66 %
9-Monats-PFS-Rate	62 %	–
12-Monats-PFS-Rate	–	48 %
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	4 (2 %)	4 (13 %)
6-Monats-OS-Rate	99,5 %	100 %
12-Monats-OS-Rate	97,6 %	87,1 %

- ^a Mediane Nachbeobachtungszeit von 10,1 Monaten
- ^b Mediane Nachbeobachtungszeit von 28,7 Monaten
- ^c Bewertet mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Beurteilung entsprechend der 2007 überarbeiteten „International Working Group (IWG)“-Kriterien bei PET-CT-Scans Basierend auf Patienten (n = 145) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen
- ^d Basierend auf Patienten (n = 18) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen
- ^e Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 31 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger
- ^f Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 9 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger
- ^g Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 7 Patienten mit Ansprechen von 12 Monaten oder länger

geschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte und Patienten, die vorher mehr als zwei systemische Chemotherapielinien zur Behandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms erhalten hatten. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 mussten einen Hämoglobinwert von ≥ 10 g/dl haben, durften keine Lebermetastasen aufweisen und mussten die letzte Dosis ihres letzten vorhergehenden Chemotherapieregimes ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss erhalten haben. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte 9 Wochen nach der ersten Dosis, danach alle 6 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Die 542 randomisierten Patienten in KEYNOTE-045 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 66 Jahre (Spanne 26 bis 88), 58 % waren 65 Jahre oder älter; 74 % waren Männer; 72 % waren kaukasischer und 23 % asiatischer Herkunft; bei 56 % lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor und bei 1 % lag ein ECOG-Performance-Status von 2 vor; bei 96 % lagen Metastasen im M1-Stadium vor, bei 4 % lagen keine Metastasen vor (M0). Bei 87 % der Patienten lagen viszerale Metastasen vor, einschließlich 34 % mit Lebermetastasen. Bei 86 % der Patienten lag der Primärtumor im unteren Harntrakt und bei 14 % lag der Primärtumor im oberen Harntrakt. Bei 15 % der Patienten war die Krebserkrankung im Anschluss an eine

neoadjuvante oder adjuvante Platin-basierte Therapie fortgeschritten. 21 % hatten im metastasierenden Stadium vorher zwei systemische Therapien erhalten. 76 % der Patienten hatten vorher Cisplatin erhalten, 23 % hatten vorher Carboplatin erhalten und 1 % wurde mit einem anderen Platin-basierten Regime behandelt.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse waren die Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“ [ORR]; mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 13 auf Seite 16 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsergebnisse für die ITT-Population. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS ist in Abbildung 7 auf Seite 16 dargestellt. Die Studie ergab statistisch signifikante Verbesserungen hinsichtlich OS und ORR bei den Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie. Im Hinblick auf PFS zeigte sich zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

In KEYNOTE-045 wurde sowohl im Pembrolizumab- als auch im Chemotherapie-Arm eine Analyse bei Patienten mit einem PD-L1 kombinierten positivem Score (Combined Positive Score [CPS]) von < 10 % (Pembrolizumab: n = 186 [69 %] versus Chemotherapie: n = 176 [65 %]) beziehungsweise mit einem CPS von ≥ 10 % (Pembrolizumab: n = 74 [27 %] versus Chemotherapie: n = 90 [33 %]) durchgeführt (siehe Tabelle 14 auf Seite 17).

Die von Patienten berichteten Ergebnisse („Patient-reported outcomes“ [PROs]) wurden mittels des „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ausgewertet. Bei Patienten unter Pembrolizumab wurde im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes eine verlängerte Zeitspanne bis zu einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL (EORTC QLQ-C30 global health status/QoL) beobachtet (HR 0,70; 95 % KI 0,55–0,90). Über 15 Wochen Nachbeobachtungszeit hatten Patienten unter Pembrolizumab einen stabilen allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL, während diejenigen unter Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL berichteten. Diese Ergebnisse sollten im Kontext des offenen Studiendesigns interpretiert werden und daher mit Vorbehalt gesehen werden.

KEYNOTE-052: Offene Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

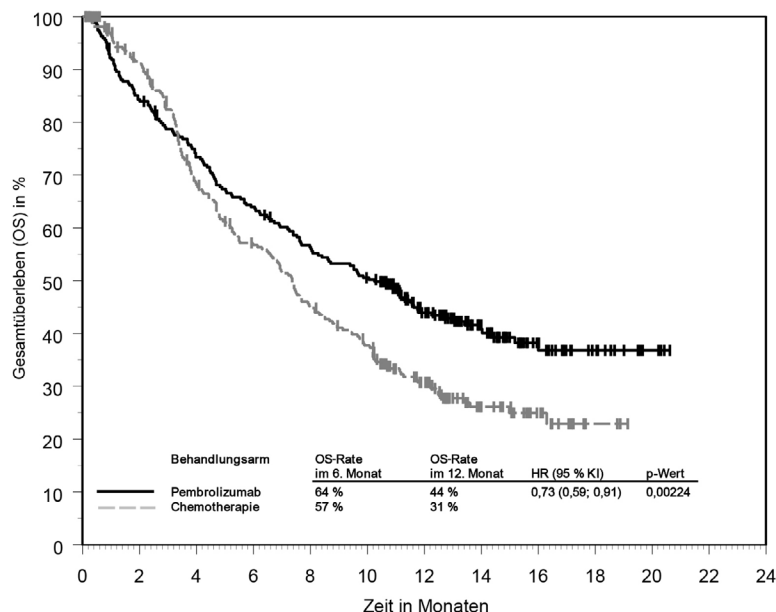
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-052, einer multizentrischen, offenen Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, unter-

Tabelle 13: Ansprechen auf Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie in KEYNOTE-045

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n = 270	Chemotherapie n = 272
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	155 (57%)	179 (66%)
Hazard-Ratio* (95% KI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-Wert†	0,002	
Median in Monaten (95% KI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)*		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	218 (81%)	219 (81%)
Hazard-Ratio* (95% KI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-Wert†	0,416	
Median in Monaten (95% KI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Objektive Ansprechrates‡		
Gesamtansprechrates (ORR) % (95% KI)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-Wert§	0,001	
Vollständiges Ansprechen	7%	3%
Partielles Ansprechen	14%	8%
Stabile Erkrankung	17%	34%
Dauer des Ansprechens¶		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Anzahl (%#) Patienten mit einer Dauer ≥ 6 Monaten	41 (78%)	7 (40%)
Anzahl (%#) Patienten mit einer Dauer ≥ 12 Monaten	14 (68%)	3 (35%)

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Modell“
 † Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test
 ‡ Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1
 § Basierend auf der Methode von Miettin und Nurminen
 ¶ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen
 # Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-045 (Intent-to-treat-Population)



Anzahl Risikopatienten	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapie:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

sucht. Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Die Behandlung konnte bei Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfärztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte 9 Wochen nach der ersten Dosis, danach alle 6 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Die 370 Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren, waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 74 Jahre (82% waren 65 Jahre oder älter); 77% waren Männer; 89% waren kaukasischer und 7% asiatischer Herkunft. Bei 87% lagen Metastasen im M1-Stadium vor und bei 13% lagen keine Metastasen vor (M0). Bei 85% der Patienten lagen viszerale Metastasen vor, einschließlich 21% mit Lebermetastasen. Die Gründe für eine fehlende Eignung für Cisplatin umfassten: eine Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min (50%) zu Studienbeginn, ein ECOG-Performance-Status von 2 (32%), ein ECOG-Performance-Status von 2 mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min (9%) sowie andere Gründe (Klasse-III-Herzinsuffizienz, periphere Neuropathie ≥ Grad 2 sowie Hörverlust ≥ Grad 2; 9%). 90% der Patienten waren behandlungsnaiv und 10% hatten eine vorhergehende adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Therapie erhalten. Bei 81% der Patienten lag der Primärtumor im unteren Harntrakt und bei 19% lag der Primärtumor im oberen Harntrakt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR), die mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Ansprechens, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Tabelle 15 auf Seite 17 zeigt eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte der Studienpopulation basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,5 Monaten bei allen Patienten.

In KEYNOTE-052 wurde eine Analyse bei Patienten mit einem PD-L1 CPS < 10% (n = 251; 68%) bzw. ≥ 10% (n = 110; 30%) durchgeführt (siehe Tabelle 16 auf Seite 17).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pembrolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller in die Kategorie maligne Neoplasien fallenden Anwendungsgebiete (außer Nervensystem, hämatopoetische und lym-

Tabelle 14: Gesamtüberleben (OS) entsprechend PD-L1-Expression

PD-L1-Expression	Pembrolizumab	Chemotherapie	
	OS entsprechend PD-L1-Expression Anzahl Ereignisse (Anzahl Patienten)		Hazard-Ratio* (95 % KI)
< 10 %	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥ 10 %	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

Tabelle 15: Ansprechen auf Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, in KEYNOTE-052

Endpunkt	n = 370
Objektive Ansprechrates*	
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	29 % (25; 34)
Krankheitskontrollrate†	47 %
Vollständiges Ansprechen	7 %
Partielles Ansprechen	22 %
Stabile Erkrankung	18 %
Dauer des Ansprechens	
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 19,6+)
% mit ≥ 6 Monate Dauer	82 %‡
Zeit bis zum Ansprechen	
Median in Monaten (Spanne)	2,1 (1,3; 9,0)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)*	
Median in Monaten (95 % KI)	2,3 (2,1; 3,4)
6-Monats-PFS-Rate	34 %
Gesamtüberleben (OS)*	
Median in Monaten (95 % KI)	11,0 (10,0; 13,6)
6-Monats-OS-Rate	67 %

* Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1

† Basierend auf bestem Gesamtansprechen als stabile Erkrankung oder besser

‡ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 77 Patienten mit einem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

Tabelle 16: Gesamtansprechrates (ORR) entsprechend PD-L1-Expression

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

* BICR-RECIST 1.1

phoide Gewebe) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde bei 2.993 Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem Melanom, NSCLC oder Karzinom im Dosisbereich von 1 bis 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen untersucht.

Resorption

Pembrolizumab wird intravenös gegeben und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

In Übereinstimmung mit einer begrenzten extravaskulären Verteilung ist das Verteilungsvolumen von Pembrolizumab im Steady State gering (~ 7,5 l; CV: 20 %). Wie bei Antikörpern erwartet, bindet Pembrolizumab nicht spezifisch an Plasmaproteine.

Biotransformation

Pembrolizumab wird über unspezifische Stoffwechselwege abgebaut; der Metabolismus trägt nicht zur Ausscheidung bei.

Elimination

Die systemische Ausscheidung von Pembrolizumab beträgt ca. 0,2 l/Tag (CV: 37 %) und die terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) beträgt ca. 25 Tage (CV: 38 %).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition von Pembrolizumab angegeben durch die Spitzenkonzentration (C_{max}) oder als Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) nahm dosisproportional innerhalb des wirksamen Dosisbereichs zu. Bei wiederholter Gabe erwies sich die Ausscheidung von Pembrolizumab als zeitunabhängig und bei einer Gabe alle 3 Wochen betrug die systemische Akkumulation ungefähr das 2,1-Fache. Annähernde Steady-State-Konzentrationen von Pembrolizumab wurden nach 18 Wochen erreicht; die medianen Steady-State-Talspiegel (C_{min}) nach 18 Wochen entsprechen in etwa 21 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 28 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen. Die mediane Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei Steady State über 3 Wochen (AUC_{0-3 Wochen}) betrug 658 Mikrogramm • Tag/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 876 Mikrogramm • Tag/ml bei einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen.

Nach Gabe von 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen wurden bei Patienten mit klassischem HL bis zu 40 % höhere mediane Steady-State-Talspiegel (C_{min}) beobachtet als bei anderen mit derselben Dosierung behandelten Tumorarten, die Spanne der Talspiegel ist jedoch ähnlich. Es gibt keine bemerkenswerten Unterschiede bei den medianen Spitzenkonzentrationen (C_{max}) zwischen klassischem HL und anderen Tumorarten. Basierend auf verfügbaren Sicherheitsdaten bei klassischem HL und anderen Tumorarten sind diese Unterschiede klinisch nicht bedeutsam.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkung verschiedener Parameter auf die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bewertet. Folgende Faktoren hatten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Ausscheidung von Pembrolizumab: Alter (Spanne 15 – 94 Jahre), Geschlecht, ethnische Herkunft, leichte oder moderate Einschränkung der Nierenfunktion, leichte Einschränkung der Leberfunktion, sowie Tumorlast. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Ausscheidung unterstützt sowohl die Anwendung einer fixen Dosierung als auch einer gewichtsbasierten Dosierung, die beide eine angemessene und vergleichbare Kontrolle der Exposition liefern.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Auswirkung von eingeschränkter Nierenfunktion auf die Ausscheidung von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

Die Auswirkung von eingeschränkter Leberfunktion auf die Ausscheidung von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (definiert nach den Kriterien des US-amerikanischen Instituts für Krebs-erkrankungen „US National Cancer Institute“ [NCI] für Leberfunktionsstörungen) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde in einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen der Gattung *Cynomolgus* untersucht. Diesen wurden intravenöse Dosen von 6, 40 oder 200 mg/kg einmal die Woche in der 1-Monats-Studie und einmal alle 2 Wochen in der 6-Monats-Studie verabreicht, gefolgt von einer 4-monatigen behandlungsfreien Zeit. Es wurden keine toxikologisch relevanten Ergebnisse beobachtet und die höchste nebenwirkungsfreie Konzentration, der „No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)“, lag in beiden Studien bei ≥ 200 mg/kg, entsprechend einer 19fachen Exposition im Vergleich zur höchsten beim Menschen klinisch getesteten Dosis (10 mg/kg).

Tierstudien zur Reproduktion wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt. Man vermutet, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg beteiligt ist, die Immuntoleranz gegen den Fötus während der Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Eine Blockade des PD-L1-Signalwegs zeigte bei trächtigen Mäusen eine Störung der Toleranz gegen den Fötus und eine Erhöhung der Abortrate.

Studien zur Fertilität bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt. In einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine bedeutsamen Effekte auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet; in diesen Studien waren jedoch viele Tiere nicht geschlechtsreif.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Sucrose
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach Rekonstitution

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 15-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem grauen Bromobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer avocadofarbigen Schutzkappe enthält 50 mg Pembrolizumab.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungZubereitung und Anwendung

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25-mg/ml-(pH 5,2–5,8)-Lösung von KEYTRUDA zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-Line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1024/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSE

KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

KEY-GPC-50mg-2017
12 08/PSUSA-201703

FACH-9000158-0011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt