

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 Chinesischen-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 adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC 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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq 50\%$ ) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

## 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, Urothelkarzinom oder HNSCC

Bei Patienten mit NSCLC wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen. Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.8 und 5.1).

Patienten mit zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom oder HNSCC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle 3 Wochen.

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.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

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

**Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA**

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
		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 ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	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	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 Kortikosteroidbehandlung (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 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher 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	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
	epidermale Nekrolyse (TEN)	gebessert haben*
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	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 Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	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  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

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 einer Monotherapie zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

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

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 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, klassischem HL oder HNSCC 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.

Bei Gabe von KEYTRUDA als Teil einer Kombinationstherapie mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie, sollte KEYTRUDA zuerst gegeben werden. Berücksichtigen Sie ebenfalls die Fachinformationen von Pemetrexed und der jeweiligen Platin-Chemotherapie.

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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sollten Name sowie Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig vermerkt werden.

### 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

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. 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 gleichzeitig 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 Schweregrades 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  $\leq 10$  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 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  $\geq 2$  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 ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  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  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung 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  $\geq 2$  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-I-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 sekundären 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-I-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-I-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. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten 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  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  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) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anzeichen 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 wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose und Enzephalitis (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  $\leq 10$  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.

#### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)*

##### *Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab*

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) beobachtet. 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).

##### *Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab*

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte 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

##### *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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren

Entsprechend der Baselinecharakteristika und der prognostischen Charakteristika der Erkrankung der Studienpopulation von KEYNOTE-052 war ein Teil der Patienten für eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie geeignet; der Nutzen für diese Patienten wird derzeit in einer Vergleichsstudie untersucht. Die Studie schloss darüber hinaus Patienten ein, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet waren, zu dieser Patientengruppe stehen keine randomisierten Daten zur Verfügung. Außerdem liegen keine Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG Performance Status 3), die als nicht für eine Chemotherapie geeignet gelten, vor. In Ermangelung dieser Daten sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei dieser Population und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden.

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit NSCLC

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie häufiger auf als unter einer Pembrolizumab-Monotherapie oder unter einer Chemotherapie allein, da beide Komponenten dazu beitragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ein direkter Vergleich der Sicherheit einer Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung.

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sind begrenzt. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sollte eine Pembrolizumab-Kombinationstherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Melanom

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom); HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung 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 fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, 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).

#### 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 als Monotherapie wurde bei 4.948 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Melanom im Tumorstadium III nach Resektion (adjuvante Therapie), NSCLC, klassischem HL, Urothelkarzinom oder HNSCC 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. Die unten und in Tabelle 2 unter Monotherapie aufgeführten Häufigkeiten basieren auf allen berichteten Nebenwirkungen ungeachtet der Einschätzung eines Kausalzusammenhangs seitens des Prüfarztes. In dieser Patientenpopulation betrug die mediane Beobachtungszeit 7,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 31 Monate) und die häufigsten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Müdigkeit/Erschöpfung (34,1 %), Hautausschlag (22,7 %), Übelkeit (21,7 %), Diarrhö (21,5 %) und Pruritus (20,2 %). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen unter Monotherapie entsprachen Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg, 2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie wurde im Rahmen zweier klinischer Studien bei 488 Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC untersucht. Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (47 %), Anämie (37 %), Müdigkeit/Erschöpfung (38 %), Neutropenie (22 %), verminderter Appetit (21 %), Diarrhö (20 %) und Erbrechen (19 %). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 - 5 betrug 47 % unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie und 37 % unter alleiniger Chemotherapie.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gelistet, die unter der Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie im Rahmen der klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung berichtet wurden. Nebenwirkungen, deren Auftreten unter alleiniger Gabe von Pembrolizumab oder einer Chemotherapie bekannt ist, können ebenfalls während der Kombinationsbehandlung auftreten, auch wenn diese Nebenwirkungen in klinischen Studien unter der Kombinationstherapie nicht berichtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Pembrolizumab\***

	<b>Monotherapie</b>	<b>Kombination mit Chemotherapie</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Häufig	Pneumonie	Pneumonie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Sehr häufig	Anämie	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie

Häufig	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie
Gelegentlich	Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie	
Selten	Immuntrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>
Gelegentlich	Sarkoidose	
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		
Sehr häufig	Hypothyreose <sup>b</sup>	
Häufig	Hyperthyreose	Hypothyreose, Hyperthyreose
Gelegentlich	Hypophysitis <sup>c</sup> , Thyreoiditis <sup>d</sup> , Nebenniereninsuffizienz	Hypophysitis <sup>c</sup> , Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Häufig	Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie
Gelegentlich	Typ-1-Diabetes mellitus <sup>e</sup>	Typ-1-Diabetes mellitus
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Häufig	Schlaflosigkeit	
Gelegentlich		Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Dysgeusie
Häufig	Schwindelgefühl, periphere Neuropathie, Lethargie, Dysgeusie	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Lethargie, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Epilepsie	
Selten	Guillain-Barré-Syndrom <sup>f</sup> , Myasthenie-Syndrom <sup>g</sup> , Meningitis (aseptisch), Enzephalitis	
<b>Augenerkrankungen</b>		
Häufig	Trockene Augen	Trockene Augen
Gelegentlich	Uveitis <sup>h</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gelegentlich	Perikarderguss, Perikarditis	Perikarderguss
Selten	Myokarditis	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Häufig	Hypertonie	
Gelegentlich		Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten	
Häufig	Pneumonitis <sup>i</sup>	Pneumonitis, Dyspnoe, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>j</sup> , Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Häufig	Kolitis <sup>k</sup> , Mundtrockenheit	Kolitis <sup>k</sup> , Abdominalschmerzen <sup>j</sup> , Mundtrockenheit
Gelegentlich	Pankreatitis <sup>l</sup>	Pankreatitis <sup>l</sup>
Selten	Dünndarmperforation	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Häufig		Hepatitis <sup>m</sup>
Gelegentlich	Hepatitis <sup>m</sup>	

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>n</sup> , Pruritus <sup>o</sup>	Hautausschlag <sup>n</sup> , Pruritus <sup>o</sup>
Häufig	Schwere Hautreaktionen <sup>p</sup> , Erythem, Vitiligo <sup>q</sup> , trockene Haut, Alopezie, Ekzem, akneiforme Dermatitis	Schwere Hautreaktionen <sup>p</sup> , Alopezie, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Erythem
Gelegentlich	Lichenoide Keratose <sup>r</sup> , Psoriasis, Dermatitis, Papeln, Änderungen der Haarfarbe	Dermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, lichenoide Keratose <sup>r</sup> , Vitiligo <sup>q</sup>
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema nodosum	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen <sup>s</sup> , Arthralgie	
Häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Myositis <sup>t</sup> , Arthritis <sup>u</sup>	Arthralgie, Myositis <sup>t</sup> , Arthritis <sup>u</sup> , muskuloskelettale Schmerzen <sup>s</sup> , Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich	Tendosynovitis <sup>v</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Häufig		Nephritis <sup>w</sup> , akutes Nierenversagen
Gelegentlich	Nephritis <sup>w</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Sehr häufig	Müdigkeit/Erschöpfung, Asthenie, Ödeme <sup>x</sup> , Fieber	Müdigkeit/Erschöpfung, Asthenie, Ödeme <sup>x</sup>
Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost	Fieber
Gelegentlich		Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung
<b>Untersuchungen</b>		
Sehr häufig		Erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT)
Häufig	Erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT), Hyperkalzämie, erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut, erhöhte Werte von Bilirubin im Blut, erhöhte Werte von Kreatinin im Blut	Erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Werte von Kreatinin im Blut, erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut
Gelegentlich	Erhöhte Werte von Amylase	Erhöhte Werte von Amylase, Hyperkalzämie

\*Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungshäufigkeiten müssen nicht ausschließlich auf Pembrolizumab allein zurückzuführen sein, sondern können anteilig durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere in Kombination angewendete Arzneimittel bedingt sein.

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, anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit und „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinfreisetzung-Syndrom])
- b. Hypothyreose (Myxödem)
- c. Hypophysitis (Hypophysenunterfunktion)
- d. Thyreoiditis (autoimmune Thyreoiditis und Schilddrüsenerkrankung)
- e. Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose)
- f. Guillain-Barré-Syndrom (axonale Neuropathie und demyelinisierende Polyneuropathie)
- g. Myasthenie-Syndrom (Myasthenia gravis)
- h. Uveitis (Iritis und Iridozyklitis)
- i. Pneumonitis (interstitielle Lungenkrankheit)
- j. Abdominalschmerzen (Abdominalbeschwerden, Oberbauch- und Unterbauchschmerzen)
- k. Kolitis (mikroskopische Kolitis, Enterokolitis und autoimmune Kolitis)
- l. Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis und akute Pankreatitis)
- m. Hepatitis (autoimmune Hepatitis und arzneimittelinduzierte Leberschädigung)
- n. Hautausschlag (erythematöser Hautausschlag, folliculärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag sowie genitaler Hautausschlag)
- o. Pruritus (Urtikaria, papulöse Urtikaria, generalisierter Pruritus sowie genitaler Pruritus)
- p. Schwere Hautreaktionen (bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigus, Hautnekrose, toxischer Hautausschlag sowie folgende Nebenwirkungen mit einem Schweregrad  $\geq 3$ : akute febrile neutrophile Dermatose, Kontusion, Dekubitalgeschwür, psoriasiforme Dermatitis, Medikamentenausschlag, Ikterus, Pemphigoid, Pruritus, generalisierter Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag und Hautläsionen)
- q. Vitiligo (Hautdepigmentierung, Hauthypopigmentierung sowie Hypopigmentierung des Augenlids)
- r. lichenoider Keratose (Lichen planus und Lichen sclerosus)
- s. muskuloskelettale Schmerzen (muskuloskelettale Beschwerden, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, muskuloskelettale Brustschmerzen sowie Torticollis)
- t. Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica und Rhabdomyolyse)
- u. Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthritiden sowie Gelenkerguss)
- v. Tendosynovitis (Tendonitis, Synovitis sowie Sehnenbeschwerden)
- w. Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis und Nierenversagen, akutes Nierenversagen oder akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis, nephrotisches Syndrom)
- x. Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlidödeme und Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme)

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Daten über die folgenden immun-vermittelten Nebenwirkungen stammen von Patienten aller vier Dosierungsarme von Pembrolizumab (2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen oder 200 mg alle 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 182 (3,7 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3, Grad 4 oder Grad 5 bei 78 (1,6 %), 48 (1,0 %), 9 (0,2 %) bzw. 7 (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 1,9 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,2+ Monate). Pneumonitis trat bei Patienten mit einer früheren Bestrahlung des Thorax in der Krankengeschichte häufiger auf (8,1 %) als bei Patienten, die keine frühere Bestrahlung des Thorax erhalten hatten (3,3 %). Pneumonitis führte bei 75 (1,5 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Pneumonitis heilte bei 101 Patienten ab, bei 2 Patienten blieben Folgeschäden.

##### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis trat bei 97 (2,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 28 (0,6 %), 56 (1,1 %) bzw. 3 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 3,8 Monate (Spanne 7 Tage bis 20,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,2 Monate (Spanne 1 Tag bis 8,7+ Monate). Kolitis führte bei 28 (0,6 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der

Therapie mit Pembrolizumab. Die Kolitis heilte bei 75 Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis trat bei 39 (0,8 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 7 (0,1 %), 26 (0,5 %) bzw. 4 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 2,8 Monate (Spanne 8 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,1 Monate (Spanne 1 Tag bis 20,9+ Monate). Hepatitis führte bei 14 (0,3 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hepatitis heilte bei 27 Patienten ab.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis trat bei 17 (0,3 %) Patienten unter Pembrolizumab als Monotherapie auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 3 (0,1 %), 12 (0,2 %) bzw. 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 5,1 Monate (Spanne 12 Tage bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Spanne 6 Tage bis 10,5+ Monate). Nephritis führte bei 7 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Nephritis heilte bei 9 Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden. Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (n = 488), betrug die Inzidenz einer Nephritis 1,4 % (alle Grade) darunter waren 0,8 % mit Grad 3 und 0,4 % mit Grad 4.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Hypophysitis trat bei 32 (0,6 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 13 (0,3 %), 15 (0,3 %) bzw. 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 5,3 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,7 Monate (Spanne 3 Tage bis 18,1+ Monate). Hypophysitis führte bei 8 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypophysitis heilte bei 9 Patienten ab; bei 7 Patienten blieben Folgeschäden.

Hyperthyreose trat bei 197 (4,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 52 (1,1 %) bzw. 5 (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 1,7 Monate (Spanne 4 Tage bis 15,5+ Monate). Hyperthyreose führte bei 3 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hyperthyreose heilte bei 152 (77,2 %) Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

Hypothyreose trat bei 514 (10,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 377 (7,6 %) bzw. 7 (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 zwei (< 0,1%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypothyreose heilte bei 107 (20,8 %) Patienten ab; bei 9 Patienten blieben Folgeschäden. Bei Patienten mit klassischem HL (n=241) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 14,1 % (alle Grade) mit 0,4 % Grad 3. Bei Patienten mit HNSCC (n=609) betrug die Inzidenz einer Hypothyreose 15,1 % (alle Grade) darunter 0,5 % mit Grad 3.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen traten bei 66 (1,3 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, 3 oder 5 bei 6 (0,1 %), 48 (1,0 %) und einem (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der schweren Hautreaktionen betrug 3,2 Monate (Spanne 4 Tage bis 19,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Monate (Spanne 1 Tag bis 16,1+ Monate). Schwere Hautreaktionen führten bei 5 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die schweren Hautreaktionen heilten bei 46 Patienten ab.

Seltene Fälle von SJS und TEN, darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet (siehe Abschnitte 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 Lebervenenverschlusskrankheit, 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.

### Abweichungen bei Laborwerten

Die Anteile der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Grad 3 oder Grad 4 Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert waren wie folgt: bei 10,8 % Verringerung der Anzahl der Lymphozyten; bei 7,6 % Erniedrigung des Natriumspiegels; bei 6,5 % Erniedrigung des Hämoglobinwerts; bei 5,2 % Erniedrigung des Phosphatspiegels; bei 5,2 % Erhöhung des Glucosespiegels; bei 2,9 % erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase; bei 2,6 % erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST); bei 2,3 % erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT); bei 2 % Erniedrigung des Kaliumspiegels; bei 1,8 % Erhöhung des Bilirubinspiegels; bei 1,6 % Erhöhung des Kaliumspiegels; bei 1,5 % Erniedrigung des Albuminspiegels; bei 1,5 % Erhöhung des Kalziumspiegels; bei 1,4 % Erhöhung des Kreatininspiegels; bei 1,4 % Verringerung der Anzahl der Blutplättchen; bei 1,4 % Verringerung der Anzahl der Neutrophilen; bei 1,2 % Erniedrigung des Kalziumspiegels; bei 0,8 % Erhöhung des Magnesiumspiegels; bei 0,6 % Verringerung der Anzahl der Leukozyten; bei 0,5 % Erniedrigung des Glucosespiegels; bei 0,2 % Erniedrigung des Magnesiumspiegels sowie bei 0,2 % Erhöhung des Natriumspiegels.

### Immunogenität

In klinischen Studien mit Patienten unter Pembrolizumab als Monotherapie 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 pharmakokinetisches 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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 NSCLC

Die Gabe von Pembrolizumab in Dosierungen von 2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 3 Wochen sowie 10 mg/kg alle 2 Wochen wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Melanom oder vorbehandeltem NSCLC untersucht. Basierend auf den Dosis-Expositions-Beziehungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab ergaben sich bei Patienten mit Melanom oder NSCLC keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und der Sicherheit zwischen den Dosierungen 200 mg oder 2 mg/kg alle 3 Wochen. Die empfohlene Dosis für Pembrolizumab beträgt 200 mg alle 3 Wochen.

#### Melanom

##### KEYNOTE-006: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-naiven Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-006, einer multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-naiven 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  $\geq 65$  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 Wirksamkeitsendpunkte 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 Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrquote („Overall Response Rate“ [ORR]) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-naiven 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 den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-006**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n=277</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n=279</b>	<b>Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen n=278</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (24; N.v.)	Nicht erreicht (22; N.v.)	16 (14; 22)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Vollständiges Ansprechen %	13 %	12 %	5 %
Partielles Ansprechen %	23 %	25 %	8 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>‡</sup></b>			
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 % <sup>§</sup>	71 % <sup>§</sup>	70 % <sup>§</sup>

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

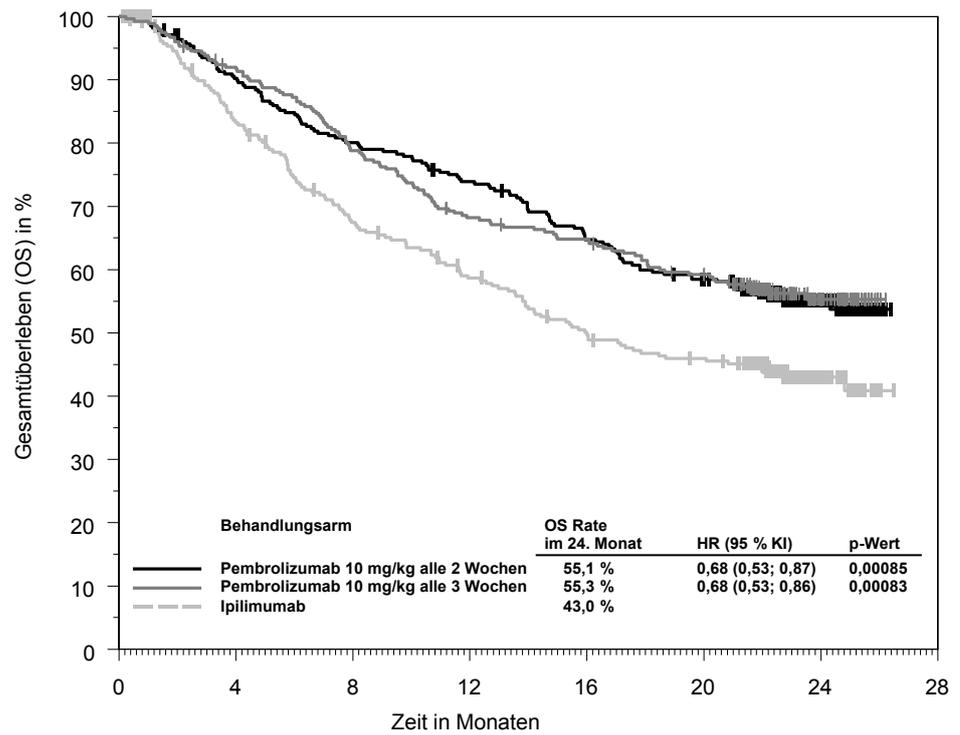
† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

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

§ Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

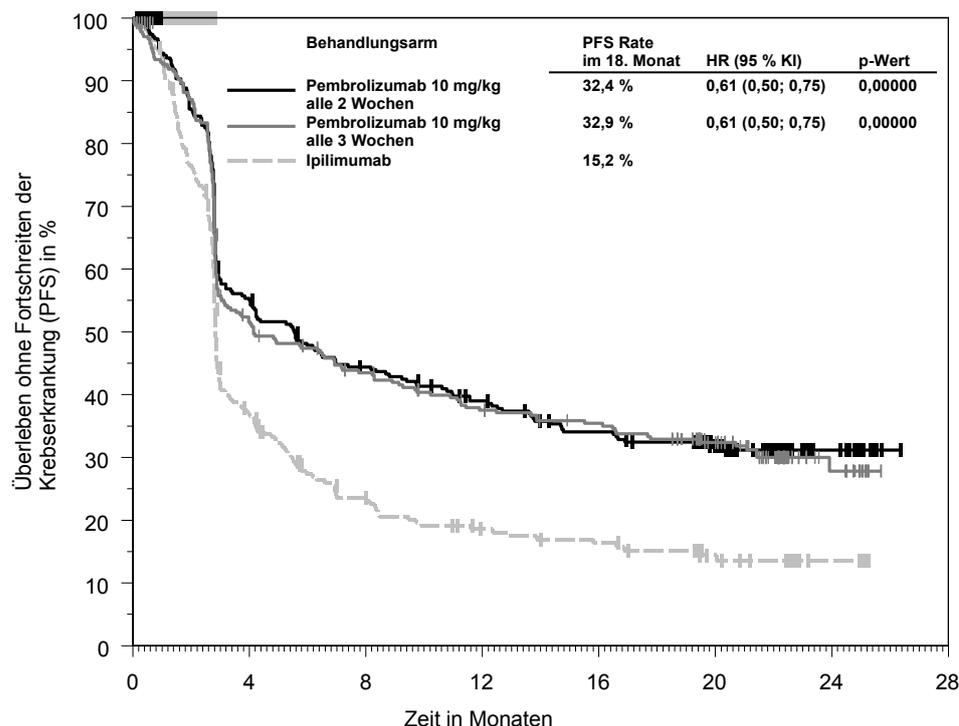
N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	4	8	12	16	20	24	28
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 des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	4	8	12	16	20	24	28
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 randomisiert (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  $\geq$  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  $\geq$  2.

Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer 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 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 Krebserkrankung nach der ersten planmäßigen Beurteilung der Krebserkrankung 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  $\geq 65$  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-positive) Tumoren.

Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels „IRO“ gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet wurde, sowie das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 4 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten nach finaler Analyse, Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS). Beide Pembrolizumab-Arme waren bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) der Chemotherapie überlegen, zwischen den 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 („Crossover“) angepasste, OS-Analyse. Von den in den Chemotherapiearm randomisierten Patienten wechselten 55 % die Therapie und erhielten anschließend eine Behandlung mit Pembrolizumab.

**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
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Vollständiges Ansprechen %	3 %	7 %	0 %
Partielles Ansprechen %	19 %	20 %	5 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§</sup></b>			
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 % <sup>¶</sup>	79 % <sup>¶</sup>	0 % <sup>¶</sup>

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

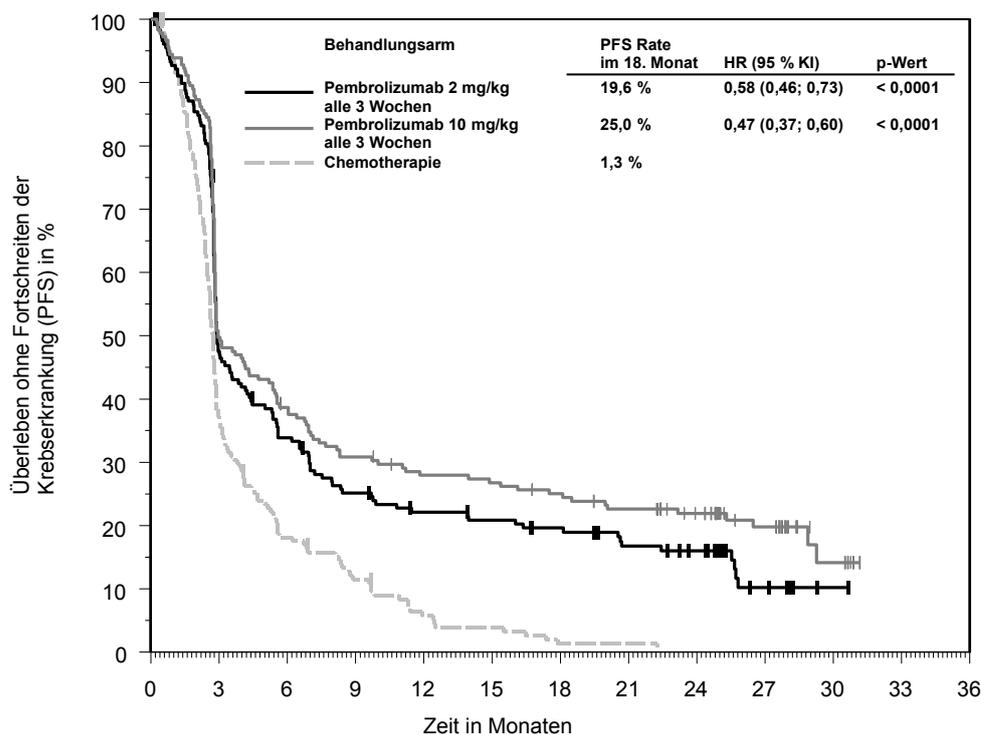
<sup>†</sup> Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

<sup>‡</sup> Statistisch nicht signifikant nach Adjustierung an die Mehrzahl

<sup>§</sup> Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen nach in der finalen Analyse bestätigtem vollständigem oder partiellen Ansprechen

<sup>¶</sup> 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 Risikopatienten	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
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						

**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 aus 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  $\geq 65$  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 positive) 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  $\geq 65$  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 (50 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrage (ORR), die mittels einer unabhängigen Bewertung gemäß RECIST 1.1 Kriterien bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 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-Wochen Intervallen untersucht. In Tabelle 5 ist eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten oder Ipilimumab-naiven Patienten unter einer Dosis Pembrolizumab von 2 mg/kg basierend auf einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Monaten bei allen Patienten dargestellt.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-001**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten n=89</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten n=51</b>
<b>Bestes Gesamtansprechen* gemäß IRO<sup>†</sup></b>		
Gesamtansprechrage (ORR) %, (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Vollständiges Ansprechen	7 %	12 %
Partielles Ansprechen	19 %	24 %
Krankheitskontrollrate % <sup>‡</sup>	48 %	49 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§</sup></b>		
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 <sup>¶</sup>	75 %	71 %
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS Rate nach 12 Monaten	34 %	38 %
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
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

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

<sup>‡</sup> basierend auf bestem Ansprechen, d. h. einer Stabilisierung der Erkrankung oder besser

<sup>§</sup> 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

<sup>¶</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

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 alle 3 Wochen Pembrolizumab 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.

**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-Hazardmodell“

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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

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

### 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  $\geq 1$  % der Tumorzellen sowie der tumorassoziierten Immunzellen im Verhältnis zu allen lebensfähigen Tumorzellen – MEL Score“) 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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	25 %	4 %	10 %	8 %

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

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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	40 %	14 %	24 %	13%

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

### 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.

KEYNOTE-054: Plazebo-kontrollierte Studie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-054, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit vollständig reseziertem Stadium IIIA (> 1 mm Lymphknoten-Metastasen), IIIB oder IIIC Melanom, untersucht. Insgesamt 1.019 erwachsene Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (n=514) oder Plazebo (n=505) bis zu einem Jahr lang oder bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Tumorstadium entsprechend der Klassifikation des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC), 7. Ausgabe (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC  $\geq$  4 positive Lymphknoten) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, europäische Länder, Australien sowie andere Länder, wie angegeben). Die Patienten mussten sich einer Lymphknotendissektion unterzogen haben und, falls indiziert, eine Strahlentherapie innerhalb von 13 Wochen vor Beginn der Behandlung erhalten haben. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die ein Melanom der Schleimhaut oder des Auges hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die außer einer Operation oder einer Interferonbehandlung für dicke primäre Melanome ohne Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung vorher eine andere Therapie des Melanoms erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten unterzogen sich nach der ersten Dosis Pembrolizumab in den ersten beiden Jahren alle 12 Wochen bildgebender Kontrolle, anschließend vom dritten bis zum fünften Jahr alle 6 Monate, im Anschluss daran einmal pro Jahr.

Die 1.019 Patienten waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 54 Jahre (25 % waren 65 Jahre oder älter); 62 % waren Männer; und es lag ein ECOG-Performance-Status von 0 (94 %) bzw. 1 (6 %) vor. Bei 16 % der Patienten lag Tumorstadium IIIA; bei 46 % Tumorstadium IIIB; bei 18 % Tumorstadium IIIC (1-3 positive Lymphknoten) und bei 20 % Tumorstadium IIIC ( $\geq$  4 positive Lymphknoten) vor; 50 % hatten Tumoren mit BRAF-V600-Mutation und 44 % hatten Tumoren mit BRAF-Wildtyp. Die PD-L1-Expression wurde retrospektiv mittels Immunhistochemie mit dem 22C3 anti-PD-L1 Antikörper bestimmt; 84 % der Patienten hatten ein PD-L1-positives Melanom (PD-L1-Expression bei  $\geq$  1 % der Tumorzellen und der tumorassozierten Immunzellen im Verhältnis zu allen lebensfähigen Tumorzellen). Das gleiche Scoring-System wurde im Anwendungsgebiet „metastasierendes Melanom“ angewendet (MEL-Score).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte „Rezidivfreie Überleben (RFS)“ in der Gesamtpopulation und in der Population mit PD-L1-positiven Tumoren. Hierbei war RFS als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional, Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes definiert, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Studie zeigte in der präspezifizierten Interimsanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (RFS) für die randomisierten Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Plazebo. Die Wirksamkeitsergebnisse basierend auf zusätzlichen Daten nach 7 Monaten Nachbeobachtung sind in Tabelle 10 und Abbildung 4 zusammengefasst.

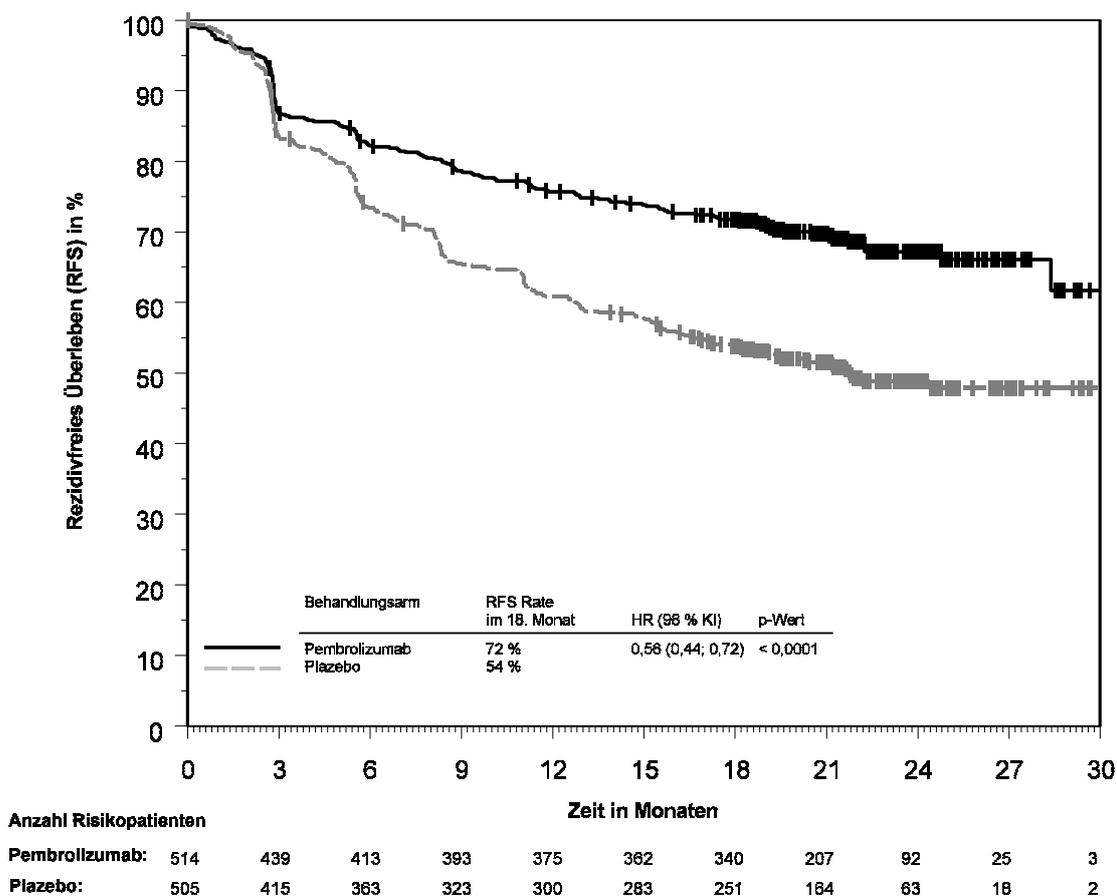
**Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-054**

<b>Endpunkt</b>	<b>KEYTRUDA 200 mg alle 3 Wochen n=514</b>	<b>Plazebo n=505</b>
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	158 (31 %)	246 (49 %)
Median in Monaten (95 % KI)	N.e.	21,7 (17,1; N.e)
Hazard-Ratio* (98 % KI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-Wert (stratified log-rank)	< 0,0001	
<b>RFS nach 6 Monaten</b>		
RFS-Rate	82 %	73 %
<b>RFS nach 12 Monaten</b>		
RFS-Rate	76 %	61 %
<b>RFS nach 18 Monaten</b>		
RFS-Rate	72 %	54 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“  
N.e. = nicht erreicht

In KEYNOTE-054 wurden die Patienten gemäß der Kriterien des AJCC, 7. Ausgabe, eingeschlossen, und eine Subgruppenanalyse des „Rezidivfreien Überlebens (RFS)“ wurde nach Vorliegen der RFS-Studienergebnisse gemäß der Kriterien des AJCC, 8. Ausgabe, durchgeführt. In der Gesamtpopulation mit reseziertem Stadium III-Melanom (gemäß AJCC, 7. Ausgabe) zeigte sich bei den Patienten im Pembrolizumab-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich RFS im Vergleich zu Plazebo. Das Stadium IIIA-Melanom gemäß AJCC, 8. Ausgabe, identifiziert eine Patientenpopulation mit einer besseren Prognose im Vergleich zu Stadium IIIA gemäß AJCC, 7. Ausgabe. Nach Klassifikation gemäß AJCC, 8. Ausgabe, wurden insgesamt 82 Patienten als Stadium IIIA eingestuft; davon waren 42 im Pembrolizumab-Arm und 40 im Plazebo-Arm; mit insgesamt 13 RFS Ereignissen; 6 im Pembrolizumab-Arm und 7 im Plazebo-Arm. Zum Zeitpunkt der RFS-Analyse standen über Patienten mit Stadium IIIA gemäß AJCC, 8. Ausgabe, nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidivfreien Überlebens (RFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-054 (Intent-to-Treat-Population)



Da die Analyse bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren ein co-primärer Endpunkt war, wurden weitere präspezifizierte Subgruppenanalysen bei Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren, BRAF-Mutation-positiven oder -negativen Tumoren durchgeführt. Tabelle 11 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse nach PD-L1-Expression und BRAF-Mutations-Status.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse nach PD-L1-Expression und BRAF-Mutations-Status in KEYNOTE-054

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Placebo	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Placebo
	<b>PD-L1-positiv</b>		<b>PD-L1-negativ</b>	
	<b>n=428</b>	<b>n=425</b>	<b>n=59</b>	<b>n=57</b>
RFS Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS-Rate nach 6 Monaten	84 %	75 %	81 %	64 %
	<b>BRAF-Mutation-positiv</b>		<b>BRAF-Mutation-negativ</b>	
	<b>n=245</b>	<b>n=262</b>	<b>n=233</b>	<b>n=214</b>
RFS Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
RFS-Rate nach 6 Monaten	83 %	73 %	80 %	72 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde 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  $\geq 50\%$  („tumour proportion score“ [prozentualer Anteil PD-L1 positiver Tumorzellen einer Gewebeprobe]) vor.

Die Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen (n=154) oder eine vom Prüfarzt ausgewählte Platin-haltige Chemotherapie (n=151; einschließlich 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<sup>o</sup> 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 bestätigtem 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 Wirksamkeitsendpunkt 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 Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Gesamtansprechrate (ORR) (bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien). Tabelle 12 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die gesamte Intent-to-Treat(ITT)-Population. Die Ergebnisse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) sowie der Gesamtansprechrate (ORR) wurden im Rahmen einer Interimsanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten berichtet. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) wurden nach finaler Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten berichtet.

**Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-024**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n=154</b>	<b>Chemotherapie n=151</b>
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,001	
Median in Monaten (95 % KI)	10,3 (6,7; N.v.)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-Wert <sup>†</sup>	0,002	
Median in Monaten (95 % KI)	30,0 (18,3; N.v.)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Objektive Ansprechrates</b>		
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Vollständiges Ansprechen %	4 %	1 %
Partielles Ansprechen %	41 %	27 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>‡</sup></b>		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% mit einer Dauer ≥ 6 Monate	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

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

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

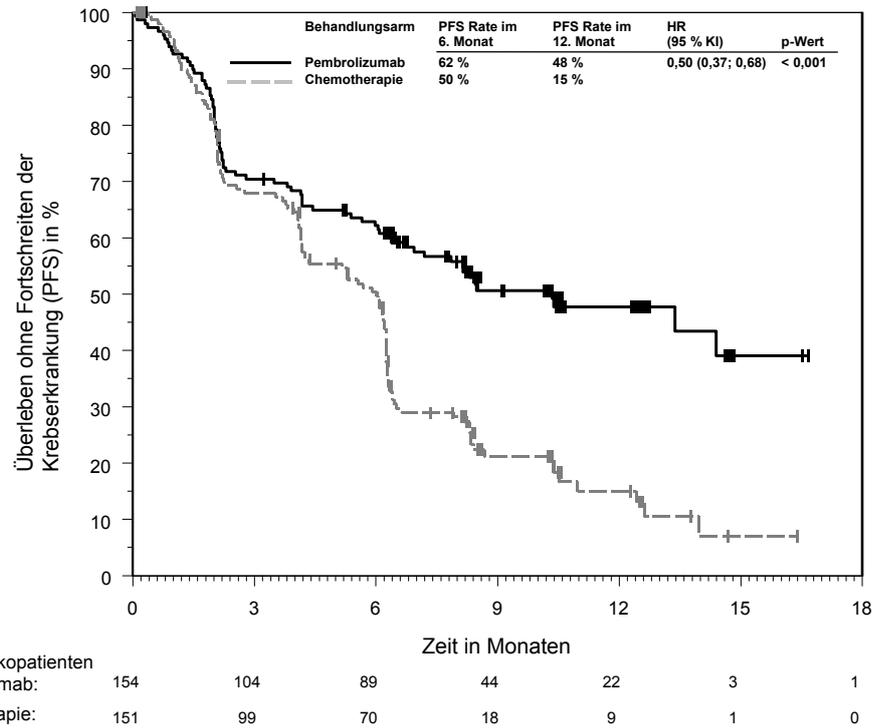
‡ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

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

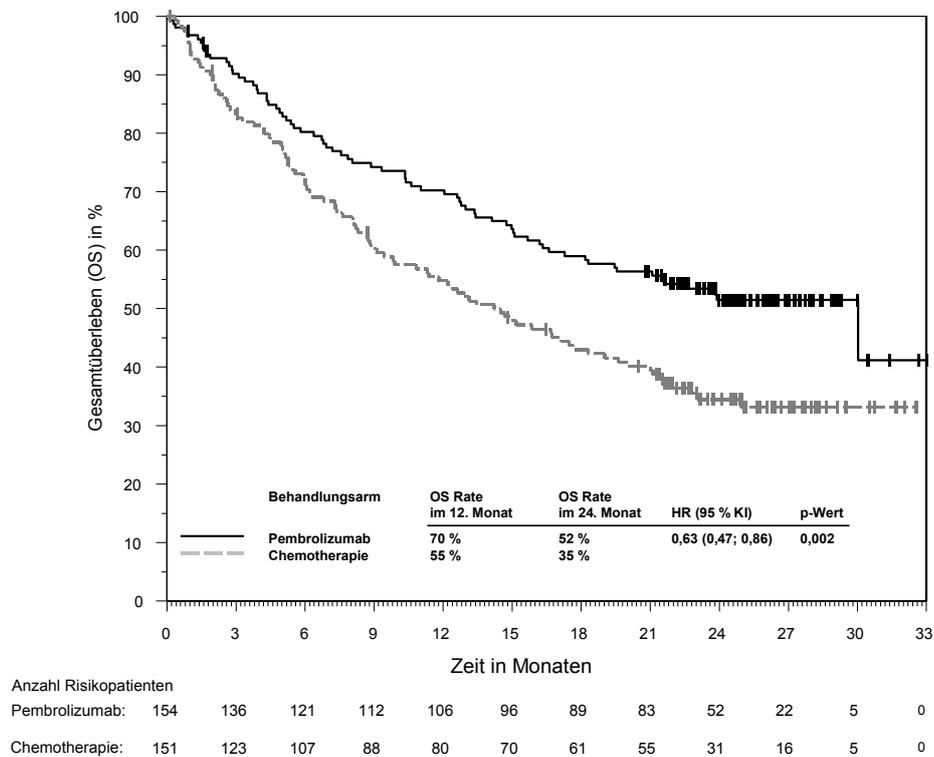
¶ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 16 Patienten mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat-Population)**



**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat-Population)**



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-189: Kontrollierte Studie einer Kombinationstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht-plattenepitheliales NSCLC

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-189 untersucht. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren metastasierendes nicht-plattenepitheliales NSCLC, keine vorhergehende systemische Therapie des metastasierenden NSCLC, sowie keine EGFR- oder ALK-genomischen Tumoraberrationen. Patienten mit 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, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) eines der folgenden Therapie-Regime:

- Pembrolizumab 200 mg mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> sowie nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab 200 mg und Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 3 Wochen (n = 410);
- Placebo mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> sowie nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Placebo und Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 3 Wochen (n = 206).

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST 1.1 definierten, vom Prüfarzt ermittelten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe von Pembrolizumab konnte bei mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung oder nach Abbruch von Pemetrexed fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Bei Patienten, die 24 Monate behandelt wurden oder bei denen vollständiges Ansprechen vorlag, konnte die Behandlung mit Pembrolizumab bei Fortschreiten der Krebserkrankung wieder aufgenommen und bis zu einem weiteren Jahr fortgeführt werden. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte nach 6 Wochen sowie nach 12 Wochen und im Anschluss daran alle 9 Wochen. Patienten unter Placebo plus Chemotherapie, die ein von unabhängiger Seite bestätigtes Fortschreiten ihrer Krebserkrankung aufwiesen, konnten, wenn gewünscht, Pembrolizumab als Monotherapie erhalten.

Die 616 Patienten in KEYNOTE-189 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 64 Jahre (49 % waren 65 Jahre oder älter); 59 % waren Männer; 94 % waren kaukasischer und 3 % asiatischer Herkunft; bei 43 % bzw. 56 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 vor; 31 % waren PD-L1-Nicht-Expriemierer (TPS < 1 %); und 18 % hatten zu Studienbeginn behandelte oder unbehandelte Hirnmetastasen. Insgesamt wechselten 67 Patienten des Placebo-plus-Chemotherapie-Arms bei Fortschreiten der Krebserkrankung zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und weitere 18 Patienten erhielten einen Checkpoint-Inhibitor als Folgetherapie.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien bewertet). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates (ORR) und die Dauer des Ansprechens, die mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien bewertet wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 10,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 20,4 Monate). Tabelle 13 enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte. Die Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

**Tabelle 13: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-189**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin- Chemotherapie n=410</b>	<b>Plazebo + Pemetrexed + Platin- Chemotherapie n=206</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	127 (31 %)	108 (52 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,00001	
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (N.v.; N.v.)	11,3 (8,7; 15,1)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	244 (60 %)	166 (81 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,00001	
Median in Monaten (95 % KI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Objektive Ansprechrate</b>		
Gesamtansprechrate ORR <sup>‡</sup> % (95 % KI)	48 % (43; 53)	19 % (14; 25)
Vollständiges Ansprechen %	0,5 %	0,5 %
Partielles Ansprechen %	47 %	18 %
p-Wert <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Median in Monaten (Spanne)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% mit einer Dauer ≥ 6 Monate <sup>¶</sup>	81 %	63 %
% mit einer Dauer ≥ 9 Monate <sup>¶</sup>	60 %	44 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

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

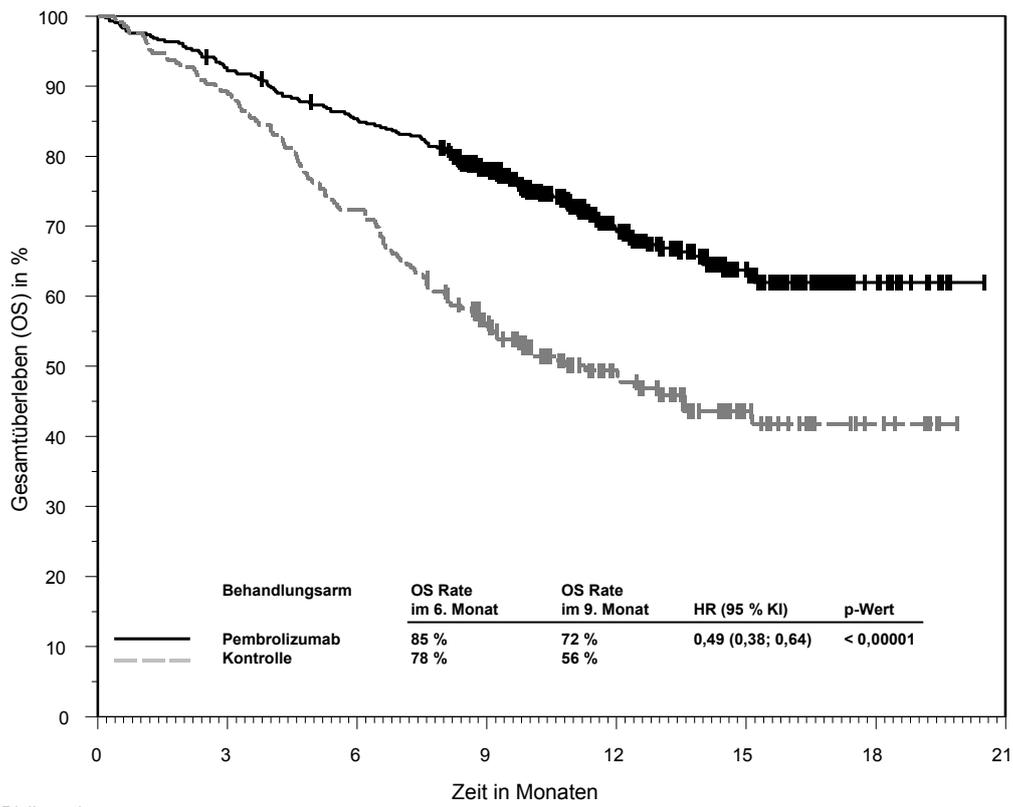
‡ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

§ Basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen stratifiziert nach PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucher-Status

¶ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

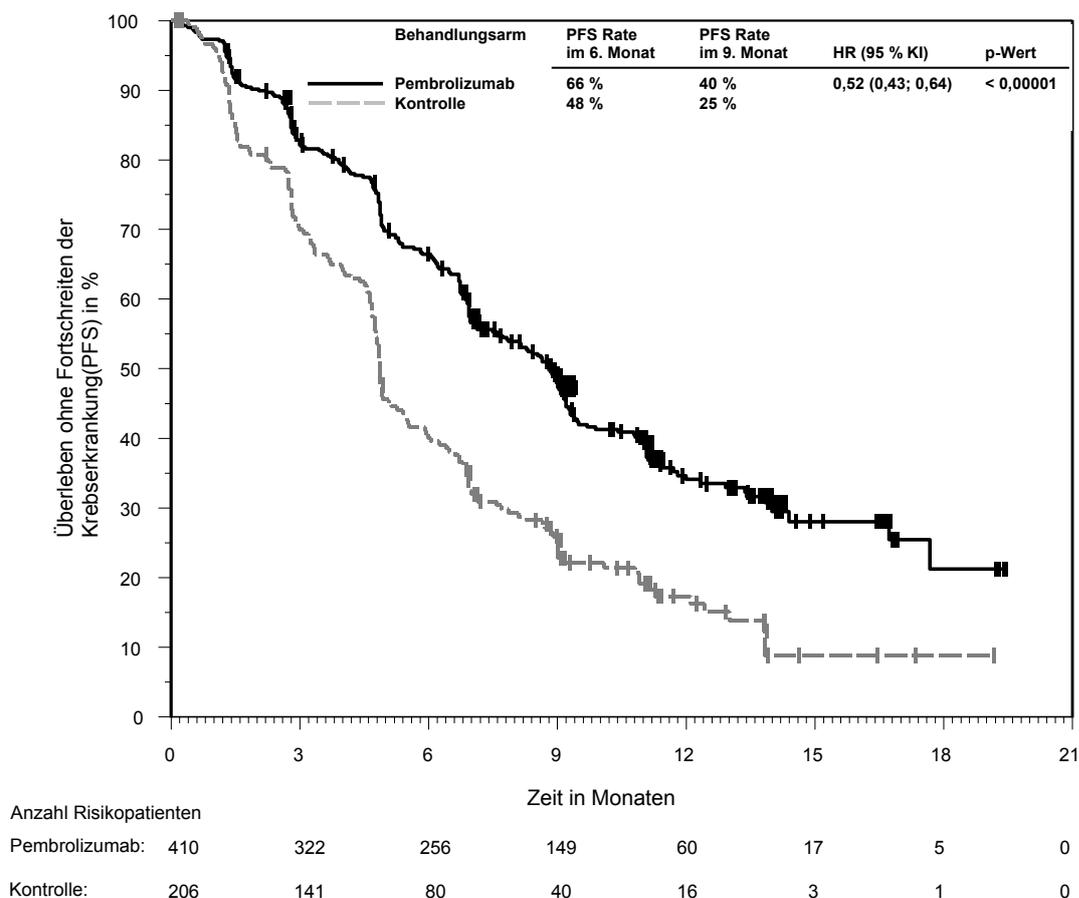
N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-189 (Intent-to-Treat-Population)**



Anzahl Risikopatienten	Zeit in Monaten							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	377	347	278	163	71	18	0
Kontrolle:	206	183	149	104	59	25	8	0

**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-189 (Intent-to-Treat-Population)**



In KEYNOTE-189 wurde eine Analyse der Patienten nach PD-L1-Status mit TPS < 1 % [Pembrolizumab-Kombination: n=127 (31 %) vs. Chemotherapie: n=63 (31 %)], mit TPS 1-49 % [Pembrolizumab-Kombination: n=128 (31 %) vs. Chemotherapie: n=58 (28 %)] oder mit TPS ≥ 50 % [Pembrolizumab-Kombination: n=132 (32 %) vs. Chemotherapie: n=70 (34 %)] durchgeführt (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression in KEYNOTE-189**

Endpunkt	Pembrolizumab-Kombinations-therapie		Chemo-therapie		Pembrolizumab-Kombinations-therapie		Chemo-therapie	
	TPS < 1 %		TPS 1-49 %		TPS ≥ 50 %			
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)			
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)			
Gesamtansprechr-ate ORR %	32 %	14 %	48 %	21 %	61 %	23 %		

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

Insgesamt wurden 57 Patienten mit NSCLC im Alter von ≥ 75 Jahren in die Studie KEYNOTE-189 eingeschlossen (35 Patienten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und 22 Patienten im Kontroll-

Arm). In dieser Studiengruppe wurde für das Gesamtüberleben (OS) eine Hazard-Ratio=2,09 [95 % KI 0,84; 5,23] und für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) eine Hazard-Ratio=1,73 [95 % KI 0,77; 3,90] unter Pembrolizumab-Kombinationstherapie vs. Chemotherapie berichtet. Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie sind bei dieser Patientenpopulation begrenzt.

*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 Platin-haltigen 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/m<sup>2</sup> 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 Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt; dabei hatten die Patienten eine (69 %) oder zwei oder mehrere (29 %) Therapielinien erhalten.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte 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 Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 15 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte 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 9 dargestellt.

**Tabelle 15: 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 <sup>2</sup> alle 3 Wochen
<b>TPS ≥ 1 %</b>			
Anzahl Patienten	344	346	343
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	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)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>			
Gesamtansprechrates (%) <sup>¶</sup> (95 % KI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,¶,♯</sup></b>			
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 %
<b>TPS ≥ 50 %</b>			
Anzahl Patienten	139	151	152
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	14,9 (10,4; nicht verfügbar)	17,3 (11,8; nicht verfügbar)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>			
Gesamtansprechrates (%) <sup>¶</sup> (95 % KI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,¶,♯</sup></b>			
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-Hazardmodell“

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

‡ Statistisch signifikant basierend auf einem prä-spezifizierten und auf Mehrfachauswertung adjustierten Signifikanzniveau ( $\alpha$  Wert)

§ Bewertung mittels verblindeter, unabhängiger und zentraler Überprüfung (BICR) gemäß RECIST 1.1

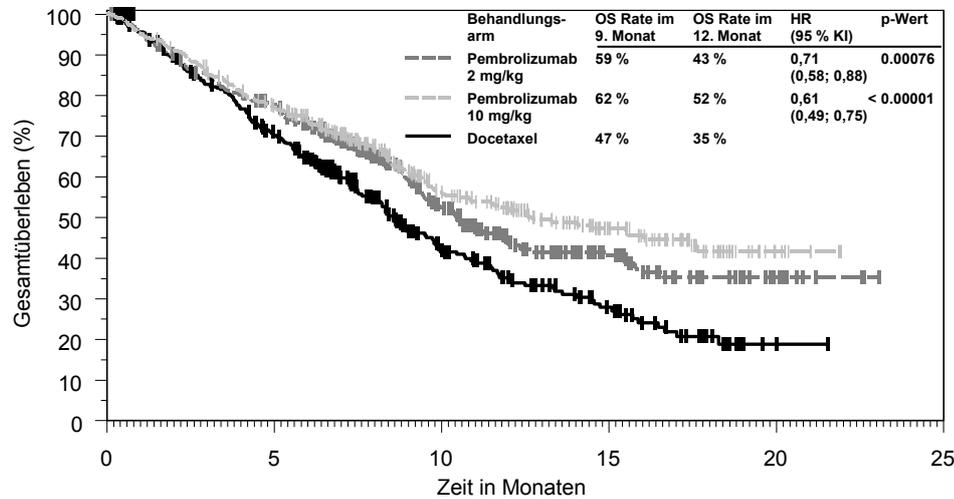
¶ Jegliches Ansprechen war partielles Ansprechen

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

♯ 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  
<sup>B</sup> 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

**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-010 (Patienten mit PD-L1 TPS  $\geq$  1 %, Intent-to-treat Population)**



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

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 Platin-basierte Chemotherapie und einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

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 gegenüber 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 Gesamtansprechrate (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 16 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse.

**Tabelle 16: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013**

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

<sup>a</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit von 10,1 Monaten

<sup>b</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit von 28,7 Monaten

<sup>c</sup> bewertet mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Beurteilung entsprechend der 2007 überarbeiteten "International Working Group (IWG)"-Kriterien bei PET-CT-Scans

<sup>d</sup> Basierend auf Patienten (n=145) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen

<sup>e</sup> Basierend auf Patienten (n=18) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen

<sup>f</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 31 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger

<sup>g</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 9 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger

<sup>h</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 7 Patienten mit Ansprechen von 12 Monaten oder länger

### 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-basierten 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/m<sup>2</sup> (n=84), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), oder Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>o</sup>Monaten behandelt werden. Von der Studie ausgeschlossen 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  $\geq 10$  g/dl haben, durften keine Lebermetastasen aufweisen und mussten die letzte Dosis ihres letzten vorhergehenden Chemotherapieregimes  $\geq 3$  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 Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“ [ORR]; mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 17 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die ITT-Population. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS ist in Abbildung 10 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.

**Tabelle 17: Ansprechen auf Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie in KEYNOTE-045**

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

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

<sup>†</sup> Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

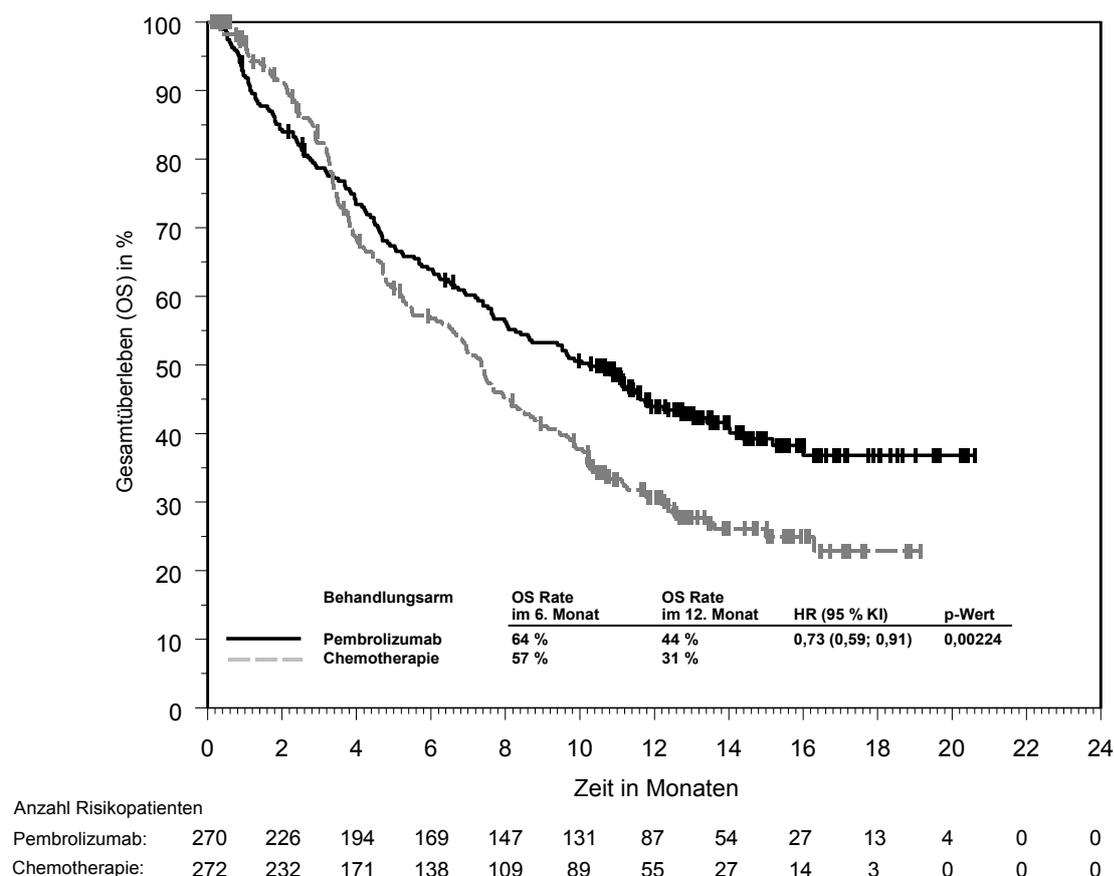
<sup>‡</sup> Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1

<sup>§</sup> Basierend auf der Methode von Miethinen und Nurminen

<sup>¶</sup> Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

<sup>#</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-045 (Intent-to-treat-Population)**



In KEYNOTE-045 wurde sowohl im Pembrolizumab- als auch im Chemotherapie-Arm eine Analyse bei Patienten mit einem PD-L1 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 18).

**Tabelle 18: Gesamtüberleben (OS) entsprechend PD-L1 Expression**

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

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

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, untersucht. 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 Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24<sup>o</sup> 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  $\geq$  Grad 2 sowie Hörverlust  $\geq$  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 Gesamtansprechrage (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 19 zeigt eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte der Studienpopulation basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten bei allen Patienten.

**Tabelle 19: 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
<b>Objektive Ansprechrates*</b>	
Gesamtansprechrates (ORR) %, (95 % KI)	29 % (24, 34)
Krankheitskontrollrate <sup>†</sup>	47 %
Vollständiges Ansprechen	8 %
Partielles Ansprechen	21 %
Stabile Erkrankung	18 %
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 27,9+)
% mit ≥ 6 Monate Dauer	82 % <sup>‡</sup>
<b>Zeit bis zum Ansprechen</b>	
Median in Monaten (Spanne)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)*</b>	
Median in Monaten (95 % KI)	2,3 (2,1; 3,4)
6-Monats-PFS-Rate	34 %
12-Monats-PFS-Rate	22 %
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	
Median in Monaten (95 % KI)	11,0 (10,0; 13,6)
6-Monats-OS-Rate	67 %
12-Monats-OS-Rate	48 %

\* 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

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 20).

**Tabelle 20: Gesamtansprechrates (ORR) und Gesamtüberleben (OS) entsprechend PD-L1 Expression**

Endpunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Objektive Ansprechrates*</b>		
Gesamtansprechrates (ORR) %, (95 % KI)	21 % (16, 26)	47 % (38, 57)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	10 (8, 12)	19 (12, Nicht erreicht)
12-Monats-OS-Rate	42 %	61 %

\* BICR mittels RECIST 1.1

KEYNOTE-361 ist eine derzeit noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene klinische Phase III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierte Kombinationstherapie versus Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Vorläufige Daten aus einem frühem Review zeigten bei Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS von < 10 exprimierten, ein verringertes Überleben im Vergleich zu Standard-Chemotherapie.

Basierend auf einer Empfehlung des externen „Data Monitoring Committee“ wurde die Aufnahme von Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren, in den Pembrolizumab-Monotherapiearm gestoppt. Der Pembrolizumab-Monotherapiearm bleibt offen ausschließlich für Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren. Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren und die bereits in den Pembrolizumab-Monotherapiearm eingeschlossen sind, können mit der Therapie fortfahren. Die Randomisierung in den Chemotherapie- und den Chemotherapie-Pembrolizumab-Arm bleibt offen.

#### Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)

##### KEYNOTE-040: Kontrollierte Studie bei Patienten mit HNSCC nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-40, einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie als Teil einer Induktions-, Begleit- oder adjuvanten Therapie und für die eine lokale Therapie mit kurativer Intention nicht in Frage kam, untersucht. Die Patienten wurden nach PD-L1-Expression (TPS  $\geq$  50 %), HPV-Status sowie ECOG-Performance-Status stratifiziert und anschließend randomisiert (1:1) Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen (n=247) oder einer der drei Standardtherapien (n=248) zugeteilt: Methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich (n=64), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen (n=99) oder Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> als Anfangsdosis und anschließend 250 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich (n=71). 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 mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die zuvor drei oder mehr systemische Therapieregime zur Behandlung des rezidivierenden und/oder metastasierenden HNSCC erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte nach 9 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 52, im Anschluss daran alle 9 Wochen bis zu 24 Monaten.

Unter den 495 Patienten in KEYNOTE-040 waren 129 (26 %) Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit einem TPS  $\geq$  50 % (basierend auf dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit). Zu Studienbeginn waren diese 129 Patienten wie folgt charakterisiert: Medianes Alter 62 Jahre (40 % waren 65 Jahre oder älter); 81 % waren Männer; 78 % waren kaukasischer, 11 % waren asiatischer und 2 % waren afrikanischer Herkunft; ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 lag bei 23 % bzw. 77 % vor; bei 19 % lagen HPV-positive Tumoren vor. Bei 67 % der Patienten lagen Metastasen im M1-Stadium vor, bei der Mehrheit der Patienten lag ein Erkrankungsstadium von IV vor (Stadium IV 32 %; Stadium IVa 14 %; Stadium IVb 4 % und Stadium IVc 44 %). Bei 16 % der Patienten war die Krebserkrankung im Anschluss an eine neoadjuvante oder adjuvante Platin-basierte Therapie fortgeschritten und 84 % der Patienten hatten ein bis zwei vorherige systemische Therapieregime für ihre metastasierende Erkrankung erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Population. Die initiale Analyse ergab für das Gesamtüberleben (OS) eine Hazard-Ratio von 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01) mit einem einseitigen p-Wert von 0,0316. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 8,4 Monate unter Pembrolizumab im Vergleich zu 7,1 Monaten unter Standardtherapie. Tabelle 21 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die Population mit TPS  $\geq$  50 %. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) mit TPS  $\geq$  50 % ist in Abbildung 11 dargestellt.

**Tabelle 21: Wirksamkeit von Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit HNSCC mit TPS  $\geq$  50 % mit vorheriger Platin-basierter Therapie in KEYNOTE-040**

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n=64	Standardtherapie* n=65
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	41 (64)	56 (86)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,001	
Median in Monaten (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	52 (81)	58 (89)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,003	
Median in Monaten (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6-Monats-PFS-Rate (%) (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>		
Gesamtansprechrates ORR% (95% KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-Wert <sup>¶</sup>	0,0009	
Vollständiges Ansprechen	5 %	2 %
Partielles Ansprechen	22 %	8 %
Stabile Erkrankung	23 %	23 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,¶</sup></b>		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2+; 18,8)
Anzahl (% <sup>b</sup> ) Patienten mit einer Dauer $\geq$ 6 Monaten	9 (66)	2 (50)

\* Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab

<sup>†</sup> Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zur Standardtherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

<sup>‡</sup> Einseitiger p-Wert basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

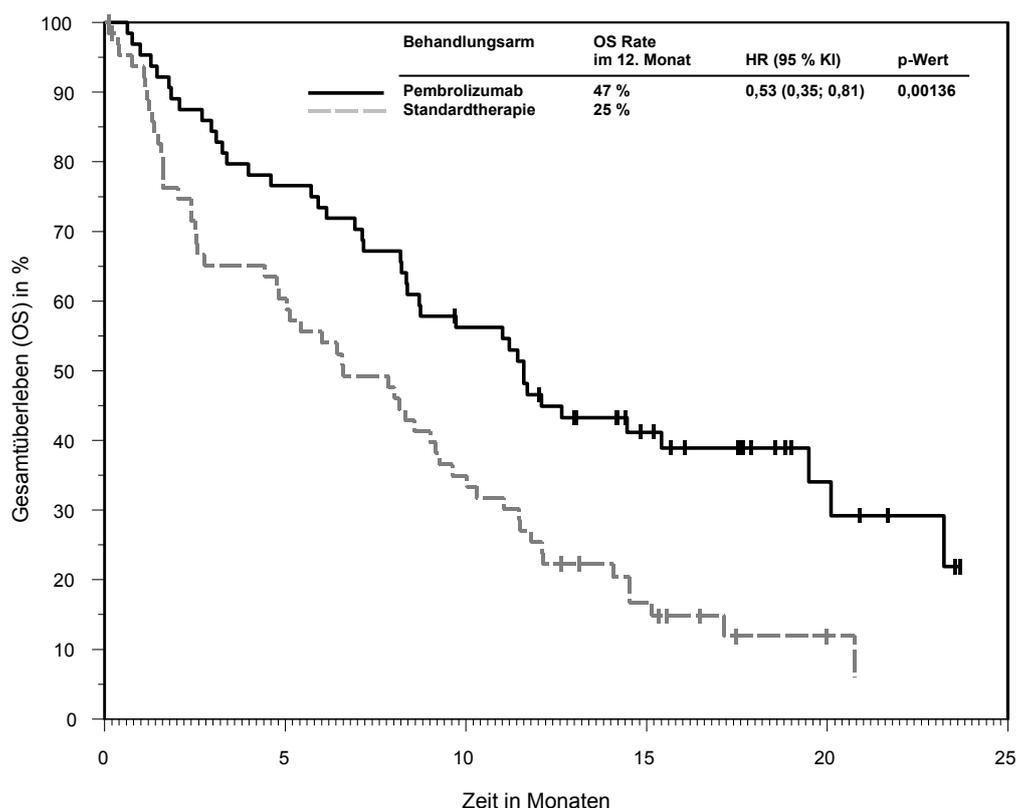
<sup>§</sup> Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Basierend auf der Methode von Miethinen and Nurminen

<sup>#</sup> Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen nach bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen

<sup>b</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-040 für Patienten mit einer PD-L1 Expression (TPS ≥ 50 %)**



Anzahl Risikopatienten	Zeit in Monaten					
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standardtherapie:	65	38	22	9	2	0

### 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 lymphoide 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 Wochen, 2 bis 10 mg/kg alle 3 Wochen oder 200 mg alle 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 (~6,0 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 Ausscheidung von Pembrolizumab ist nach Erreichen der maximalen Änderung bei Steady-State annähernd 23 % geringer (geometrischer Mittelwert, 195 ml/Tag [CV %: 40 %]) im Vergleich zur Initialdosis (252 ml/Tag [CV%: 37%]); diese Verringerung im Laufe der Zeit wird als nicht klinisch relevant betrachtet. Der geometrische Mittelwert (CV %) der terminalen Halbwertszeit beträgt 22 Tage (32 %) bei Steady-State.

### 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. Steady-State Konzentrationen von Pembrolizumab wurden bei wiederholter Gabe alle 3 Wochen nach 16 Wochen erreicht und die systemische Akkumulation betrug das 2,1-Fache. Die medianen Talspiegel ( $C_{min}$ ) bei Steady-State entsprachen in etwa 22 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 29 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen. Die mediane Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei Steady-State über 3 Wochen ( $AUC_{0-3 \text{ Wochen}}$ ) betrug 794 Mikrogramm·Tag/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 1.053 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 Krebserkrankungen „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-Monatsstudie und einmal alle 2 Wochen in der 6-Monatsstudie 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  $\geq 200$  mg/kg, was einer 19-fachen beziehungsweise einer 94-fachen Exposition im Vergleich zu Dosen von 10 mg/kg beziehungsweise 2 mg/kg beim Menschen entsprach. Die höchste nebenwirkungsfreie Konzentration „NOAEL“ entsprach der 74-fachen Exposition einer Dosis von 200 mg beim Menschen.

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 Handhabung

### Zubereitung 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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1024/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

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

▼ 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 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Pembrolizumab.  
Jeder ml des Konzentrats enthält 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 Chinesischen-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,2 – 5,8.

## 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 adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC 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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq 50\%$ ) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

## 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, Urothelkarzinom oder HNSCC

Bei Patienten mit NSCLC wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen. Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4, 4.8 und 5.1).

Patienten mit zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom oder HNSCC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle 3 Wochen.

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.

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte KEYTRUDA bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

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

**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*

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
	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 ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher 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 Kortikosteroidbehandlung (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 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher 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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)  Grad 3 oder 4 Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom  Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*  dauerhaftes Absetzen  dauerhaftes Absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	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  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

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 einer Monotherapie zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

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

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4 und 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, klassischem HL oder HNSCC 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.

Bei Gabe von KEYTRUDA als Teil einer Kombinationstherapie mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie, sollte KEYTRUDA zuerst gegeben werden. Berücksichtigen Sie ebenfalls die Fachinformationen von Pemetrexed und der jeweiligen Platin-Chemotherapie.

Hinweise zur 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sollten Name sowie Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig vermerkt werden.

#### 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

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. 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 gleichzeitig 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 Schweregrades 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  $\leq 10$  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 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  $\geq 2$  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 ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  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  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung 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  $\geq 2$  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-I-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 sekundären 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-I-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-I-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. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten 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  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  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) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anzeichen 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 wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose und Enzephalitis (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  $\leq 10$  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.

#### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)*

##### *Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab*

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) beobachtet. 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).

##### *Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab*

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte 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

##### *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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren*

Entsprechend der Baselinecharakteristika und der prognostischen Charakteristika der Erkrankung der Studienpopulation von KEYNOTE-052 war ein Teil der Patienten für eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie geeignet; der Nutzen für diese Patienten wird derzeit in einer Vergleichsstudie untersucht. Die Studie schloss darüber hinaus Patienten ein, die für eine Mono-Chemotherapie geeignet waren, zu dieser Patientengruppe stehen keine randomisierten Daten zur Verfügung. Außerdem liegen keine Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bei gebrechlicheren Patienten (z. B. ECOG Performance

Status 3), die als nicht für eine Chemotherapie geeignet gelten, vor. In Ermangelung dieser Daten sollte Pembrolizumab mit Vorsicht bei dieser Population und nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risikoprofils angewendet werden.

#### Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit NSCLC

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie häufiger auf als unter einer Pembrolizumab-Monotherapie oder unter einer Chemotherapie allein, da beide Komponenten dazu beitragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ein direkter Vergleich der Sicherheit einer Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung.

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sind begrenzt. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sollte eine Pembrolizumab-Kombinationstherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Anwendung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Melanom

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

#### Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom); HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung 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 klassischem 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 fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, 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).

## 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 als Monotherapie wurde bei 4.948 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Melanom im Tumorstadium III nach Resektion (adjuvante Therapie), NSCLC, klassischem HL, Urothelkarzinom oder HNSCC 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. Die unten und in Tabelle 2 unter Monotherapie aufgeführten Häufigkeiten basieren auf allen berichteten Nebenwirkungen ungeachtet der Einschätzung eines Kausalzusammenhangs seitens des Prüfarztes. In dieser Patientenpopulation betrug die mediane Beobachtungszeit 7,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 31 Monate) und die häufigsten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Müdigkeit/Erschöpfung (34,1 %), Hautausschlag (22,7 %), Übelkeit (21,7 %), Diarrhö (21,5 %) und Pruritus (20,2 %). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen unter Monotherapie entsprachen Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg, 2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie wurde im Rahmen zweier klinischer Studien bei 488 Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC untersucht. Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (47 %), Anämie (37 %), Müdigkeit/Erschöpfung (38 %), Neutropenie (22 %), verminderter Appetit (21 %), Diarrhö (20 %) und Erbrechen (19 %). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 - 5 betrug 47 % unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie und 37 % unter alleiniger Chemotherapie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen gelistet, die unter der Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie im Rahmen der klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung berichtet wurden. Nebenwirkungen, deren Auftreten unter alleiniger Gabe von Pembrolizumab oder einer Chemotherapie bekannt ist, können ebenfalls während der Kombinationsbehandlung auftreten, auch wenn diese Nebenwirkungen in klinischen Studien unter der Kombinationstherapie nicht berichtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Pembrolizumab\***

	<b>Monotherapie</b>	<b>Kombination mit Chemotherapie</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Häufig	Pneumonie	Pneumonie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Sehr häufig	Anämie	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie
Gelegentlich	Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie	
Selten	Immunthrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie	

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>
Gelegentlich	Sarkoidose	
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		
Sehr häufig	Hypothyreose <sup>b</sup>	
Häufig	Hyperthyreose	Hypothyreose, Hyperthyreose
Gelegentlich	Hypophysitis <sup>c</sup> , Thyreoiditis <sup>d</sup> , Nebenniereninsuffizienz	Hypophysitis <sup>c</sup> , Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Häufig	Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie
Gelegentlich	Typ-1-Diabetes mellitus <sup>e</sup>	Typ-1-Diabetes mellitus
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Häufig	Schlaflosigkeit	
Gelegentlich		Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Dysgeusie
Häufig	Schwindelgefühl, periphere Neuropathie, Lethargie, Dysgeusie	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Lethargie, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Epilepsie	
Selten	Guillain-Barré-Syndrom <sup>f</sup> , Myasthenie-Syndrom <sup>g</sup> , Meningitis (aseptisch), Enzephalitis	
<b>Augenerkrankungen</b>		
Häufig	Trockene Augen	Trockene Augen
Gelegentlich	Uveitis <sup>h</sup>	
<b>Herzkrankungen</b>		
Gelegentlich	Perikarderguss, Perikarditis	Perikarderguss
Selten	Myokarditis	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Häufig	Hypertonie	
Gelegentlich		Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten	
Häufig	Pneumonitis <sup>i</sup>	Pneumonitis, Dyspnoe, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>j</sup> , Übelkeit, Erbrechen, Obstipation	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Häufig	Kolitis <sup>k</sup> , Mundtrockenheit	Kolitis <sup>k</sup> , Abdominalschmerzen <sup>j</sup> , Mundtrockenheit
Gelegentlich	Pankreatitis <sup>l</sup>	Pankreatitis <sup>l</sup>
Selten	Dünndarmperforation	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Häufig		Hepatitis <sup>m</sup>
Gelegentlich	Hepatitis <sup>m</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>n</sup> , Pruritus <sup>o</sup>	Hautausschlag <sup>n</sup> , Pruritus <sup>o</sup>
Häufig	Schwere Hautreaktionen <sup>p</sup> , Erythem, Vitiligo <sup>q</sup> , trockene Haut, Alopezie, Ekzem, akneiforme Dermatitis	Schwere Hautreaktionen <sup>p</sup> , Alopezie, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Erythem

Gelegentlich	Lichenoide Keratose <sup>f</sup> , Psoriasis, Dermatitis, Papeln, Änderungen der Haarfarbe	Dermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, lichenoide Keratose <sup>f</sup> , Vitiligo <sup>g</sup>
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema nodosum	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen <sup>s</sup> , Arthralgie	
Häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Myositis <sup>t</sup> , Arthritis <sup>u</sup>	Arthralgie, Myositis <sup>t</sup> , Arthritis <sup>u</sup> , muskuloskelettale Schmerzen <sup>s</sup> , Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich	Tendosynovitis <sup>v</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Häufig		Nephritis <sup>w</sup> , akutes Nierenversagen
Gelegentlich	Nephritis <sup>w</sup>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Sehr häufig	Müdigkeit/Erschöpfung, Asthenie, Ödeme <sup>x</sup> , Fieber	Müdigkeit/Erschöpfung, Asthenie, Ödeme <sup>x</sup>
Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost	Fieber
Gelegentlich		Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung
<b>Untersuchungen</b>		
Sehr häufig		Erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT)
Häufig	Erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT), Hyperkalzämie, erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut, erhöhte Werte von Bilirubin im Blut, erhöhte Werte von Kreatinin im Blut	Erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST), erhöhte Werte von Kreatinin im Blut, erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut
Gelegentlich	Erhöhte Werte von Amylase	Erhöhte Werte von Amylase, Hyperkalzämie

\*Die in Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungshäufigkeiten müssen nicht ausschließlich auf Pembrolizumab allein zurückzuführen sein, sondern können anteilig durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere in Kombination angewendete Arzneimittel bedingt sein.

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

- Infusionsbedingte Reaktionen (Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit und „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinfreisetzung-Syndrom])
- Hypothyreose (Myxödem)
- Hypophysitis (Hypophysenunterfunktion)
- Thyreoiditis (autoimmune Thyreoiditis und Schilddrüsenerkrankung)
- Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose)
- Guillain-Barré-Syndrom (axonale Neuropathie und demyelinisierende Polyneuropathie)
- Myasthenie-Syndrom (Myasthenia gravis)
- Uveitis (Iritis und Iridozyklitis)
- Pneumonitis (interstitielle Lungenkrankheit)
- Abdominalschmerzen (Abdominalbeschwerden, Oberbauch- und Unterbauchschmerzen)
- Kolitis (mikroskopische Kolitis, Enterokolitis und autoimmune Kolitis)
- Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis und akute Pankreatitis)
- Hepatitis (autoimmune Hepatitis und arzneimittelinduzierte Leberschädigung)
- Hautausschlag (erythematöser Hautausschlag, follikulärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag sowie genitaler Hautausschlag)
- Pruritus (Urtikaria, papulöse Urtikaria, generalisierter Pruritus sowie genitaler Pruritus)
- Schwere Hautreaktionen (bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigus, Hautnekrose, toxischer Hautausschlag sowie folgende Nebenwirkungen mit einem

Schweregrad  $\geq 3$ : akute febrile neutrophile Dermatose, Kontusion, Dekubitalgeschwür, psoriasiforme Dermatitis, Medikamentenausschlag, Ikterus, Pemphigoid, Pruritus, generalisierter Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag und Hautläsionen)

- q. Vitiligo (Hautdepigmentierung, Hauthypopigmentierung sowie Hypopigmentierung des Augenlids)
- r. lichenoider Keratose (Lichen planus und Lichen sclerosus)
- s. muskuloskelettale Schmerzen (muskuloskelettale Beschwerden, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, muskuloskelettale Brustschmerzen sowie Torticollis)
- t. Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica und Rhabdomyolyse)
- u. Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthritis sowie Gelenkerguss)
- v. Tendosynovitis (Tendonitis, Synovitis sowie Sehnschmerzen)
- w. Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis und Nierenversagen, akutes Nierenversagen oder akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis, nephrotisches Syndrom)
- x. Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlidödeme und Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme)

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Daten über die folgenden immun-vermittelten Nebenwirkungen stammen von Patienten aller vier Dosierungsarme von Pembrolizumab (2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen oder 200 mg alle 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 182 (3,7 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3, Grad 4 oder Grad 5 bei 78 (1,6 %), 48 (1,0 %), 9 (0,2 %) bzw. 7 (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 1,9 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,2+ Monate). Pneumonitis trat bei Patienten mit einer früheren Bestrahlung des Thorax in der Krankengeschichte häufiger auf (8,1 %) als bei Patienten, die keine frühere Bestrahlung des Thorax erhalten hatten (3,3 %). Pneumonitis führte bei 75 (1,5 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Pneumonitis heilte bei 101 Patienten ab, bei 2 Patienten blieben Folgeschäden.

##### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis trat bei 97 (2,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 28 (0,6 %), 56 (1,1 %) bzw. 3 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 3,8 Monate (Spanne 7 Tage bis 20,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,2 Monate (Spanne 1 Tag bis 8,7+ Monate). Kolitis führte bei 28 (0,6 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Kolitis heilte bei 75 Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

##### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis trat bei 39 (0,8 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 7 (0,1 %), 26 (0,5 %) bzw. 4 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 2,8 Monate (Spanne 8 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,1 Monate (Spanne 1 Tag bis 20,9+ Monate). Hepatitis führte bei 14 (0,3 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hepatitis heilte bei 27 Patienten ab.

##### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis trat bei 17 (0,3 %) Patienten unter Pembrolizumab als Monotherapie auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 3 (0,1 %), 12 (0,2 %) bzw. 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 5,1 Monate (Spanne 12 Tage bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Spanne 6 Tage bis 10,5+ Monate). Nephritis führte bei 7 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Nephritis heilte bei 9 Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden. Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie (n = 488), betrug die Inzidenz einer Nephritis 1,4 % (alle Grade) darunter waren 0,8 % mit Grad 3 und 0,4 % mit Grad 4.

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Hypophysitis trat bei 32 (0,6 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 13 (0,3 %), 15 (0,3 %) bzw. 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 5,3 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,7 Monate (Spanne 3 Tage bis 18,1+ Monate). Hypophysitis führte bei 8 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypophysitis heilte bei 9 Patienten ab; bei 7 Patienten blieben Folgeschäden.

Hyperthyreose trat bei 197 (4,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 52 (1,1 %) bzw. 5 (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 1,7 Monate (Spanne 4 Tage bis 15,5+ Monate). Hyperthyreose führte bei 3 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hyperthyreose heilte bei 152 (77,2 %) Patienten ab, bei einem Patienten blieben Folgeschäden.

Hypothyreose trat bei 514 (10,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 377 (7,6 %) bzw. 7 (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 zwei (< 0,1%) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypothyreose heilte bei 107 (20,8 %) Patienten ab; bei 9 Patienten blieben Folgeschäden. Bei Patienten mit klassischem HL (n=241) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 14,1 % (alle Grade) mit 0,4 % Grad 3. Bei Patienten mit HNSCC (n=609) betrug die Inzidenz einer Hypothyreose 15,1 % (alle Grade) darunter 0,5 % mit Grad 3.

### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen traten bei 66 (1,3 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, 3 oder 5 bei 6 (0,1 %), 48 (1,0 %) und einem (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der schweren Hautreaktionen betrug 3,2 Monate (Spanne 4 Tage bis 19,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Monate (Spanne 1 Tag bis 16,1+ Monate). Schwere Hautreaktionen führten bei 5 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die schweren Hautreaktionen heilten bei 46 Patienten ab.

Seltene Fälle von SJS und TEN, darunter einige mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet (siehe Abschnitte 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 Lebervenenverschlusskrankheit, 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.

### *Abweichungen bei Laborwerten*

Die Anteile der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Grad 3 oder Grad 4 Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert waren wie folgt: bei 10,8 % Verringerung der Anzahl der Lymphozyten; bei 7,6 % Erniedrigung des Natriumspiegels; bei 6,5 % Erniedrigung des Hämoglobinwerts; bei 5,2 % Erniedrigung des Phosphatspiegels; bei 5,2 % Erhöhung des Glucosespiegels; bei 2,9 % erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase; bei 2,6 % erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST); bei 2,3 % erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT); bei 2 % Erniedrigung des Kaliumspiegels; bei 1,8 % Erhöhung des Bilirubinspiegels; bei 1,6 % Erhöhung des Kaliumspiegels; bei 1,5 % Erniedrigung des Albuminspiegels; bei 1,5 % Erhöhung des Kalziumspiegels; bei 1,4 % Erhöhung des Kreatininspiegels; bei 1,4 % Verringerung der Anzahl der Blutplättchen; bei 1,4 % Verringerung der Anzahl der Neutrophilen; bei 1,2 % Erniedrigung des Kalziumspiegels; bei 0,8 % Erhöhung des Magnesiumspiegels; bei 0,6 % Verringerung der Anzahl der

Leukozyten; bei 0,5 % Erniedrigung des Glucosespiegels; bei 0,2 % Erniedrigung des Magnesiumspiegels sowie bei 0,2 % Erhöhung des Natriumspiegels.

#### Immunogenität

In klinischen Studien mit Patienten unter Pembrolizumab als Monotherapie 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 pharmakokinetisches 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **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 NSCLC

Die Gabe von Pembrolizumab in Dosierungen von 2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 3 Wochen sowie 10 mg/kg alle 2 Wochen wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Melanom oder vorbehandeltem NSCLC untersucht. Basierend auf den Dosis-Expositions-Beziehungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab ergaben sich bei Patienten mit Melanom oder NSCLC keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und der Sicherheit zwischen den Dosierungen 200 mg oder 2 mg/kg alle 3 Wochen. Die empfohlene Dosis für Pembrolizumab beträgt 200 mg alle 3 Wochen.

##### Melanom

##### KEYNOTE-006: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-naiven Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-006, einer multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-naiven 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  $\geq 65$  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 Wirksamkeitsendpunkte 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 Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“ [ORR]) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-naiven 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 den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-006**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n=277</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n=279</b>	<b>Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen n=278</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (24; N.v.)	Nicht erreicht (22; N.v.)	16 (14; 22)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
Vollständiges Ansprechen %	13 %	12 %	5 %
Partielles Ansprechen %	23 %	25 %	8 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>‡</sup></b>			
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 % <sup>§</sup>	71 % <sup>§</sup>	70 % <sup>§</sup>

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

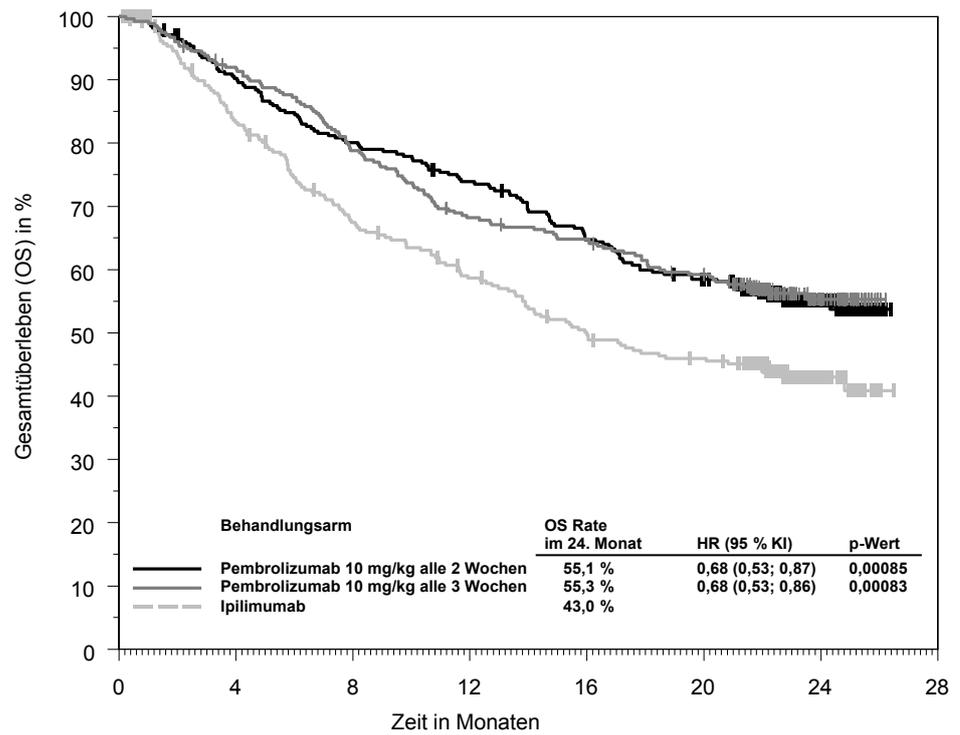
† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

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

§ Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

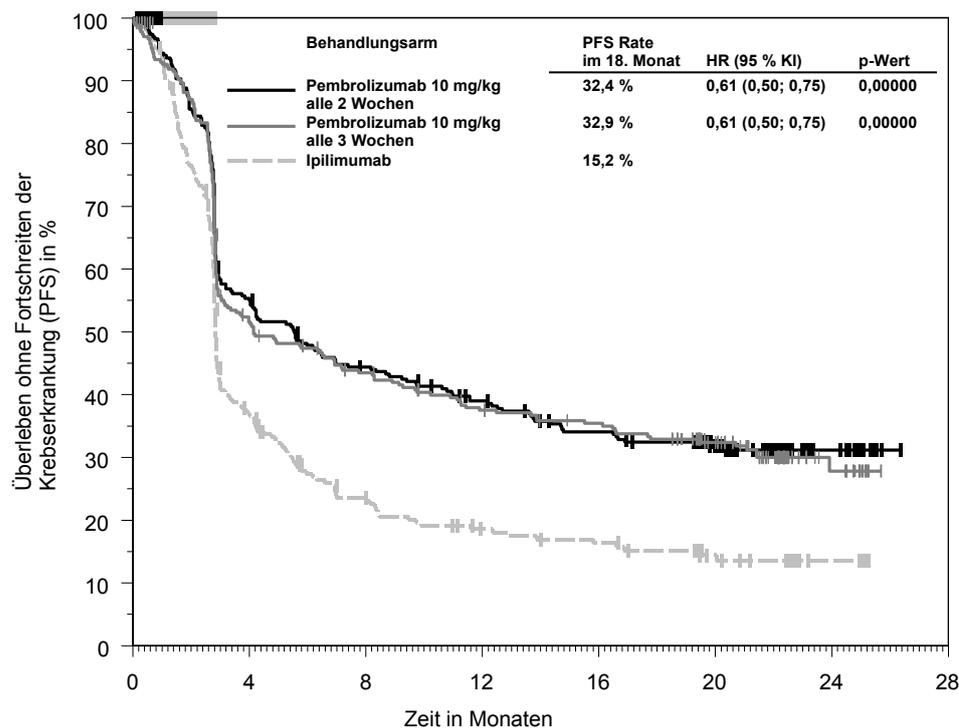
N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	4	8	12	16	20	24	28
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 des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	4	8	12	16	20	24	28
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 randomisiert (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  $\geq$  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  $\geq$  2.

Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer 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 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 Krebserkrankung nach der ersten planmäßigen Beurteilung der Krebserkrankung 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  $\geq 65$  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-positive) Tumoren.

Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels „IRO“ gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet wurde, sowie das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 4 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten nach finaler Analyse, Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS). Beide Pembrolizumab-Arme waren bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) der Chemotherapie überlegen, zwischen den 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 („Crossover“) angepasste, OS-Analyse. Von den in den Chemotherapiearm randomisierten Patienten wechselten 55 % die Therapie und erhielten anschließend eine Behandlung mit Pembrolizumab.

**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
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
Vollständiges Ansprechen %	3 %	7 %	0 %
Partielles Ansprechen %	19 %	20 %	5 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§</sup></b>			
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 % <sup>¶</sup>	79 % <sup>¶</sup>	0 % <sup>¶</sup>

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

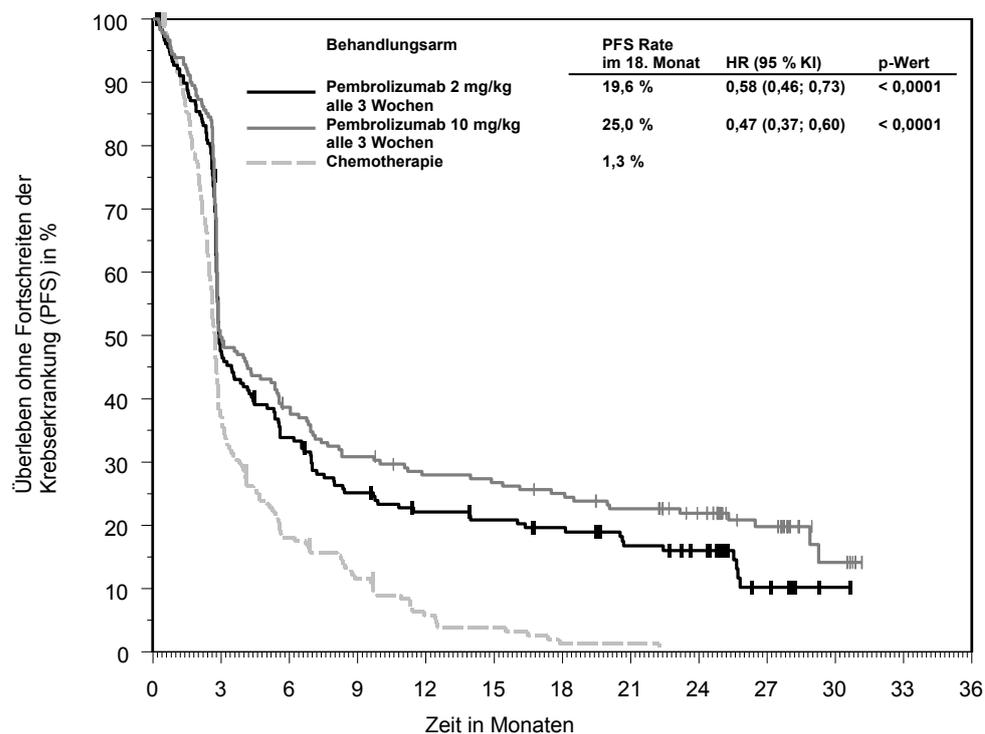
† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

‡ Statistisch nicht signifikant nach Adjustierung an die Mehrzahl

§ Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen nach in der finalen Analyse bestätigtem vollständigem 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 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

#### 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 aus 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  $\geq 65$  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 positive) 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  $\geq 65$  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 (50 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrage (ORR), die mittels einer unabhängigen Bewertung gemäß RECIST 1.1 Kriterien bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 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-Wochen Intervallen untersucht. In Tabelle 5 ist eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten oder Ipilimumab-naiven Patienten unter einer Dosis Pembrolizumab von 2 mg/kg basierend auf einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Monaten bei allen Patienten dargestellt.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-001**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten n=89</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten n=51</b>
<b>Bestes Gesamtansprechen* gemäß IRO<sup>†</sup></b>		
Gesamtansprechrage (ORR) %, (95 % KI)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
Vollständiges Ansprechen	7 %	12 %
Partielles Ansprechen	19 %	24 %
Krankheitskontrollrate % <sup>‡</sup>	48 %	49 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§</sup></b>		
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 <sup>¶</sup>	75 %	71 %
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS Rate nach 12 Monaten	34 %	38 %
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
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

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

<sup>‡</sup> basierend auf bestem Ansprechen, d. h. einer Stabilisierung der Erkrankung oder besser

<sup>§</sup> 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

<sup>¶</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

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 alle 3 Wochen Pembrolizumab 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.

**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-Hazardmodell“

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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

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

### 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  $\geq 1$  % der Tumorzellen sowie der tumorassoziierten Immunzellen im Verhältnis zu allen lebensfähigen Tumorzellen – MEL Score“) 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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	25 %	4 %	10 %	8 %

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

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 zusammengefasst.

**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)	---
Gesamtansprechrates (ORR) %	40 %	14 %	24 %	13%

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

### 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.

KEYNOTE-054: Plazebo-kontrollierte Studie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-054, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit vollständig reseziertem Stadium IIIA (> 1 mm Lymphknoten-Metastasen), IIIB oder IIIC Melanom, untersucht. Insgesamt 1.019 erwachsene Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (n=514) oder Plazebo (n=505) bis zu einem Jahr lang oder bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Tumorstadium entsprechend der Klassifikation des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC), 7. Ausgabe (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC  $\geq$  4 positive Lymphknoten) sowie nach geografischer Region (Nordamerika, europäische Länder, Australien sowie andere Länder, wie angegeben). Die Patienten mussten sich einer Lymphknotendissektion unterzogen haben und, falls indiziert, eine Strahlentherapie innerhalb von 13 Wochen vor Beginn der Behandlung erhalten haben. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die ein Melanom der Schleimhaut oder des Auges hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die außer einer Operation oder einer Interferonbehandlung für dicke primäre Melanome ohne Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung vorher eine andere Therapie des Melanoms erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten unterzogen sich nach der ersten Dosis Pembrolizumab in den ersten beiden Jahren alle 12 Wochen bildgebender Kontrolle, anschließend vom dritten bis zum fünften Jahr alle 6 Monate, im Anschluss daran einmal pro Jahr.

Die 1.019 Patienten waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 54 Jahre (25 % waren 65 Jahre oder älter); 62 % waren Männer; und es lag ein ECOG-Performance-Status von 0 (94 %) bzw. 1 (6 %) vor. Bei 16 % der Patienten lag Tumorstadium IIIA; bei 46 % Tumorstadium IIIB; bei 18 % Tumorstadium IIIC (1-3 positive Lymphknoten) und bei 20 % Tumorstadium IIIC ( $\geq$  4 positive Lymphknoten) vor; 50 % hatten Tumoren mit BRAF-V600-Mutation und 44 % hatten Tumoren mit BRAF-Wildtyp. Die PD-L1-Expression wurde retrospektiv mittels Immunhistochemie mit dem 22C3 anti-PD-L1 Antikörper bestimmt; 84 % der Patienten hatten ein PD-L1-positives Melanom (PD-L1-Expression bei  $\geq$  1 % der Tumorzellen und der tumorassozierten Immunzellen im Verhältnis zu allen lebensfähigen Tumorzellen). Das gleiche Scoring-System wurde im Anwendungsgebiet „metastasierendes Melanom“ angewendet (MEL-Score).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte „Rezidivfreie Überleben (RFS)“ in der Gesamtpopulation und in der Population mit PD-L1-positiven Tumoren. Hierbei war RFS als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional, Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes definiert, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Studie zeigte in der präspezifizierten Interimsanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (RFS) für die randomisierten Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Plazebo. Die Wirksamkeitsergebnisse basierend auf zusätzlichen Daten nach 7 Monaten Nachbeobachtung sind in Tabelle 10 und Abbildung 4 zusammengefasst.

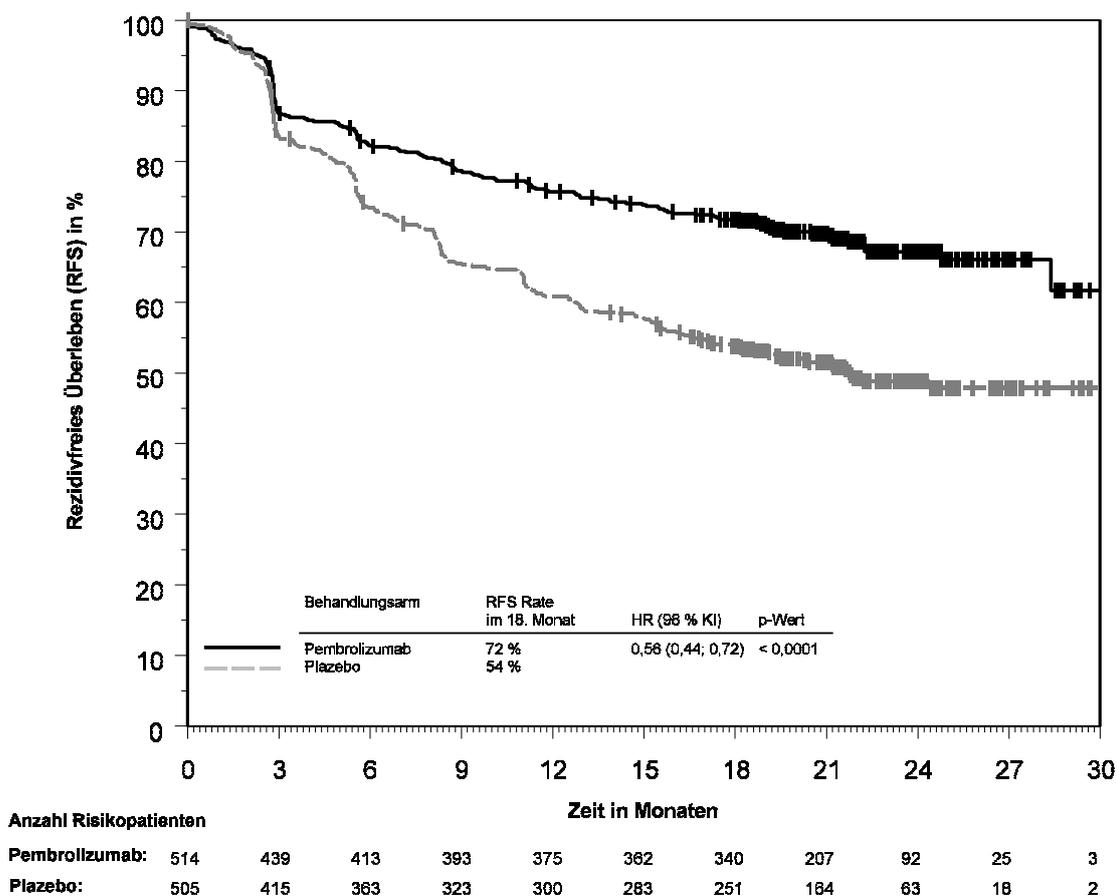
**Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-054**

<b>Endpunkt</b>	<b>KEYTRUDA 200 mg alle 3 Wochen n=514</b>	<b>Plazebo n=505</b>
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	158 (31 %)	246 (49 %)
Median in Monaten (95 % KI)	N.e.	21,7 (17,1; N.e)
Hazard-Ratio* (98 % KI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-Wert (stratified log-rank)	< 0,0001	
<b>RFS nach 6 Monaten</b>		
RFS-Rate	82 %	73 %
<b>RFS nach 12 Monaten</b>		
RFS-Rate	76 %	61 %
<b>RFS nach 18 Monaten</b>		
RFS-Rate	72 %	54 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“  
N.e. = nicht erreicht

In KEYNOTE-054 wurden die Patienten gemäß der Kriterien des AJCC, 7. Ausgabe, eingeschlossen, und eine Subgruppenanalyse des „Rezidivfreien Überlebens (RFS)“ wurde nach Vorliegen der RFS-Studienergebnisse gemäß der Kriterien des AJCC, 8. Ausgabe, durchgeführt. In der Gesamtpopulation mit reseziertem Stadium III-Melanom (gemäß AJCC, 7. Ausgabe) zeigte sich bei den Patienten im Pembrolizumab-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich RFS im Vergleich zu Plazebo. Das Stadium IIIA-Melanom gemäß AJCC, 8. Ausgabe, identifiziert eine Patientenpopulation mit besserer Prognose im Vergleich zu Stadium IIIA gemäß AJCC, 7. Ausgabe. Nach Klassifikation gemäß AJCC, 8. Ausgabe, wurden insgesamt 82 Patienten als Stadium IIIA eingestuft; davon waren 42 im Pembrolizumab-Arm und 40 im Plazebo-Arm; mit insgesamt 13 RFS Ereignissen; 6 im Pembrolizumab-Arm und 7 im Plazebo-Arm. Zum Zeitpunkt der RFS-Analyse standen über Patienten mit Stadium IIIA gemäß AJCC, 8. Ausgabe, nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidivfreien Überlebens (RFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-054 (Intent-to-Treat-Population)



Da die Analyse bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren ein co-primärer Endpunkt war, wurden weitere präspezifizierte Subgruppenanalysen bei Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren, BRAF-Mutation-positiven oder –negativen Tumoren durchgeführt. Tabelle 11 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse nach PD-L1-Expression und BRAF-Mutations-Status.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse nach PD-L1-Expression und BRAF-Mutations-Status in KEYNOTE-054

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Placebo	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen	Placebo
	<b>PD-L1-positiv</b>		<b>PD-L1-negativ</b>	
	<b>n=428</b>	<b>n=425</b>	<b>n=59</b>	<b>n=57</b>
RFS Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS-Rate nach 6 Monaten	84 %	75 %	81 %	64 %
	<b>BRAF-Mutation-positiv</b>		<b>BRAF-Mutation-negativ</b>	
	<b>n=245</b>	<b>n=262</b>	<b>n=233</b>	<b>n=214</b>
RFS Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
RFS-Rate nach 6 Monaten	83 %	73 %	80 %	72 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde 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  $\geq 50\%$  („tumour proportion score“ [prozentualer Anteil PD-L1 positiver Tumorzellen einer Gewebeprobe]) vor.

Die Patienten erhielten randomisiert (1:1) entweder Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen (n=154) oder eine vom Prüfarzt ausgewählte Platin-haltige Chemotherapie (n=151; einschließlich 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<sup>o</sup> 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 bestätigtem 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 Wirksamkeitsendpunkt 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 Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Gesamtansprechrate (ORR) (bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien). Tabelle 12 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die gesamte Intent-to-Treat(ITT)-Population. Die Ergebnisse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) sowie der Gesamtansprechrate (ORR) wurden im Rahmen einer Interimsanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten berichtet. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) wurden nach finaler Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten berichtet.

**Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-024**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n=154</b>	<b>Chemotherapie n=151</b>
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,001	
Median in Monaten (95 % KI)	10,3 (6,7; N.v.)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-Wert <sup>†</sup>	0,002	
Median in Monaten (95 % KI)	30,0 (18,3; N.v.)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Objektive Ansprechrates</b>		
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Vollständiges Ansprechen %	4 %	1 %
Partielles Ansprechen %	41 %	27 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>‡</sup></b>		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% mit einer Dauer ≥ 6 Monate	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

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

<sup>†</sup> Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

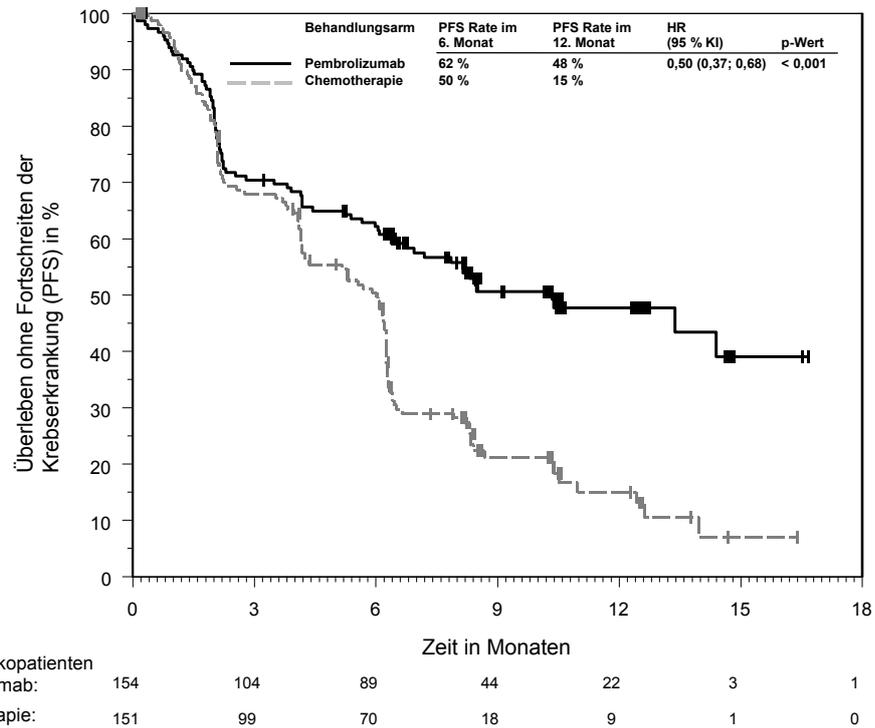
<sup>‡</sup> Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

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

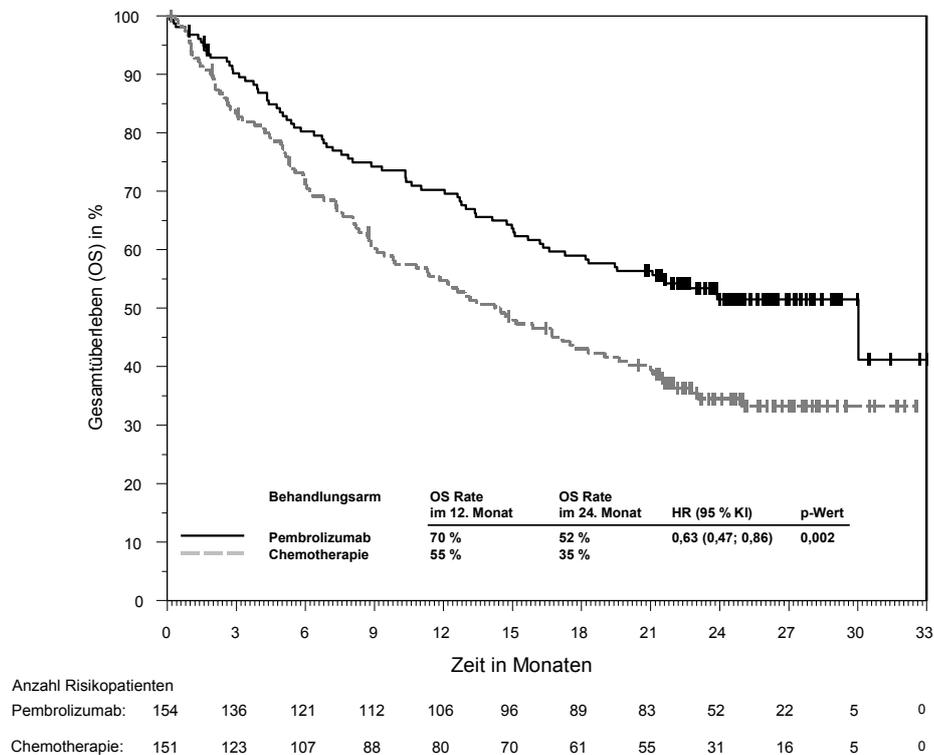
<sup>¶</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 16 Patienten mit andauerndem Ansprechen von 6 Monaten oder länger

N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat-Population)**



**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-024 (Intent-to-Treat-Population)**



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-189: Kontrollierte Studie einer Kombinationstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC*

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Studie KEYNOTE-189 untersucht. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren metastasierendes nicht-plattenepitheliales NSCLC, keine vorhergehende systemische Therapie des metastasierenden NSCLC, sowie keine EGFR- oder ALK-genomischen Tumoraberrationen. Patienten mit 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, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) eines der folgenden Therapie-Regime:

- Pembrolizumab 200 mg mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> sowie nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab 200 mg und Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 3 Wochen (n = 410);
- Placebo mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> sowie nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenös alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Placebo und Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 3 Wochen (n = 206).

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST 1.1 definierten, vom Prüfarzt ermittelten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe von Pembrolizumab konnte bei mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung oder nach Abbruch von Pemetrexed fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Bei Patienten, die 24 Monate behandelt wurden oder bei denen vollständiges Ansprechen vorlag, konnte die Behandlung mit Pembrolizumab bei Fortschreiten der Krebserkrankung wieder aufgenommen und bis zu einem weiteren Jahr fortgeführt werden. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte nach 6 Wochen sowie nach 12 Wochen und im Anschluss daran alle 9 Wochen. Patienten unter Placebo plus Chemotherapie, die ein von unabhängiger Seite bestätigtes Fortschreiten ihrer Krebserkrankung aufwiesen, konnten, wenn gewünscht, Pembrolizumab als Monotherapie erhalten.

Die 616 Patienten in KEYNOTE-189 waren zu Studienbeginn wie folgt charakterisiert: medianes Alter 64 Jahre (49 % waren 65 Jahre oder älter); 59 % waren Männer; 94 % waren kaukasischer und 3 % asiatischer Herkunft; bei 43 % bzw. 56 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 vor; 31 % waren PD-L1-Nicht-Expriemierer (TPS < 1 %); und 18 % hatten zu Studienbeginn behandelte oder unbehandelte Hirnmetastasen. Insgesamt wechselten 67 Patienten des Placebo-plus-Chemotherapie-Arms bei Fortschreiten der Krebserkrankung zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und weitere 18 Patienten erhielten einen Checkpoint-Inhibitor als Folgetherapie.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien bewertet). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates (ORR) und die Dauer des Ansprechens, die mittels BICR gemäß RECIST 1.1-Kriterien bewertet wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 10,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 20,4 Monate). Tabelle 13 enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte. Die Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

**Tabelle 13: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-189**

<b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin- Chemotherapie n=410</b>	<b>Plazebo + Pemetrexed + Platin- Chemotherapie n=206</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	127 (31 %)	108 (52 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,00001	
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (N.v.; N.v.)	11,3 (8,7; 15,1)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	244 (60 %)	166 (81 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,00001	
Median in Monaten (95 % KI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Objektive Ansprechrate</b>		
Gesamtansprechrate ORR <sup>‡</sup> % (95 % KI)	48 % (43; 53)	19 % (14; 25)
Vollständiges Ansprechen %	0,5 %	0,5 %
Partielles Ansprechen %	47 %	18 %
p-Wert <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Median in Monaten (Spanne)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% mit einer Dauer ≥ 6 Monate <sup>¶</sup>	81 %	63 %
% mit einer Dauer ≥ 9 Monate <sup>¶</sup>	60 %	44 %

\* Basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

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

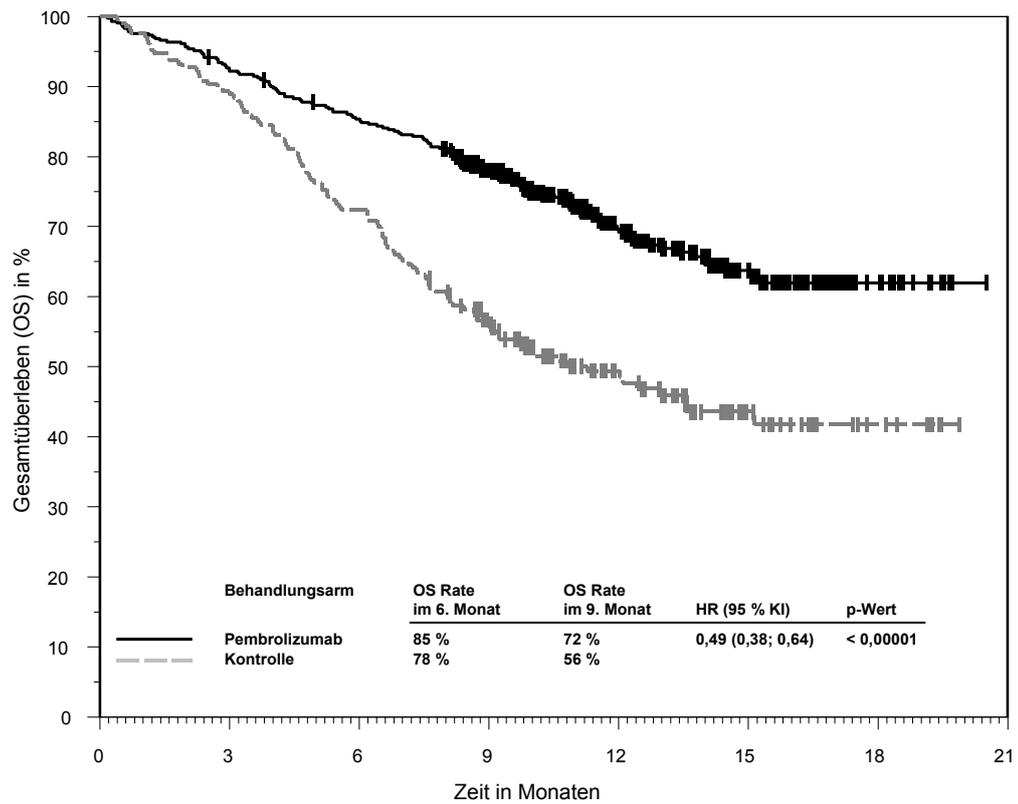
‡ Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

§ Basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen stratifiziert nach PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucher-Status

¶ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

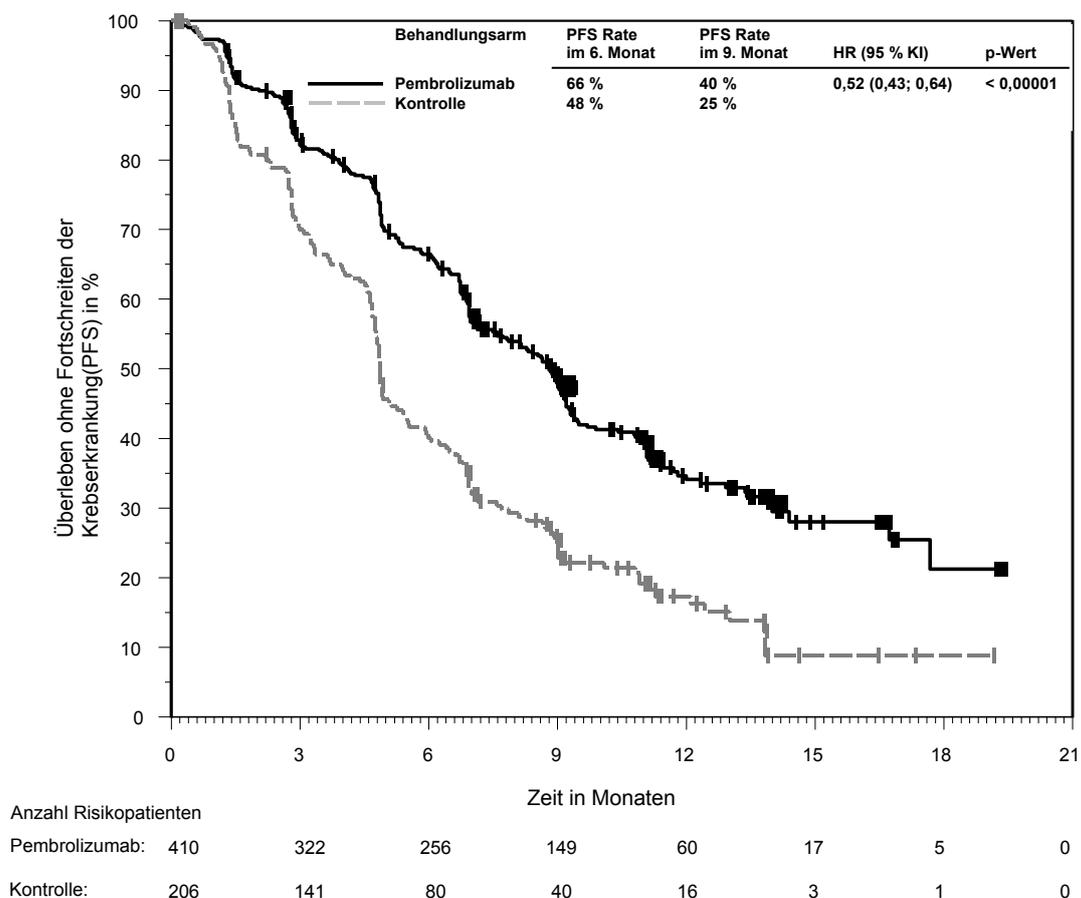
N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-189 (Intent-to-Treat-Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab:	410	377	347	278	163	71	18	0
Kontrolle:	206	183	149	104	59	25	8	0

**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-189 (Intent-to-Treat-Population)**



In KEYNOTE-189 wurde eine Analyse der Patienten nach PD-L1-Status mit TPS < 1 % [Pembrolizumab-Kombination: n=127 (31 %) vs. Chemotherapie: n=63 (31 %)], mit TPS 1-49 % [Pembrolizumab-Kombination: n=128 (31 %) vs. Chemotherapie: n=58 (28 %)] oder mit TPS ≥ 50 % [Pembrolizumab-Kombination: n=132 (32 %) vs. Chemotherapie: n=70 (34 %)] durchgeführt (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse entsprechend PD-L1-Expression in KEYNOTE-189**

Endpunkt	Pembrolizumab-Kombinations-therapie		Chemo-therapie		Pembrolizumab-Kombinations-therapie		Chemo-therapie	
	TPS < 1 %		TPS 1-49 %		TPS ≥ 50 %			
Gesamtüberleben (OS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)			
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)			
Gesamtansprech-rate ORR %	32 %	14 %	48 %	21 %	61 %	23 %		

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

Insgesamt wurden 57 Patienten mit NSCLC im Alter von ≥ 75 Jahren in die Studie KEYNOTE-189 eingeschlossen (35 Patienten im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und 22 Patienten im Kontroll-

Arm). In dieser Studiengruppe wurde für das Gesamtüberleben (OS) eine Hazard-Ratio=2,09 [95 % KI 0,84; 5,23] und für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) eine Hazard-Ratio=1,73 [95 % KI 0,77; 3,90] unter Pembrolizumab-Kombinationstherapie vs. Chemotherapie berichtet. Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-Chemotherapie sind bei dieser Patientenpopulation begrenzt.

*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 Platin-haltigen 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/m<sup>2</sup> 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 Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt; dabei hatten die Patienten eine (69 %) oder zwei oder mehrere (29 %) Therapielinien erhalten.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte 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 Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 15 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte 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 9 dargestellt.

**Tabelle 15: 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 <sup>2</sup> alle 3 Wochen
<b>TPS ≥ 1 %</b>			
Anzahl Patienten	344	346	343
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	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)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>			
Gesamtansprechrates (%) <sup>¶</sup> (95 % KI)	18 % (14; 23)	18 % (15; 23)	9 % (7; 13)
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,¶,♯</sup></b>			
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 %
<b>TPS ≥ 50 %</b>			
Anzahl Patienten	139	151	152
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	14,9 (10,4; nicht verfügbar)	17,3 (11,8; nicht verfügbar)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Median in Monaten (95 % KI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>			
Gesamtansprechrates (%) <sup>¶</sup> (95 % KI)	30 % (23; 39)	29 % (22; 37)	8 % (4; 13)
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,¶,♯</sup></b>			
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-Hazardmodell“

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

‡ Statistisch signifikant basierend auf einem prä-spezifizierten und auf Mehrfachauswertung adjustierten Signifikanzniveau ( $\alpha$  Wert)

§ Bewertung mittels verblindeter, unabhängiger und zentraler Überprüfung (BICR) gemäß RECIST 1.1

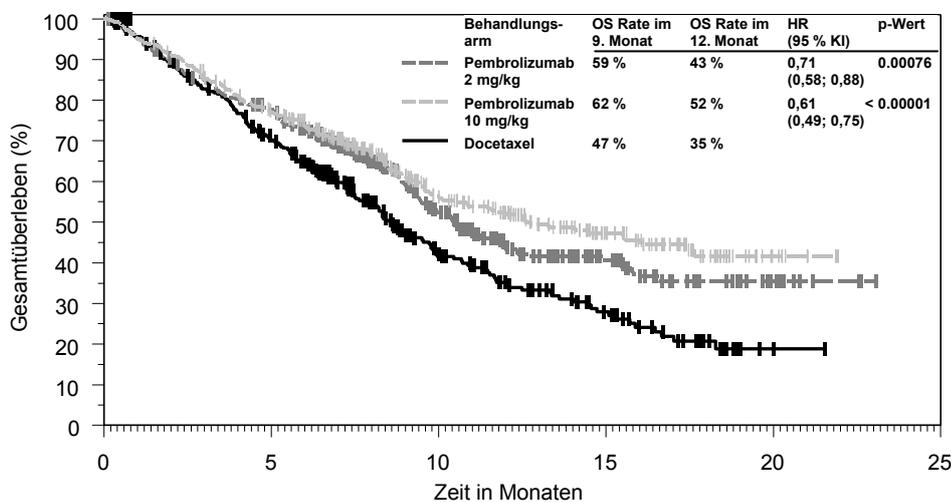
¶ Jegliches Ansprechen war partielles Ansprechen

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

♯ 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  
<sup>B</sup> 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

**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-010 (Patienten mit PD-L1 TPS  $\geq$  1 %, Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten						
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

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 Platin-basierte Chemotherapie und einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

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 gegenüber 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 Gesamtansprechrate (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 16 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse.

**Tabelle 16: Wirksamkeitsergebnisse in KEYNOTE-087 und KEYNOTE-013**

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

<sup>a</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit von 10,1 Monaten

<sup>b</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit von 28,7 Monaten

<sup>c</sup> bewertet mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Beurteilung entsprechend der 2007 überarbeiteten "International Working Group (IWG)"-Kriterien bei PET-CT-Scans

<sup>d</sup> Basierend auf Patienten (n=145) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen

<sup>e</sup> Basierend auf Patienten (n=18) mit unabhängig bestätigtem Ansprechen

<sup>f</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 31 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger

<sup>g</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 9 Patienten mit Ansprechen von 6 Monaten oder länger

<sup>h</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen; einschließlich 7 Patienten mit Ansprechen von 12 Monaten oder länger

### 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-basierten 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/m<sup>2</sup> (n=84), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), oder Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>o</sup>Monaten behandelt werden. Von der Studie ausgeschlossen 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  $\geq 10$  g/dl haben, durften keine Lebermetastasen aufweisen und mussten die letzte Dosis ihres letzten vorhergehenden Chemotherapierregimes  $\geq 3$  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 Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrates („Overall Response Rate“ [ORR]; mittels BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 bewertet) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 17 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die ITT-Population. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS ist in Abbildung 10 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.

**Tabelle 17: Ansprechen auf Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie in KEYNOTE-045**

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

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

<sup>†</sup> Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

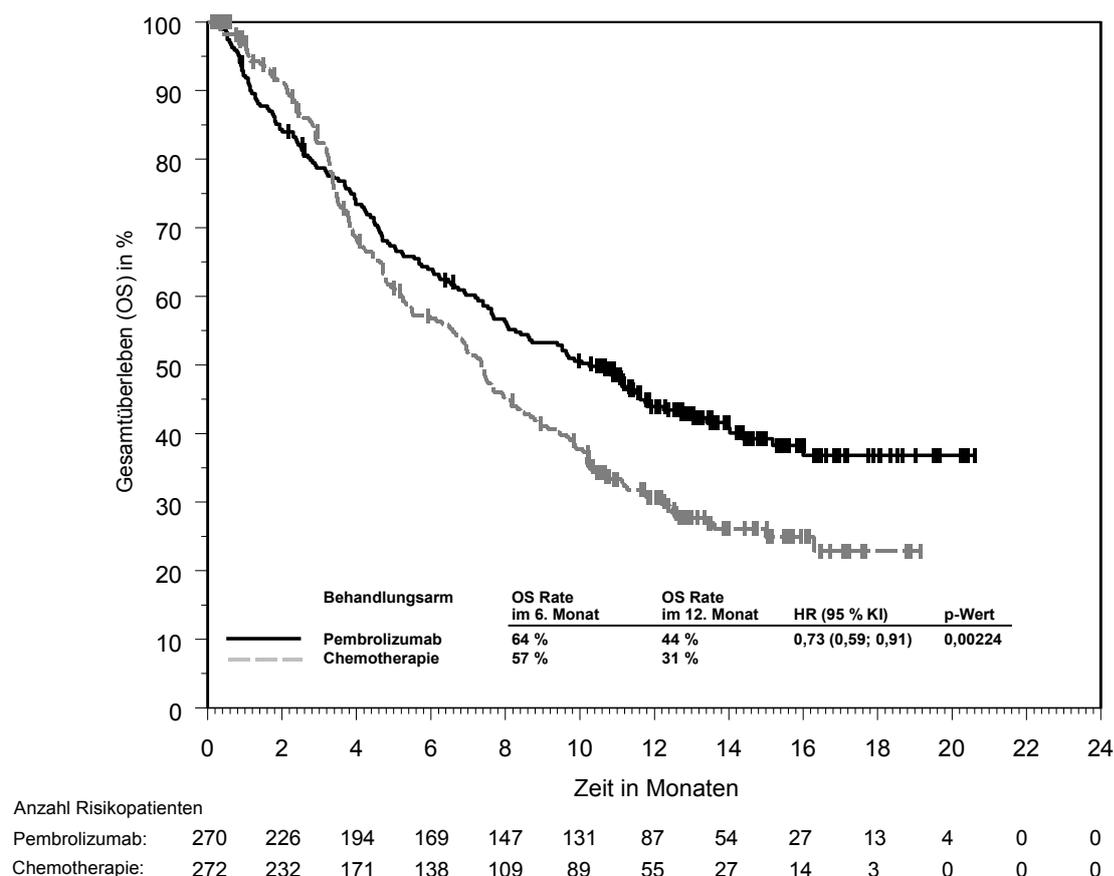
<sup>‡</sup> Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1

<sup>§</sup> Basierend auf der Methode von Miethinen und Nurminen

<sup>¶</sup> Basierend auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen

<sup>#</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-045 (Intent-to-treat-Population)**



In KEYNOTE-045 wurde sowohl im Pembrolizumab- als auch im Chemotherapie-Arm eine Analyse bei Patienten mit einem PD-L1 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 18).

**Tabelle 18: Gesamtüberleben (OS) entsprechend PD-L1 Expression**

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

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

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, untersucht. 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 Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24<sup>o</sup> 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  $\geq$  Grad 2 sowie Hörverlust  $\geq$  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 Gesamtansprechrate (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 19 zeigt eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte der Studienpopulation basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten bei allen Patienten.

**Tabelle 19: 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
<b>Objektive Ansprechrates*</b>	
Gesamtansprechrates (ORR) %, (95 % KI)	29 % (24, 34)
Krankheitskontrollrate <sup>†</sup>	47 %
Vollständiges Ansprechen	8 %
Partielles Ansprechen	21 %
Stabile Erkrankung	18 %
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 27,9+)
% mit ≥ 6 Monate Dauer	82 % <sup>‡</sup>
<b>Zeit bis zum Ansprechen</b>	
Median in Monaten (Spanne)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)*</b>	
Median in Monaten (95 % KI)	2,3 (2,1; 3,4)
6-Monats-PFS-Rate	34 %
12-Monats-PFS-Rate	22 %
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	
Median in Monaten (95 % KI)	11,0 (10,0; 13,6)
6-Monats-OS-Rate	67 %
12-Monats-OS-Rate	48 %

\* 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

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 20).

**Tabelle 20: Gesamtansprechrates (ORR) und Gesamtüberleben (OS) entsprechend PD-L1 Expression**

Endpunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Objektive Ansprechrates*</b>		
Gesamtansprechrates (ORR) %, (95 % KI)	21 % (16, 26)	47 % (38, 57)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	10 (8, 12)	19 (12, Nicht erreicht)
12-Monats-OS-Rate	42 %	61 %

\* BICR mittels RECIST 1.1

KEYNOTE-361 ist eine derzeit noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene klinische Phase III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierte Kombinationstherapie versus Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Vorläufige Daten aus einem frühem Review zeigten bei Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS von < 10 exprimierten, ein verringertes Überleben im Vergleich zu Standard-Chemotherapie.

Basierend auf einer Empfehlung des externen „Data Monitoring Committee“ wurde die Aufnahme von Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren, in den Pembrolizumab-Monotherapiearm gestoppt. Der Pembrolizumab-Monotherapiearm bleibt offen ausschließlich für Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren. Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren und die bereits in den Pembrolizumab-Monotherapiearm eingeschlossen sind, können mit der Therapie fortfahren. Die Randomisierung in den Chemotherapie- und den Chemotherapie-Pembrolizumab-Arm bleibt offen.

#### Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)

##### KEYNOTE-040: Kontrollierte Studie bei Patienten mit HNSCC nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierenden Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-40, einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie als Teil einer Induktions-, Begleit- oder adjuvanten Therapie und für die eine lokale Therapie mit kurativer Intention nicht in Frage kam, untersucht. Die Patienten wurden nach PD-L1-Expression (TPS  $\geq$  50 %), HPV-Status sowie ECOG-Performance-Status stratifiziert und anschließend randomisiert (1:1) Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen (n=247) oder einer der drei Standardtherapien (n=248) zugeteilt: Methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich (n=64), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen (n=99) oder Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> als Anfangsdosis und anschließend 250 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich (n=71). 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 mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, die zuvor drei oder mehr systemische Therapieregime zur Behandlung des rezidivierenden und/oder metastasierenden HNSCC erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte nach 9 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 52, im Anschluss daran alle 9 Wochen bis zu 24 Monaten.

Unter den 495 Patienten in KEYNOTE-040 waren 129 (26 %) Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit einem TPS  $\geq$  50 % (basierend auf dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit). Zu Studienbeginn waren diese 129 Patienten wie folgt charakterisiert: Medianes Alter 62 Jahre (40 % waren 65 Jahre oder älter); 81 % waren Männer; 78 % waren kaukasischer, 11 % waren asiatischer und 2 % waren afrikanischer Herkunft; ein ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 lag bei 23 % bzw. 77 % vor; bei 19 % lagen HPV-positive Tumoren vor. Bei 67 % der Patienten lagen Metastasen im M1-Stadium vor, bei der Mehrheit der Patienten lag ein Erkrankungsstadium von IV vor (Stadium IV 32 %; Stadium IVa 14 %; Stadium IVb 4 % und Stadium IVc 44 %). Bei 16 % der Patienten war die Krebserkrankung im Anschluss an eine neoadjuvante oder adjuvante Platin-basierte Therapie fortgeschritten und 84 % der Patienten hatten ein bis zwei vorherige systemische Therapieregime für ihre metastasierende Erkrankung erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Population. Die initiale Analyse ergab für das Gesamtüberleben (OS) eine Hazard-Ratio von 0,82 (95 % KI: 0,67; 1,01) mit einem einseitigen p-Wert von 0,0316. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 8,4 Monate unter Pembrolizumab im Vergleich zu 7,1 Monaten unter Standardtherapie. Tabelle 21 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte für die Population mit TPS  $\geq$  50 %. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) mit TPS  $\geq$  50 % ist in Abbildung 11 dargestellt.

**Tabelle 21: Wirksamkeit von Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bei Patienten mit HNSCC mit TPS  $\geq 50$  % mit vorheriger Platin-basierter Therapie in KEYNOTE-040**

Endpunkt	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen n=64	Standardtherapie* n=65
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	41 (64)	56 (86)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,001	
Median in Monaten (95 % KI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)<sup>§</sup></b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	52 (81)	58 (89)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,003	
Median in Monaten (95 % KI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6-Monats-PFS-Rate (%) (95 % KI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Gesamtansprechrates<sup>§</sup></b>		
Gesamtansprechrates ORR% (95% KI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-Wert <sup>¶</sup>	0,0009	
Vollständiges Ansprechen	5 %	2 %
Partielles Ansprechen	22 %	8 %
Stabile Erkrankung	23 %	23 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§,#</sup></b>		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2+; 18,8)
Anzahl (% <sup>b</sup> ) Patienten mit einer Dauer $\geq 6$ Monaten	9 (66)	2 (50)

\* Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab

<sup>†</sup> Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zur Standardtherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

<sup>‡</sup> Einseitiger p-Wert basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

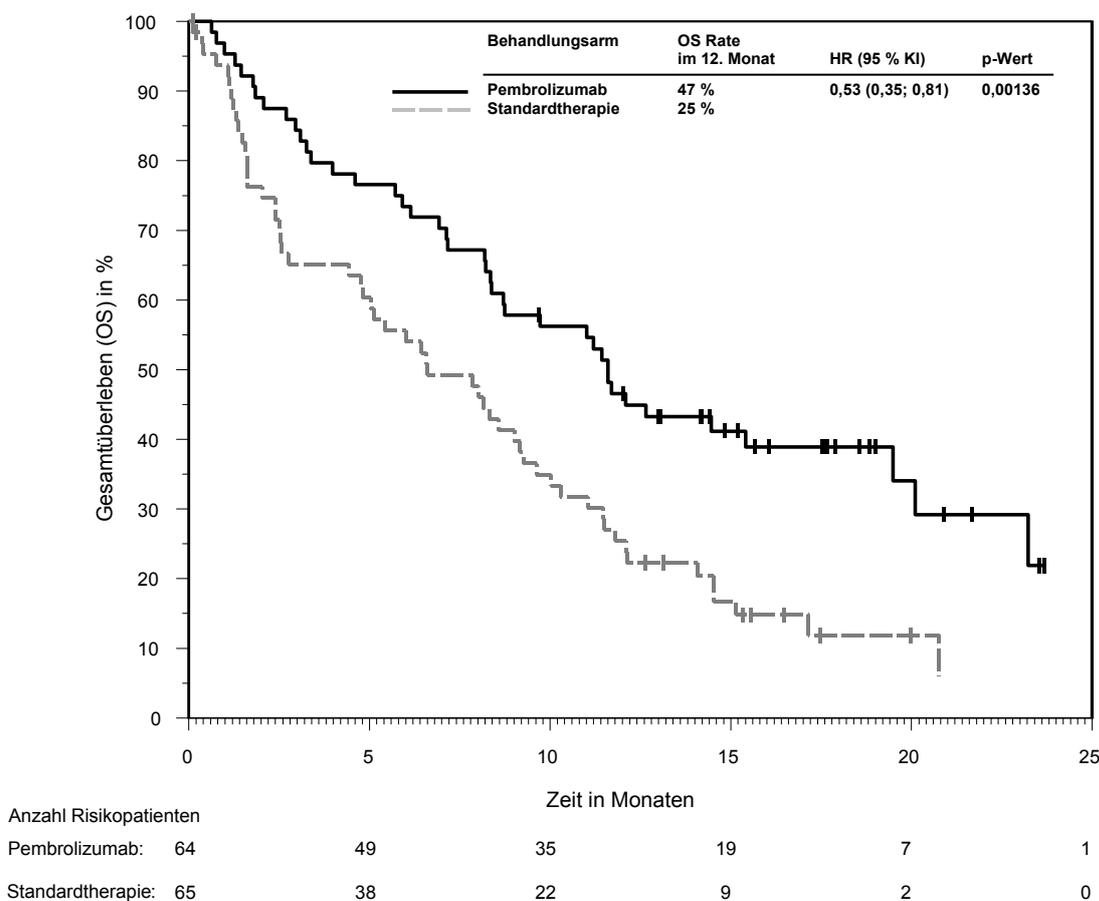
<sup>§</sup> Bewertet mittels BICR gemäß RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Basierend auf der Methode von Miattinen and Nurminen

<sup>#</sup> Basierend auf Patienten mit bestem Gesamtansprechen nach bestätigtem vollständigen oder partiellen Ansprechen

<sup>b</sup> Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-040 für Patienten mit einer PD-L1 Expression (TPS ≥ 50 %)**



### 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 lymphoide 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 Wochen, 2 bis 10 mg/kg alle 3 Wochen oder 200 mg alle 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 (~6,0 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 Ausscheidung von Pembrolizumab ist nach Erreichen der maximalen Änderung bei Steady-State annähernd 23 % geringer (geometrischer Mittelwert, 195 ml/Tag [CV %: 40 %]) im Vergleich zur Initialdosis (252 ml/Tag [CV%: 37%]); diese Verringerung im Laufe der Zeit wird als nicht klinisch relevant betrachtet. Der geometrische Mittelwert (CV %) der terminalen Halbwertszeit beträgt 22 Tage (32 %) bei Steady-State.

### 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. Steady-State Konzentrationen von Pembrolizumab wurden bei wiederholter Gabe alle 3 Wochen nach 16 Wochen erreicht und die systemische Akkumulation betrug das 2,1-Fache. Die medianen Talspiegel ( $C_{min}$ ) bei Steady-State entsprachen in etwa 22 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 29 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen. Die mediane Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei Steady-State über 3 Wochen ( $AUC_{0-3 \text{ Wochen}}$ ) betrug 794 Mikrogramm·Tag/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen und 1.053 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 Krebserkrankungen „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-Monatsstudie und einmal alle 2 Wochen in der 6-Monatsstudie 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  $\geq 200$  mg/kg, was einer 19-fachen beziehungsweise einer 94-fachen Exposition im Vergleich zu Dosen von 10 mg/kg beziehungsweise 2 mg/kg beim Menschen entsprach. Die höchste nebenwirkungsfreie Konzentration „NOAEL“ entsprach der 74-fachen Exposition einer Dosis von 200 mg beim Menschen.

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  
Wasser für Injektionszwecke

### 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

2 Jahre.

#### Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die 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 24 Stunden 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).  
Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer klaren 10 ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem beschichteten grauen Chlorobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer dunkelblauen Schutzkappe enthalten 100 mg Pembrolizumab.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Zubereitung und Anwendung der Infusion

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat 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 4 ml (100 mg) Konzentrat 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. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die 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 24 Stunden 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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1024/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland (MD) 21703  
Vereinigte Staaten von Amerika (U.S.A.)

Boehringer Ingelheim (BIB)  
Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Straße 65  
88397 Biberach an der Riss  
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg  
B-2220, Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
  - Infusionsbedingte Reaktionen
- die mit der Anwendung von KEYTRUDA zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal** sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
  - Immunvermittelte Nebenwirkungen
    - Pneumonitis
    - Kolitis
    - Hepatitis
    - Nephritis
    - Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-I-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
    - Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich:
    - Uveitis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen nach Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose

- Potenzielles Risiko von Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) einschließlich „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben oder nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allo-SZT in der Krankengeschichte
  - Infusionsbedingte Reaktionen.
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
  - Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten** sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA behandelt wird.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013 einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	2Q 2021

Beschreibung	Fällig am
<p>4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu Urothelkarzinom (KN045, KN052), HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	<p>2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024</p>
<p>5. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P045 einreichen: Randomisierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei Patienten mit rezidivierendem oder fortschreitendem metastasierenden Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht</p>	<p>3Q 2018</p>
<p>6. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P052 einreichen: Klinische Phase-II–Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten mit fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht</p>	<p>2Q 2019</p>
<p>7. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht</p>	<p>2Q 2019</p>
<p>8. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht</p>	<p>4Q 2023</p>

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die Durchstechflaschen und/oder die Infusionsbeutel können nach Rekonstitution bzw. nach Verdünnung insgesamt bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C).

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1024/001 (1 Durchstechflasche)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pembrolizumab  
Intravenöse Anwendung  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pembrolizumab  
100 mg/4 ml

### 2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Pembrolizumab. Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die verdünnte Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C).

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1024/002 (1 Durchstechflasche)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pembrolizumab  
100 mg/4 ml  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Pembrolizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?

KEYTRUDA enthält den Wirkstoff Pembrolizumab, dies ist ein monoklonaler Antikörper. KEYTRUDA hilft Ihrem Immunsystem, Ihren Krebs zu bekämpfen.

KEYTRUDA wird bei Erwachsenen zur Behandlung:

- einer bestimmten Art von Hautkrebs, dem sogenannten schwarzen Hautkrebs (Melanom)
  - einer bestimmten Art von Lungenkrebs, dem sogenannten nicht-kleinzelligen Lungenkrebs
  - einer bestimmten Art von Krebs, dem sogenannten klassischen Hodgkin-Lymphom
  - einer bestimmten Art von Krebs, dem sogenannten Blasenkrebs (Urothelkarzinom)
  - einer bestimmten Art von Krebs der Kopf-Hals-Region, dem sogenannten Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region
- angewendet.

Patienten erhalten KEYTRUDA, wenn ihr Krebs gestreut hat oder operativ nicht entfernt werden kann.

Patienten erhalten KEYTRUDA nach der operativen Entfernung ihres Melanoms zur Vorbeugung eines erneuten Auftretens der Krebserkrankung (adjuvante Therapie).

KEYTRUDA kann zur Behandlung bei bisher unbehandeltem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Kombination mit Pemetrexed und entweder mit einer Carboplatin- oder mit einer Cisplatin-Chemotherapie gegeben werden. Es ist wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel ebenfalls lesen. Wenn Sie irgendwelche Fragen zu Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?

### KEYTRUDA darf nicht bei Ihnen angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pembrolizumab oder einen der in Abschnitt 6. („Inhalt der Packung und weitere Informationen“) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Ihnen KEYTRUDA gegeben wird.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie KEYTRUDA erhalten, wenn Sie:

- eine Autoimmunerkrankung haben (eine Erkrankung, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift).
- eine Lungenentzündung (*Pneumonie*) oder eine Entzündung der Lunge (eine sogenannte *Pneumonitis*) haben.
- vorher Ipilimumab, ein anderes Arzneimittel zur Behandlung des Melanoms erhalten haben, und schwere Nebenwirkungen unter diesem Arzneimittel hatten.
- eine allergische Reaktion unter Behandlungen mit anderen monoklonalen Antikörpern erlitten haben.
- eine chronische Virusinfektion der Leber, einschließlich Hepatitis-B (HBV) oder Hepatitis-C (HCV) haben oder hatten.
- eine Infektion mit dem „humanen Immunschwächevirus“ (HIV) haben oder unter dem „Erworbenen-Immunschwäche-Syndrom“ (AIDS) leiden.
- eine geschädigte Leber haben.
- geschädigte Nieren haben.
- ein solides Organtransplantat oder eine Knochenmarktransplantation mit Spenderstammzellen (*allogene Stammzelltransplantation*) erhalten haben.

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen können manchmal lebensbedrohlich werden und können zum Tode führen. Diese Nebenwirkungen können jederzeit während der Behandlung oder sogar nach Ende Ihrer Behandlung auftreten. Sie können gleichzeitig mehr als eine Nebenwirkung haben.

Wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben, kontaktieren oder suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf. Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, um schwerere Komplikationen zu verhindern und um Ihre Beschwerden zu lindern. Ihr Arzt kann die nächste Dosis KEYTRUDA verschieben oder Ihre Behandlung mit KEYTRUDA abbrechen.

- Entzündung der Lunge, die mit Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb oder Husten einhergehen kann.
- Entzündung des Darms, die mit Durchfall oder ungewöhnlich häufigem Stuhlgang, dunkel gefärbten, teerartigen, klebrigen oder mit Blut oder Schleim durchsetzten Stühlen, starken Magenschmerzen oder Druckschmerzempfindlichkeit des Magens, Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann.
- Entzündung der Leber, die mit Übelkeit oder Erbrechen, vermindertem Hungergefühl, rechtsseitigen Magenschmerzen/Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, dunkel gefärbtem Urin oder leicht auszulösenden Blutungen oder Blutergüssen einhergehen kann.
- Entzündung der Nieren, die mit Veränderungen in Menge oder Farbe Ihres Urins einhergehen kann.
- Entzündung von Hormondrüsen (insbesondere Schilddrüse, Hirnanhangsdrüse und Nebennieren), die mit schnellem Herzschlag, Gewichtsverlust, vermehrtem Schwitzen, Gewichtszunahme, Haarausfall, Frieren, Verstopfung, tieferer Stimme, Muskelschmerzen, Schwindel oder Ohnmacht, Dauerkopfschmerz oder ungewöhnlichen Kopfschmerzen einhergehen kann.

- Typ-1-Diabetes, der mit einem stärkeren Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, sowie mit dem Bedürfnis häufigeren Wasserlassens oder Gewichtsverlust einhergehen kann.
- Augenentzündungen, die mit Sehstörungen einhergehen können.
- Entzündung der Muskulatur, die mit Muskelschmerzen oder –schwäche einhergehen kann.
- Entzündung des Herzmuskels, die mit Kurzatmigkeit, unregelmäßigem Herzschlag, Müdigkeitsgefühl oder Brustschmerzen einhergehen kann.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die mit Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann.
- Entzündungen der Haut, die mit Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung, Abschälungen oder Wunden der Haut und/oder Geschwüren im Mund oder Schleimhautgeschwüren in der Nase, im Rachen oder Genitalbereich einhergehen können.
- Eine Immunerkrankung, welche die Lungen, die Haut, die Augen und/oder die Lymphknoten betreffen kann (*Sarkoidose*)
- Entzündung des Gehirns, die mit Verwirrtheit, Fieber, Gedächtnisstörungen oder Krampfanfällen einhergehen kann (*Enzephalitis*)
- Infusionsreaktionen, die mit Kurzatmigkeit, Juckreiz oder Hautausschlag, Schwindel oder Fieber einhergehen können.

**Komplikationen einschließlich „Graft versus Host-Erkrankung“ (GVHD) bei Patienten mit Knochenmarktransplantation mit Spenderstammzellen (allogene Stammzelltransplantation).**

Dabei kann es sich um schwere Komplikationen handeln, die zum Tode führen können. Sie können auftreten, wenn bei Ihnen eine solche Transplantation in der Vergangenheit durchgeführt wurde oder zukünftig durchgeführt werden wird. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome überwachen, wie z. B. Hautausschlag, Leberentzündung, Bauchschmerzen oder Durchfall.

**Kinder und Jugendliche**

KEYTRUDA sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

**Anwendung von KEYTRUDA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Immunsystem schwächen. Dazu gehören beispielsweise Kortikosteroide wie z. B. Prednison. Diese Arzneimittel können die Wirkung von KEYTRUDA beeinträchtigen. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch Kortikosteroide geben, wenn Sie bereits mit KEYTRUDA behandelt werden, um Nebenwirkungen, die Sie möglicherweise haben, zu verringern.
- andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen anzuwenden/einzunehmen.

**Schwangerschaft**

- Sie dürfen KEYTRUDA nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind, außer auf besondere Empfehlung Ihres Arztes.
- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- KEYTRUDA kann Ihrem ungeborenen Kind Schaden zufügen oder seinen Tod verursachen.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit KEYTRUDA und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von KEYTRUDA eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

**Stillzeit**

- Wenn Sie stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sie dürfen während der Anwendung von KEYTRUDA nicht stillen.
- Es ist nicht bekannt, ob KEYTRUDA in die Muttermilch übergeht.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Führen Sie nach der Gabe von KEYTRUDA kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bevor Sie nicht sicher sind, dass Sie sich wohl fühlen. Müdigkeit oder Schwächegefühl sind sehr häufige

Nebenwirkungen von KEYTRUDA. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

### **3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?**

KEYTRUDA wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes gegeben.

- Die empfohlene Dosis KEYTRUDA beträgt 200 mg.
- Ihr Arzt wird Ihnen KEYTRUDA alle 3 Wochen über eine ca. 30-minütige Infusion in eine Vene (i. v.) geben.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

#### **Wenn Sie eine Behandlung mit KEYTRUDA versäumen**

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, um die versäumte Behandlung nachzuholen.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Behandlung mit diesem Arzneimittel versäumen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von KEYTRUDA abbrechen**

Ein Behandlungsabbruch kann die Wirkung dieses Arzneimittels aufheben. Brechen Sie die Behandlung mit KEYTRUDA nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sie werden diese Informationen auch in der Patientenkarte finden, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurde. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte bei sich aufbewahren und Ihrem Partner oder Ihrer Betreuungsperson zeigen.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten. Siehe Abschnitt 2.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Pembrolizumab alleine berichtet:

#### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen
- Verminderte Schilddrüsenfunktion
- Vermindertem Hungergefühl
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit; Husten
- Durchfall; Magenschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Verstopfung
- Juckreiz; Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen; Gelenkschmerzen
- Müdigkeitsgefühl/Erschöpfung; ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Schwellungen; Fieber

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Lungeninfektion
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen (leicht auszulösende Blutergüsse oder Blutungen); verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Lymphozyten)
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels
- Überaktive Schilddrüsenfunktion; Hitzewallungen
- Erniedrigte Natrium-, Kalium-, oder Kalziumwerte im Blut

- Schlafstörungen
- Schwindelgefühl; Entzündungen der Nerven, die Taubheitsgefühle, Schwächegefühle, Kribbeln oder brennende Schmerzen in den Armen und Beinen verursachen; Mangel an Energie (Antriebslosigkeit); Geschmacksveränderungen
- Trockene Augen
- Hoher Blutdruck
- Lungenentzündung
- Entzündung des Darms; Mundtrockenheit
- Roter erhabener Hautausschlag, manchmal mit Blasen; fleckförmige Entfärbungen der Haut (*Weißfleckenkrankheit*); trockene, juckende Haut; Haarausfall; akneähnliche Hautprobleme
- Muskelschmerzen oder Druckempfindlichkeit der Muskeln; Schmerzen in Armen oder Beinen; Gelenkschmerzen mit Schwellungen
- Schüttelfrost; grippeähnliche Erkrankung
- Erhöhte Leberwerte im Blut; erhöhter Kalziumspiegel im Blut; krankhaft veränderte Werte in Nierenfunktionstests

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Neutrophile, Leukozyten sowie Eosinophile)
- Eine Immunerkrankung, welche die Lungen, die Haut, die Augen und/oder die Lymphknoten betreffen kann (*Sarkoidose*)
- Entzündungen der an der Basis des Zwischenhirns gelegenen Hirnanhangsdrüse; Abnahme der Hormonausschüttung der Nebennieren; Entzündung der Schilddrüse
- Typ-1-Diabetes
- Krampfanfälle
- Augenentzündung; Augenschmerzen, -reizung, -juckreiz, oder -rötung; unangenehme Lichtempfindlichkeit; Sehen von „fliegenden Mücken“
- Herzbeutelentzündung und Herzbeutelerguss
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung der Leber
- Verdicktes, manchmal schuppiges Hautwachstum; Entzündung der Haut; Änderungen der Haarfarbe; kleine Hautbeulen, -knoten oder -wunden
- Sehnenscheidenentzündung
- Entzündung der Nieren
- Erhöhte Spiegel von Amylase (einem Stärke abbauenden Enzym)

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Entzündungsreaktion, die gegen Blutplättchen oder rote Blutzellen gerichtet ist
- Eine vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung der Extremitäten verursacht; eine Erkrankung, bei der die Muskulatur schwach wird und leicht ermüdet
- Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute, die sich als Nackensteife, Kopfschmerzen, Fieber, Lichtempfindlichkeit der Augen, Übelkeit oder Erbrechen äußert (*Meningitis*); Entzündung des Gehirns, die mit Verwirrtheit, Fieber, Gedächtnisstörungen oder Krampfanfällen einhergehen kann (*Enzephalitis*)
- Entzündung des Herzmuskels, die sich als Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Müdigkeitsgefühl/Erschöpfung oder Brustschmerzen äußern kann
- Ein Loch im Dünndarm (Dünndarmdurchbruch)
- Empfindliche, rote Beulen unter der Haut
- Juckreiz, Blasenbildung, Abschälungen oder Wunden der Haut und/oder Geschwüre im Mund oder Schleimhautgeschwüre in der Nase, im Rachen oder Genitalbereich (*toxische epidermale Nekrolyse* oder *Stevens-Johnson-Syndrom*)

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie berichtet:

### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen
- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen; verminderte Anzahl der Blutplättchen (leicht auszulösende Blutergüsse oder Blutungen)
- Vermindertem Hungergefühl
- Geschmacksveränderungen
- Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Verstopfung
- Hautausschlag; Juckreiz
- Ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Schwellungen
- Erhöhte Leberwerte im Blut

### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Lungeninfektion
- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Neutrophile) mit Fieber
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels
- Schilddrüsenprobleme
- Erniedrigte Kalium-, Natrium- oder Kalziumwerte im Blut
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Entzündungen der Nerven, die Taubheitsgefühle, Schwächegefühle, Kribbeln oder brennende Schmerzen in den Armen und Beinen verursachen
- Trockene Augen
- Lungenentzündung; Kurzatmigkeit; Husten
- Entzündung des Darms; Magenschmerzen; Mundtrockenheit
- Entzündung der Leber
- Roter erhabener Hautausschlag, manchmal mit Blasen; Haarausfall; akneähnliche Hautprobleme
- Muskelschmerzen oder Druckempfindlichkeit der Muskeln; Schmerzen in Muskeln und Knochen; Gelenkschmerzen mit Schwellungen; Schmerzen in Armen oder Beinen
- Entzündung der Nieren; plötzliches Nierenversagen
- Fieber
- Krankhaft veränderte Werte in Nierenfunktionstests

### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Entzündungen der an der Basis des Zwischenhirns gelegenen Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Schilddrüse, Abnahme der Hormonausschüttung der Nebennieren
- Typ-1-Diabetes
- Schlafstörungen
- Herzbeutelerguss
- Bluthochdruck
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Entzündung der Haut; Änderungen der Haarfarbe; trockene, juckende Haut; fleckförmige Entfärbungen der Haut (*Weißfleckenkrankheit*)
- Schüttelfrost; grippeähnliche Erkrankung
- Erhöhte Spiegel von Amylase (einem Stärke abbauenden Enzym); erhöhter Kalziumspiegel im Blut

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ (Verw. bis; EXP) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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.

Reste der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was KEYTRUDA enthält

Der Wirkstoff ist: Pembrolizumab. Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Pembrolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose und Polysorbat 80.

### Wie KEYTRUDA aussieht und Inhalt der Packung

KEYTRUDA ist ein weißes bis gebrochen weißes lyophilisiertes Pulver.

Es ist erhältlich in Kartons mit einer Durchstechflasche aus Glas.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

**Polska**  
MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**  
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:****Zubereitung 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.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Pembrolizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?

KEYTRUDA enthält den Wirkstoff Pembrolizumab, dies ist ein monoklonaler Antikörper. KEYTRUDA hilft Ihrem Immunsystem, Ihren Krebs zu bekämpfen.

KEYTRUDA wird bei Erwachsenen zur Behandlung:

- einer bestimmten Art von Hautkrebs, dem sogenannten schwarzen Hautkrebs (Melanom)
- einer bestimmten Art von Lungenkrebs, dem sogenannten nicht-kleinzelligen Lungenkrebs
- einer bestimmten Art von Krebs, dem sogenannten klassischen Hodgkin-Lymphom
- einer bestimmten Art von Krebs, dem sogenannten Blasenkrebs (Urothelkarzinom)
- einer bestimmten Art von Krebs der Kopf-Hals-Region, dem sogenannten Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

angewendet.

Patienten erhalten KEYTRUDA, wenn ihr Krebs gestreut hat oder operativ nicht entfernt werden kann.

Patienten erhalten KEYTRUDA nach der operativen Entfernung ihres Melanoms zur Vorbeugung eines erneuten Auftretens der Krebserkrankung (adjuvante Therapie).

KEYTRUDA kann zur Behandlung bei bisher unbehandeltem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Kombination mit Pemetrexed und entweder mit einer Carboplatin- oder mit einer Cisplatin-Chemotherapie gegeben werden. Es ist wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel ebenfalls lesen. Wenn Sie irgendwelche Fragen zu Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?

### KEYTRUDA darf nicht bei Ihnen angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pembrolizumab oder einen der in Abschnitt 6. („Inhalt der Packung und weitere Informationen“) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Ihnen KEYTRUDA gegeben wird.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie KEYTRUDA erhalten, wenn Sie:

- eine Autoimmunerkrankung haben (eine Erkrankung, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift).
- eine Lungenentzündung (*Pneumonie*) oder eine Entzündung der Lunge (eine sogenannte *Pneumonitis*) haben.
- vorher Ipilimumab, ein anderes Arzneimittel zur Behandlung des Melanoms erhalten haben, und schwere Nebenwirkungen unter diesem Arzneimittel hatten.
- eine allergische Reaktion unter Behandlungen mit anderen monoklonalen Antikörpern erlitten haben.
- eine chronische Virusinfektion der Leber, einschließlich Hepatitis-B (HBV) oder Hepatitis-C (HCV) haben oder hatten.
- eine Infektion mit dem „humanen Immunschwächevirus“ (HIV) haben oder unter dem „Erworbenen-Immunschwäche-Syndrom“ (AIDS) leiden.
- eine geschädigte Leber haben.
- geschädigte Nieren haben.
- ein solides Organtransplantat oder eine Knochenmarktransplantation mit Spenderstammzellen (*allogene Stammzelltransplantation*) erhalten haben.

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen können manchmal lebensbedrohlich werden und können zum Tode führen. Diese Nebenwirkungen können jederzeit während der Behandlung oder sogar nach Ende Ihrer Behandlung auftreten. Sie können gleichzeitig mehr als eine Nebenwirkung haben.

Wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben, kontaktieren oder suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf. Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, um schwerere Komplikationen zu verhindern und um Ihre Beschwerden zu lindern. Ihr Arzt kann die nächste Dosis KEYTRUDA verschieben oder Ihre Behandlung mit KEYTRUDA abbrechen.

- Entzündung der Lunge, die mit Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb oder Husten einhergehen kann.
- Entzündung des Darms, die mit Durchfall oder ungewöhnlich häufigem Stuhlgang, dunkel gefärbten, teerartigen, klebrigen oder mit Blut oder Schleim durchsetzten Stühlen, starken Magenschmerzen oder Druckschmerzempfindlichkeit des Magens, Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann.
- Entzündung der Leber, die mit Übelkeit oder Erbrechen, vermindertem Hungergefühl, rechtsseitigen Magenschmerzen/Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, dunkel gefärbtem Urin oder leicht auszulösenden Blutungen oder Blutergüssen einhergehen kann.
- Entzündung der Nieren, die mit Veränderungen in Menge oder Farbe Ihres Urins einhergehen kann.
- Entzündung von Hormondrüsen (insbesondere Schilddrüse, Hirnanhangsdrüse und Nebennieren), die mit schnellem Herzschlag, Gewichtsverlust, vermehrtem Schwitzen, Gewichtszunahme, Haarausfall, Frieren, Verstopfung, tieferer Stimme, Muskelschmerzen, Schwindel oder Ohnmacht, Dauerkopfschmerz oder ungewöhnlichen Kopfschmerzen einhergehen kann.

- Typ-1-Diabetes, der mit einem stärkeren Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, sowie mit dem Bedürfnis häufigeren Wasserlassens oder Gewichtsverlust einhergehen kann.
- Augenentzündungen, die mit Sehstörungen einhergehen können.
- Entzündung der Muskulatur, die mit Muskelschmerzen oder –schwäche einhergehen kann.
- Entzündung des Herzmuskels, die mit Kurzatmigkeit, unregelmäßigem Herzschlag, Müdigkeitsgefühl oder Brustschmerzen einhergehen kann.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die mit Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann.
- Entzündungen der Haut, die mit Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung, Abschälungen oder Wunden der Haut und/oder Geschwüren im Mund oder Schleimhautgeschwüren in der Nase, im Rachen oder Genitalbereich einhergehen können.
- Eine Immunerkrankung, welche die Lungen, die Haut, die Augen und/oder die Lymphknoten betreffen kann (*Sarkoidose*)
- Entzündung des Gehirns, die mit Verwirrtheit, Fieber, Gedächtnisstörungen oder Krampfanfällen einhergehen kann (*Enzephalitis*)
- Infusionsreaktionen, die mit Kurzatmigkeit, Juckreiz oder Hautausschlag, Schwindel oder Fieber einhergehen können.

**Komplikationen einschließlich „Graft versus Host-Erkrankung“ (GVHD) bei Patienten mit Knochenmarktransplantation mit Spenderstammzellen (allogene Stammzelltransplantation).**

Dabei kann es sich um schwere Komplikationen handeln, die zum Tode führen können. Sie können auftreten, wenn bei Ihnen eine solche Transplantation in der Vergangenheit durchgeführt wurde oder zukünftig durchgeführt werden wird. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome überwachen, wie z. B. Hautausschlag, Leberentzündung, Bauchschmerzen oder Durchfall.

**Kinder und Jugendliche**

KEYTRUDA sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

**Anwendung von KEYTRUDA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Immunsystem schwächen. Dazu gehören beispielsweise Kortikosteroide wie z. B. Prednison. Diese Arzneimittel können die Wirkung von KEYTRUDA beeinträchtigen. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch Kortikosteroide geben, wenn Sie bereits mit KEYTRUDA behandelt werden, um Nebenwirkungen, die Sie möglicherweise haben, zu verringern.
- andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen anzuwenden/einzunehmen.

**Schwangerschaft**

- Sie dürfen KEYTRUDA nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind, außer auf besondere Empfehlung Ihres Arztes.
- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- KEYTRUDA kann Ihrem ungeborenen Kind Schaden zufügen oder seinen Tod verursachen.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit KEYTRUDA und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von KEYTRUDA eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

**Stillzeit**

- Wenn Sie stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sie dürfen während der Anwendung von KEYTRUDA nicht stillen.
- Es ist nicht bekannt, ob KEYTRUDA in die Muttermilch übergeht.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Führen Sie nach der Gabe von KEYTRUDA kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bevor Sie nicht sicher sind, dass Sie sich wohl fühlen. Müdigkeit oder Schwächegefühl sind sehr häufige

Nebenwirkungen von KEYTRUDA. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

### **3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?**

KEYTRUDA wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes gegeben.

- Die empfohlene Dosis KEYTRUDA beträgt 200 mg.
- Ihr Arzt wird Ihnen KEYTRUDA alle 3 Wochen über eine ca. 30-minütige Infusion in eine Vene (i. v.) geben.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

#### **Wenn Sie eine Behandlung mit KEYTRUDA versäumen**

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, um die versäumte Behandlung nachzuholen.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Behandlung mit diesem Arzneimittel versäumen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von KEYTRUDA abbrechen**

Ein Behandlungsabbruch kann die Wirkung dieses Arzneimittels aufheben. Brechen Sie die Behandlung mit KEYTRUDA nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sie werden diese Informationen auch in der Patientenkarte finden, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurde. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte bei sich aufbewahren und Ihrem Partner oder Ihrer Betreuungsperson zeigen.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten. Siehe Abschnitt 2.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Pembrolizumab alleine berichtet:

#### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen
- Verminderte Schilddrüsenfunktion
- Vermindertem Hungergefühl
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit; Husten
- Durchfall; Magenschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Verstopfung
- Juckreiz; Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen; Gelenkschmerzen
- Müdigkeitsgefühl/Erschöpfung; ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Schwellungen; Fieber

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Lungeninfektion
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen (leicht auszulösende Blutergüsse oder Blutungen); verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Lymphozyten)
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels
- Überaktive Schilddrüsenfunktion; Hitzewallungen
- Erniedrigte Natrium-, Kalium-, oder Kalziumwerte im Blut

- Schlafstörungen
- Schwindelgefühl; Entzündungen der Nerven, die Taubheitsgefühle, Schwächegefühle, Kribbeln oder brennende Schmerzen in den Armen und Beinen verursachen; Mangel an Energie (Antriebslosigkeit); Geschmacksveränderungen
- Trockene Augen
- Hoher Blutdruck
- Lungenentzündung
- Entzündung des Darms; Mundtrockenheit
- Roter erhabener Hautausschlag, manchmal mit Blasen; fleckförmige Entfärbungen der Haut (*Weißfleckenkrankheit*); trockene, juckende Haut; Haarausfall; akneähnliche Hautprobleme
- Muskelschmerzen oder Druckempfindlichkeit der Muskeln; Schmerzen in Armen oder Beinen; Gelenkschmerzen mit Schwellungen
- Schüttelfrost; grippeähnliche Erkrankung
- Erhöhte Leberwerte im Blut; erhöhter Kalziumspiegel im Blut; krankhaft veränderte Werte in Nierenfunktionstests

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Neutrophile, Leukozyten sowie Eosinophile)
- Eine Immunerkrankung, welche die Lungen, die Haut, die Augen und/oder die Lymphknoten betreffen kann (*Sarkoidose*)
- Entzündungen der an der Basis des Zwischenhirns gelegenen Hirnanhangsdrüse; Abnahme der Hormonausschüttung der Nebennieren; Entzündung der Schilddrüse
- Typ-1-Diabetes
- Krampfanfälle
- Augenentzündung; Augenschmerzen, -reizung, -juckreiz, oder -rötung; unangenehme Lichtempfindlichkeit; Sehen von „fliegenden Mücken“
- Herzbeutelentzündung und Herzbeutelerguss
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung der Leber
- Verdicktes, manchmal schuppiges Hautwachstum; Entzündung der Haut; Änderungen der Haarfarbe; kleine Hautbeulen, -knoten oder -wunden
- Sehnenscheidenentzündung
- Entzündung der Nieren
- Erhöhte Spiegel von Amylase (einem Stärke abbauenden Enzym)

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Entzündungsreaktion, die gegen Blutplättchen oder rote Blutzellen gerichtet ist
- Eine vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung der Extremitäten verursacht; eine Erkrankung, bei der die Muskulatur schwach wird und leicht ermüdet
- Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute, die sich als Nackensteife, Kopfschmerzen, Fieber, Lichtempfindlichkeit der Augen, Übelkeit oder Erbrechen äußert (*Meningitis*); Entzündung des Gehirns, die mit Verwirrtheit, Fieber, Gedächtnisstörungen oder Krampfanfällen einhergehen kann (*Enzephalitis*)
- Entzündung des Herzmuskels, die sich als Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Müdigkeitsgefühl/Erschöpfung oder Brustschmerzen äußern kann
- Ein Loch im Dünndarm (Dünndarmdurchbruch)
- Empfindliche, rote Beulen unter der Haut
- Juckreiz, Blasenbildung, Abschälungen oder Wunden der Haut und/oder Geschwüre im Mund oder Schleimhautgeschwüre in der Nase, im Rachen oder Genitalbereich (*toxische epidermale Nekrolyse* oder *Stevens-Johnson-Syndrom*)

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie berichtet:

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen
- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen; verminderte Anzahl der Blutplättchen (leicht auszulösende Blutergüsse oder Blutungen)
- Vermindertem Hungergefühl
- Geschmacksveränderungen
- Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Verstopfung
- Hautausschlag; Juckreiz
- Ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Schwellungen
- Erhöhte Leberwerte im Blut

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Lungeninfektion
- Verminderte Anzahl der weißen Blutzellen (Neutrophile) mit Fieber
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels
- Schilddrüsenprobleme
- Erniedrigte Kalium-, Natrium- oder Kalziumwerte im Blut
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Entzündungen der Nerven, die Taubheitsgefühle, Schwächegefühle, Kribbeln oder brennende Schmerzen in den Armen und Beinen verursachen
- Trockene Augen
- Lungenentzündung; Kurzatmigkeit; Husten
- Entzündung des Darms; Magenschmerzen; Mundtrockenheit
- Entzündung der Leber
- Roter erhabener Hautausschlag, manchmal mit Blasen; Haarausfall; akneähnliche Hautprobleme
- Muskelschmerzen oder Druckempfindlichkeit der Muskeln; Schmerzen in Muskeln und Knochen; Gelenkschmerzen mit Schwellungen; Schmerzen in Armen oder Beinen
- Entzündung der Nieren; plötzliches Nierenversagen
- Fieber
- Krankhaft veränderte Werte in Nierenfunktionstests

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Entzündungen der an der Basis des Zwischenhirns gelegenen Hirnanhangsdrüse, Entzündung der Schilddrüse, Abnahme der Hormonausschüttung der Nebennieren
- Typ-1-Diabetes
- Schlafstörungen
- Herzbeutelerguss
- Bluthochdruck
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Entzündung der Haut; Änderungen der Haarfarbe; trockene, juckende Haut; fleckförmige Entfärbungen der Haut (*Weißfleckenkrankheit*)
- Schüttelfrost; grippeähnliche Erkrankung
- Erhöhte Spiegel von Amylase (einem Stärke abbauenden Enzym); erhöhter Kalziumspiegel im Blut

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ (Verw. bis; EXP) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die 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 24 Stunden 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.

Reste der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was KEYTRUDA enthält

Der Wirkstoff ist: Pembrolizumab.

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Pembrolizumab.

Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie KEYTRUDA aussieht und Inhalt der Packung

KEYTRUDA ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,2 – 5,8.

Es ist erhältlich in Kartons mit einer Durchstechflasche aus Glas.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

### Hersteller

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

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

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

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

**Polska**  
MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Zubereitung und Anwendung der Infusion:

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat 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 4 ml (100 mg) Konzentrat 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. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die 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 24 Stunden 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.