1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEYTRUDA 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pembrolizumab.
Elke ml concentraat bevat 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal *anti-programmed cell death-1* (PD-1) antilichaam (IgG4/kappa isotype met een stabiliserende sequentieverandering in het Fc-fragment) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met recombinant DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke ml van het concentraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 5,2 – 5,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melanoom

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd als adjuvante behandeling bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met stadium IIB-, stadium IIC- of stadium III-melanoom en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (zie rubriek 5.1).

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

KEYTRUDA is geïndiceerd voor de behandeling van resectabel niet-kleincellig longcarcinoom bij volwassenen met een hoog risico op recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met platinumbevattende chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling (voor selectiecriteria zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd als adjuvante behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij volwassenen met een hoog risico op recidief na complete resectie en platinumbevattende chemotherapie (voor selectiecriteria zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een *tumour proportion score* (TPS) ≥ 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties.

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

KEYTRUDA, in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd plaveiselcel-niet-kleincellig longcarcinoom bij volwassenen.

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom bij volwassenen met tumoren die PD-L1-

expressie vertonen met een TPS ≥ 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA.

Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)

KEYTRUDA, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van inoperabel niet-epitheloïde maligne pleuraal mesothelioom bij volwassenen.

Klassiek hodgkinlymfoom (cHL)

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en kinderen van 3 jaar en ouder met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald of na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT geen behandelmogelijkheid is.

Urotheelcarcinoom

KEYTRUDA, in combinatie met enfortumab vedotin, is geïndiceerd als neoadjuvante behandeling, die daarna voortgezet wordt als adjuvante behandeling na radicale cystectomie, voor de behandeling van volwassenen met resectabel spierinvasief blaascarcinoom (*muscle invasive bladder cancer*; MIBC) die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie.

KEYTRUDA, in combinatie met enfortumab vedotine, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen.

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

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

Hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC)

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van resectabel lokaal gevorderd hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling, voortgezet als adjuvante behandeling in combinatie met radiotherapie met of zonder gelijktijdige behandeling met cisplatine en vervolgens als monotherapie.

KEYTRUDA als monotherapie of in combinatie met platinum- en 5-fluoro-uracil (5-FU)-chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd of inoperabel terugkerend hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 (zie rubriek 5.1).

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

Niercelcarcinoom (RCC)

KEYTRUDA, in combinatie met axitinib, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA is, in combinatie met lenvatinib, geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassenen met niercelcarcinoom met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies (voor selectiecriteria zie rubriek 5.1).

Hoge microsatellietinstabiele (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënte (dMMR) tumoren

Colorectaalcarcinoom (CRC)
KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd bij volwassenen met MSI-H- of dMMR-colorectaalcarcinoom in de volgende gevallen:

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalcarcinoom;
- behandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom na eerdere fluoropyrimidinebevattende combinatietherapie.

Niet-colorectaalcarcinomen
KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende MSI-H- of dMMR-tumoren bij volwassenen met:

- gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinumbevattende therapie in welke behandelfase dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling;
- inoperabel of gemetastaseerd maagcarcinoom, dunnedarmcarcinoom, of galweg- of galblaascarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na ten minste één eerdere behandeling.

Oesofaguscarcinoom

KEYTRUDA, in combinatie met platinum- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd carcinoom van de slokdarm bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 (zie rubriek 5.1).

Triple-negatief mammacarcinoom (*Triple-negative breast cancer* TNBC)

KEYTRUDA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie (zie rubriek 5.1).

KEYTRUDA is, in combinatie met chemotherapie, geïndiceerd voor de behandeling van lokaal terugkerende inoperabele of gemetastaseerde triple-negatief mammacarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 en die niet eerder chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen (zie rubriek 5.1).

Endometriumcarcinoom (EC)

KEYTRUDA is, in combinatie met carboplatine en paclitaxel, geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van primair gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische behandeling.

KEYTRUDA is, in combinatie met lenvatinib, geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom bij volwassenen met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinumbevattende therapie in welke setting dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.

Cervixcarcinoom

KEYTRUDA is, in combinatie met chemoradiotherapie (uitwendige bestralingstherapie gevolgd door brachytherapie), geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd cervixcarcinoom in FIGO 2014-stadium III - IVA bij volwassenen die niet eerder een definitieve behandeling kregen.

KEYTRUDA is, in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab, geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudend, terugkerend of gemetastaseerd cervixcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1.

Adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang

KEYTRUDA is, in combinatie met trastuzumab, fluoropyrimidine- en platinumbevattende chemotherapie, geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd HER-2-positief adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang (*gastro-oesophageal junction*, GEJ), bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1.

KEYTRUDA is, in combinatie met fluoropyrimidine en platinumbevattende chemotherapie, geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerd HER-2-negatief adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang, bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 (zie rubriek 5.1).

Galblaas- en galwegcarcinoom (*biliary tract cancer*, BTC)

KEYTRUDA is, in combinatie met gemcitabine en cisplatine, geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerd galblaas- en galwegcarcinoom bij volwassenen.

Eierstokcarcinoom

KEYTRUDA is, in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab, geïndiceerd voor de behandeling van platinumresistent epitheliaal eierstok-, eileider-, of primair peritoneaal carcinoom, bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 en die één of twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Patiënten die pembrolizumab subcutaan krijgen, kunnen bij hun volgende geplande dosis overschakelen naar intraveneuze toediening van pembrolizumab. Patiënten die pembrolizumab intraveneus krijgen, kunnen bij hun volgende geplande dosis overschakelen naar subcutane toediening van pembrolizumab.

Testen op PD-L1

Als dit gespecificeerd wordt in de indicatie, moet de patiëntselectie op basis van PD-L1-tumorexpressie voor behandeling met KEYTRUDA bevestigd worden door middel van een gevalideerde test (zie rubriek 4.1, 4.4, 4.8 en 5.1).

Testen op MSI/MMR

Als dit gespecificeerd wordt in de indicatie, moet de patiëntselectie op basis van MSI-H/dMMR-tumorstatus voor behandeling met KEYTRUDA bevestigd worden met een gevalideerde test (zie rubriek 4.1 en 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosis van KEYTRUDA bij volwassenen is 200 mg elke 3 weken of 400 mg elke 6 weken, toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De aanbevolen dosis van KEYTRUDA als monotherapie bij kinderen van 3 jaar en ouder met cHL of jongeren van 12 jaar en ouder met melanoom is 2 mg/kg lichaamsgewicht (met een maximum van 200 mg) elke 3 weken, toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen bij gecombineerd gebruik.

Patiënten moeten met KEYTRUDA worden behandeld tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt (en tot de maximale behandelingsduur wanneer deze voor een indicatie gespecificeerd is). Atypische responsen (d.w.z. een initiële voorbijgaande toename van de tumorgrootte of kleine nieuwe laesies in de eerste paar maanden, gevolgd door kleiner worden van de tumor) zijn waargenomen. Het wordt aanbevolen de behandeling van klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs voor ziekteprogressie voort te zetten tot ziekteprogressie is bevestigd.

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

Voor neoadjuvante en adjuvante behandeling van resectabel NSCLC worden patiënten behandeld met KEYTRUDA als neoadjuvans in combinatie met chemotherapie met 4 doses van 200 mg elke 3 weken of 2 doses van 400 mg elke 6 weken of tot ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of tot onaanvaardbare toxiciteit. Dit wordt gevolgd door een adjuvante behandeling met KEYTRUDA als monotherapie met 13 doses van 200 mg elke 3 weken of 7 doses van 400 mg elke 6 weken of tot recidief of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten met ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of met onaanvaardbare toxiciteit bij gebruik van KEYTRUDA als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie, mogen niet behandeld worden met KEYTRUDA monotherapie als adjuvante behandeling.

Voor de neoadjuvante en adjuvante behandeling van MIBC die niet in aanmerking komt voor cisplatine, worden patiënten neoadjuvant behandeld met KEYTRUDA in combinatie met enfortumab vedotin met 3 doses van 200 mg elke 3 weken of tot ziekteprogressie die radicale cystectomie uitsluit of tot onaanvaardbare toxiciteit. Dit wordt gevolgd door adjuvante behandeling met KEYTRUDA in combinatie met enfortumab vedotin met 14 doses van 200 mg elke 3 weken of 7 doses van 400 mg elke 6 weken of tot recidief of onaanvaardbare toxiciteit.

Voor de neoadjuvante en adjuvante behandeling van resectabel lokaal gevorderd HNSCC worden patiënten neoadjuvant behandeld met KEYTRUDA als monotherapie met 2 doses van 200 mg elke 3 weken of 1 dosis van 400 mg of tot ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of tot onaanvaardbare toxiciteit. Dit wordt gevolgd door een adjuvante behandeling met KEYTRUDA met 3 doses van 200 mg elke 3 weken of 2 doses van 400 mg elke 6 weken in combinatie met radiotherapie met of zonder gelijktijdige cisplatine. Dit wordt weer gevolgd door KEYTRUDA als monotherapie met 12 doses van 200 mg elke 3 weken of 6 doses van 400 mg elke 6 weken of tot recidief of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten met ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of met onaanvaardbare toxiciteit bij gebruik van neoadjuvante KEYTRUDA als monotherapie, mogen niet behandeld worden met KEYTRUDA in combinatie met radiotherapie met of zonder gelijktijdig cisplatine als adjuvante behandeling.

Voor neoadjuvante en adjuvante behandeling van TNBC worden patiënten behandeld met KEYTRUDA als neoadjuvans in combinatie met chemotherapie met 8 doses van 200 mg elke 3 weken of 4 doses van 400 mg elke 6 weken of tot ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of tot onaanvaardbare toxiciteit. Dit wordt gevolgd door een adjuvante behandeling met KEYTRUDA als monotherapie met 9 doses van 200 mg elke 3 weken of 5 doses van 400 mg elke 6 weken of tot recidief of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten met ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of met onaanvaardbare toxiciteit bij gebruik van KEYTRUDA als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie, mogen niet behandeld worden met KEYTRUDA monotherapie als adjuvante behandeling.

Voor lokaal gevorderd cervixcarcinoom moeten patiënten gelijktijdig KEYTRUDA en chemoradiotherapie krijgen, gevolgd door KEYTRUDA als monotherapie. KEYTRUDA kan worden toegediend als 200 mg elke 3 weken of als 400 mg elke 6 weken tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden.

Uitstel of stopzetting van de dosis (zie ook rubriek 4.4)
Er worden geen dosisverlagingen van KEYTRUDA aanbevolen. KEYTRUDA moet onderbroken of gestopt worden om bijwerkingen die in tabel 1 worden genoemd onder controle te brengen.

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen voor behandeling met KEYTRUDA

Immuungemedieerde bijwerkingen	Ernst	Wijziging van behandeling
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Stop permanent
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Nefritis	Graad 2 met creatinine > 1,5 tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad ≥ 3 met creatinine > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)	Stop permanent
Endocrinopathieën	Graad 2 bijnierinsufficiëntie en hypofysitis	Onderbreek behandeling tot bijwerking onder controle met hormoonsubstitutie
	Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie of symptomatische hypofysitis Type 1 diabetes geassocieerd met graad ≥ 3 hyperglykemie (glucose > 250 mg/dl of > 13,9 mmol/l) of geassocieerd met ketoacidose Hyperthyreoïdie graad ≥ 3	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1* Voor patiënten met graad 3 of graad 4 endocrinopathieën die verbeterden naar graad 2 of lager en onder controle zijn met hormoonsubstitutie kan, indien geïndiceerd, voortzetting van pembrolizumab overwogen worden na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden. Anders moet de behandeling gestopt worden.
	Hypothyreoïdie	Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hepatitis **NB:** Voor RCC-patiënten behandeld met **pembrolizumab in combinatie met axitinib** met leverenzymstijgingen, zie de doseringsrichtlijnen na deze tabel.	Graad 2 met aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 tot 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 maal ULN	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad ≥ 3 met ASAT of ALAT > 5 maal ULN of totaal bilirubine > 3 maal ULN	Stop permanent
	In geval van levermetastasen met als uitgangswaarde een graad 2 verhoging van ASAT of ALAT, hepatitis met ASAT- of ALAT-stijging van ≥ 50 % en die ≥ 1 week aanhoudt	Stop permanent
Huidreacties	Graad 3 of vermoedelijk Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of vermoedelijke toxische epidermale necrolyse (TEN)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 4 of bevestigd SJS of bevestigde TEN	Stop permanent
Overige immuungemedieerde bijwerkingen	Gebaseerd op ernst en type reactie (graad 2 of graad 3)	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4 myocarditis Graad 3 of 4 encefalitis Graad 3 of 4 syndroom van Guillain-Barré	Stop permanent
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Stop permanent
Myocarditis-myositis-myasthenia gravis-overlappingssyndroom†	Graad 2	Onderbreek tot bijwerkingen afnemen tot graad 0-1*
	Graad 3 of 4	Stop permanent
Infusiegerelateerde bijwerkingen	Graad 3 of 4	Stop permanent

NB: toxiciteitsgraden zijn overeenkomstig de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v.4).
* Als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 0-1, of als de dosis corticosteroïden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag, moet KEYTRUDA permanent worden gestopt.
† Manifesteert zich als een overlapping van twee of van alle drie de aandoeningen. Bij de beoordeling van de aanbevolen aanpassing van de behandeling met KEYTRUDA moet worden uitgegaan van de hoogste CTCAE-graad van de afzonderlijke aandoeningen.

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

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

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

KEYTRUDA in combinatie met axitinib bij RCC
Voor RCC-patiënten die behandeld worden met KEYTRUDA in combinatie met axitinib, zie de SPC voor de dosering van axitinib. Bij gebruik in combinatie met pembrolizumab kan dosisescalatie van axitinib boven de startdosis van 5 mg worden overwogen, met tussenperioden van zes weken of langer (zie rubriek 5.1).

Voor leverenzymstijgingen bij patiënten met RCC die behandeld worden met KEYTRUDA in combinatie met axitinib:

- In geval van ALAT of ASAT ≥ 3 maal ULN maar < 10 maal ULN zonder gelijktijdig totaal bilirubine ≥ 2 maal ULN, dient zowel KEYTRUDA als axitinib onderbroken te worden tot deze bijwerkingen afnemen tot graad 0-1. Behandeling met corticosteroïden kan worden overwogen. Het opnieuw starten (rechallenge) met één geneesmiddel of een opeenvolgende rechallenge met beide geneesmiddelen na herstel kan worden overwogen. In geval van een rechallenge met axitinib kan dosisverlaging conform de SPC van axitinib worden overwogen.

- In geval van ALAT of ASAT ≥ 10 maal ULN of > 3 maal ULN met gelijktijdig totaal bilirubine ≥ 2 maal ULN, dient zowel KEYTRUDA als axitinib permanent stopgezet te worden en kan behandeling met corticosteroïden worden overwogen.

KEYTRUDA in combinatie met lenvatinib
Bij gebruik in combinatie met lenvatinib moet, indien nodig, het gebruik van één of beide geneesmiddelen worden onderbroken. De toediening van lenvatinib moet tijdelijk of permanent worden stopgezet, of de dosis moet worden verlaagd, in overeenstemming met de instructies in de SPC van lenvatinib bij gebruik in combinatie met pembrolizumab. Er worden geen dosisverlagingen aanbevolen voor KEYTRUDA.

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

Speciale populaties
Ouderen
Bij patiënten van ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of een matig ernstige leverfunctiestoornis. KEYTRUDA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld, behalve bij kinderen met melanoom of cHL. Gegevens die momenteel beschikbaar zijn worden weergegeven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Om het risico op medicatiefouten te verlagen is het belangrijk om het etiket van de injectieflacon te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneus of subcutaan) wordt klaargemaakt en toegediend zoals voorgeschreven.

KEYTRUDA concentraat voor oplossing voor infusie is alleen voor intraveneus gebruik. KEYTRUDA concentraat voor oplossing voor infusie is niet bedoeld voor subcutane toediening. KEYTRUDA concentraat voor oplossing voor infusie moet in 30 minuten worden toegediend via een infuus. De intraveneuze formulering van KEYTRUDA moet niet worden toegediend via een directe intraveneuze injectie of bolusinjectie.

KEYTRUDA concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden vervangen door of met subcutaan pembrolizumab. Ze verschillen namelijk in aanbevolen doseringen en toedieningsroute.

Wanneer KEYTRUDA wordt toegediend als onderdeel van een combinatie met intraveneuze chemotherapie, dan moet KEYTRUDA als eerste worden toegediend.

Wordt KEYTRUDA gegeven in combinatie met enfortumab vedotine? En wordt het op dezelfde dag gegeven? Dan moet KEYTRUDA worden gegeven na enfortumab vedotine.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Beoordeling van PD-L1-status
Wanneer de PD-L1-status van een tumor wordt beoordeeld, is het belangrijk dat een goed gevalideerde en robuuste methodologie wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve bepalingen te minimaliseren.

Immuungemedieerde bijwerkingen
Immuungemedieerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn voorgekomen bij patiënten die pembrolizumab krijgen. De meeste immuungemedieerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Immuungemedieerde bijwerkingen zijn ook voorgekomen na de laatste dosis van pembrolizumab. Immuungemedieerde bijwerkingen die invloed hebben op meerdere lichaamssystemen kunnen gelijktijdig voorkomen.

Bij vermoede immuungemedieerde bijwerkingen moet gezorgd worden voor een adequate beoordeling ter bevestiging van de etiologie of andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroïden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroïden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op beperkte gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten bij wie de immuungemedieerde bijwerkingen niet met corticosteroïden onder controle konden worden gebracht, kan de toevoeging van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen.

Pembrolizumab mag worden herstart binnen 12 weken na de laatste dosis van KEYTRUDA als de bijwerking herstelt tot graad ≤ 1 en de corticosteroïddosis verlaagd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungemedieerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungemedieerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Bij patiënten met een bestaande auto-immuunziekte (*autoimmune disease* (AID)) suggereren gegevens uit observationele onderzoeken dat het risico op immuungemedieerde bijwerkingen na behandeling met immuun-'checkpoint'-remmers mogelijk verhoogd is vergeleken met het risico bij patiënten zonder bestaande AID. Bovendien kwamen opvlammingen van de onderliggende AID frequent voor, maar de meerderheid was licht en beheersbaar.

Immuungemedieerde pneumonitis
Pneumonitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten op tekenen en symptomen van pneumonitis worden gecontroleerd. Een vermoeden van pneumonitis moet worden bevestigd met radiologische beeldvorming en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten toegediend worden bij graad 2

voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en permanent gestopt worden bij graad 3, graad 4 of terugkerende graad 2 pneumonitis (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde colitis
Colitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van colitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten worden toegediend bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 of terugkerende graad 3 colitis (zie rubriek 4.2). Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie.

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

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

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

Langdurige hormoonsubstitutietherapie kan noodzakelijk zijn in geval van immuungemedieerde endocrinopathieën.

Bijnierinsufficiëntie (primair en secundair) is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen. Hypofysitis is ook gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie en hypofysitis (waaronder hypopituïtarisme) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden voor behandeling van bijnierinsufficiëntie en andere hormoonsubstitutie moeten toegediend worden zoals klinisch aangewezen, Pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden bij graad 2 bijnierinsufficiëntie of hypofysitis totdat het voorval met hormoonsubstitutie onder controle is. Pembrolizumab moet tijdelijk of permanent gestopt worden bij graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie of symptomatische hypofysitis. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden (zie rubriek 4.2). De hypofysefunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Bij patiënten die pembrolizumab kregen is diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes. Insuline moet worden toegediend voor diabetes type 1 en pembrolizumab moet worden onderbroken in geval van diabetes mellitus type 1 geassocieerd met graad 3 of hoger hyperglykemie of ketoacidose tot metabole controle is bereikt (zie rubriek 4.2).

Schildklieraandoeningen, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Hypothyreoïdie wordt vaker gemeld bij patiënten met HNSCC die eerder zijn bestraald. Patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling) en klinische tekenen en symptomen van schildklieraandoeningen. Hypothyreoïdie kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroïden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch onder controle worden gehouden. Pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden bij graad 3 of hoger totdat hyperthyreoïdie graad 1 of lager is bereikt. Schildklierfunctie en hormoonspiegels moeten gecontroleerd worden om de juiste hormoonsubstitutie te garanderen.

Na het zo nodig afbouwen van de corticosteroïden kan voortzetting van pembrolizumab worden overwogen voor patiënten met graad 3 of graad 4 endocrinopathieën die verbeterden naar graad 2 of lager en die, indien geïndiceerd, onder controle zijn met hormoonsubstitutie. Anders moet behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Immuungemedieerde bijwerkingen op de huid
Ernstige immuungemedieerde huidreacties zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermoedelijke ernstige huidreacties en overige oorzaken moeten worden uitgesloten. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken worden bij graad 3 huidreacties totdat deze hersteld zijn tot graad ≤ 1 of permanent gestopt worden bij graad 4 huidreacties en moeten corticosteroïden worden toegediend (zie rubriek 4.2).

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

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

Andere immuungemedieerde bijwerkingen
De volgende additionele klinisch significante, immuungemedieerde bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen: uveïtis, artritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie, sarcoïdose, encefalitis, myelitis, vasculitis, scleroserende cholangitis, gastritis, niet-infectieuze cystitis, hypoparathyreoïdie, pericarditis en myocarditis-myositis-myasthenia gravis-overlappingssyndroom (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Op basis van de ernst en type van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden bij voorvallen van graad 2 of 3 en moeten corticosteroïden toegediend worden.

Pembrolizumab mag worden herstart binnen 12 weken na de laatste dosis van KEYTRUDA als de bijwerking herstelt tot graad ≤ 1 en de corticosteroïddosis verlaagd is tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungemedieerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungemedieerde bijwerking.

Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij graad 3 of 4 myocarditis, encefalitis of het syndroom van Guillain-Barré (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Transplantaatgerelateerde bijwerkingen

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

Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Allogene HSCT na behandeling met pembrolizumab
Gevallen van 'graft versus host'-ziekte (GVHD) en hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) zijn waargenomen bij patiënten met cHL die een allogene HSCT ondergaan na voorafgaande blootstelling aan pembrolizumab. Totdat nadere gegevens beschikbaar komen, moeten de potentiële voordelen van HSCT en het mogelijk verhoogde risico op transplantaatgerelateerde complicaties per geval zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.8).

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

Infusiegerelateerde bijwerkingen
Bij patiënten die pembrolizumab kregen zijn ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen gemeld, waaronder overgevoeligheid en anafylaxie (zie rubriek 4.8). Staak de infusie bij graad 3 of 4 infusiereacties en stop permanent met pembrolizumab (zie rubriek 4.2). Patiënten met graad 1 of 2 infusiereacties kunnen pembrolizumab onder nauwlettend toezicht blijven krijgen; premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen.

Gebruik van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie
Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van 75 jaar en ouder na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's op individuele basis (zie rubriek 5.1).

Ziekte-specifieke voorzorgsmaatregelen

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

Gebruik van pembrolizumab bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met CPS ≥ 10
De uitgangswaarden en prognostische ziektekenmerken van de studiepopulatie van KEYNOTE-052 omvatten een deel van de patiënten die in aanmerking kwamen voor een carboplatinecombinatie bij wie het voordeel in een vergelijkende studie (KEYNOTE-361) is onderzocht. In KEYNOTE-361 werd een hoger aantal sterfgevallen waargenomen binnen 6 maanden na de start van de behandeling, gevolgd door een langetermijnoverlevingsvoordeel bij pembrolizumabmonotherapie vergeleken met chemotherapie (zie rubriek 5.1). Er konden geen specifieke factoren worden vastgesteld die het vroegtijdig overlijden kunnen verklaren. Artsen moeten rekening houden met het vertraagde effect van pembrolizumab vóór het starten van de behandeling bij patiënten met urotheelcarcinoom die in aanmerking komen voor combinatiechemotherapie met carboplatine. In KEYNOTE-052 werden ook patiënten geïncludeerd die in aanmerking kwamen voor monochemotherapie, voor wie geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar zijn. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid bij fragielere patiënten (bijv. ECOG-performancestatus 3) die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Bij ontbreken van deze gegevens moet pembrolizumab in deze populatie met voorzichtigheid gebruikt worden na het zorgvuldig overwegen van de potentiële baten-risicoverhouding op individuele basis.

Gebruik van pembrolizumab voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met NSCLC
Over het algemeen is de frequentie van bijwerkingen bij pembrolizumabcombinatietherapie hoger dan bij pembrolizumabmonotherapie of alleen chemotherapie, wat een afspiegeling is van de bijdrage van elk van deze componenten (zie rubriek 4.2 en 4.8). Er is geen directe vergelijking beschikbaar van pembrolizumab bij gebruik in combinatie met chemotherapie ten opzichte van pembrolizumabmonotherapie.

Artsen moeten rekening houden met de baten-risicoverhouding van de beschikbare behandelmogelijkheden (pembrolizumabmonotherapie of pembrolizumab in combinatie met chemotherapie) alvorens een behandeling te starten bij niet eerder behandelde patiënten met NSCLC met tumoren die PD-L1-expressie vertonen.

In KEYNOTE-042 werd een hoger aantal sterfgevallen waargenomen binnen 4 maanden na de start van de behandeling gevolgd door een langetermijnoverlevingsvoordeel bij pembrolizumabmonotherapie in vergelijking met chemotherapie (zie rubriek 5.1).

Gebruik van pembrolizumab voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met HNSCC
Over het algemeen is de frequentie van bijwerkingen bij pembrolizumabcombinatietherapie hoger dan bij pembrolizumabmonotherapie of alleen chemotherapie, wat een afspiegeling is van de bijdrage van elk van deze componenten (zie rubriek 4.8).

Artsen moeten rekening houden met de baten-risicoverhouding van de beschikbare behandelmogelijkheden (pembrolizumabmonotherapie of pembrolizumab in combinatie met chemotherapie) alvorens een behandeling te starten bij patiënten met HNSCC met tumoren die PD-L1-expressie vertonen (zie rubriek 5.1).

Gebruik van pembrolizumab voor behandeling van patiënten met gevorderd of terugkerend MSI-H- of dMMR-endometriumcarcinoom
Er is geen directe vergelijking beschikbaar van pembrolizumab in combinatie met lenvatinib met pembrolizumabmonotherapie. Artsen moeten rekening houden met de baten-risicoverhouding van de beschikbare behandelmogelijkheden (pembrolizumabmonotherapie of pembrolizumab in combinatie met lenvatinib) voordat een behandeling bij patiënten met gevorderd of terugkerend MSI-H- of dMMR-endometriumcarcinoom wordt gestart.

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

Gebruik van pembrolizumab in combinatie met axitinib voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met RCC
Wanneer pembrolizumab wordt gegeven met axitinib, zijn hogere frequenties dan verwacht gemeld van ALAT- en ASAT-stijgingen van graad 3 en 4 bij patiënten met gevorderd RCC (zie rubriek 4.8). Leverenzymen dienen gecontroleerd te worden vóór het starten van de behandeling en periodiek gedurende de behandeling. Frequentere controle van leverenzymen dan bij gebruik van de geneesmiddelen als monotherapie kan worden overwogen. De medische behandelrichtlijnen voor beide geneesmiddelen dienen te worden gevolgd (zie rubriek 4.2 en raadpleeg de SPC van axitinib).

Gebruik van pembrolizumab voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met MSI-H/dMMR CRC
In KEYNOTE-177 was de hazardratio op een voorval met betrekking tot totale overleving groter voor pembrolizumab vergeleken met chemotherapie tijdens de eerste 4 behandelmaanden, gevolgd door een langetermijnoverlevingsvoordeel voor pembrolizumab (zie rubriek 5.1).

Gebruik van pembrolizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met CCA
Cholangitis en galweginfecties komen regelmatig voor bij patiënten met CCA. In KEYNOTE-966 kwam cholangitis voor in beide behandelingsgroepen (11,2 % [n=59] van de deelnemers in de arm met pembrolizumab plus chemotherapie en 10,3 % [n=55] van de deelnemers in de arm met placebo plus chemotherapie). In KEYNOTE-966 hadden patiënten met galwegstents en -drains (n=74) een verhoogd risico op cholangitis en galweginfecties (39,4 % [n=13] van de deelnemers in de arm met pembrolizumab plus chemotherapie versus 29,3 % [n=12] van de deelnemers in de arm met placebo plus chemotherapie). Controleer patiënten met CCA (vooral degenen met galwegstents) vóór aanvang van de behandeling en regelmatig daarna nauwlettend op de ontwikkeling van cholangitis of galweginfecties.

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken
Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: actieve CZS-metastasen, ECOG-PS ≥ 2 (behalve voor urotheelcarcinoom en RCC), hiv-infectie, hepatitis B- of hepatitis C-infectie (behalve voor CCA), actieve systemische auto-immuunziekte, interstitiële longziekte, eerdere pneumonitis waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden nodig is geweest, een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam, patiënten op een immunosuppressieve therapie en met een voorgeschiedenis van ernstige immuungemedieerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit die meer dan 12 weken corticosteroïdbehandeling vereiste (meer dan 10 mg/dag prednison of equivalent). Patiënten met actieve infecties werden uitgesloten van klinische onderzoeken en moesten hun infectie laten behandelen voordat zij pembrolizumab kregen. Patiënten die tijdens de behandeling met pembrolizumab actieve infecties kregen, werden behandeld met gepaste medische therapie. Patiënten met klinisch significante nier- (creatinine > 1,5 maal ULN) of lever- (bilirubine > 1,5 maal ULN, ALAT, ASAT > 2,5 maal ULN in de afwezigheid van levermetastasen) afwijkingen bij baseline werden uitgesloten van klinische onderzoeken, waardoor er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met ernstige nier- en matig ernstige tot ernstige leverafwijkingen.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van KEYTRUDA bij patiënten met oculair melanoom (zie rubriek 5.1).

Na een zorgvuldige afweging van het mogelijk hogere risico mag pembrolizumab bij deze patiënten worden gebruikt met de juiste medische behandeling.

Hulpstoffen met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 per ml concentraat. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van pembrolizumab moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van pembrolizumab. Systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten met pembrolizumab om immuungemedieerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4). Corticosteroïden kunnen ook als premedicatie worden gebruikt, indien pembrolizumab wordt gebruikt in combinatie met chemotherapie, als anti-emetische profylaxe en/of om chemotherapiegerelateerde bijwerkingen te verlichten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met pembrolizumab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis pembrolizumab.

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van pembrolizumab bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoek bij dieren is niet uitgevoerd met pembrolizumab. Het is echter gebleken dat blokkade van PD-L1-signalering in zwangerschapsmodellen bij muizen de verdraagbaarheid voor de foetus verstoort en leidt tot een toename van verlies van de foetus (zie rubriek 5.3). Deze resultaten duiden op een mogelijk risico, gebaseerd op het werkingsmechanisme, dat toediening van pembrolizumab tijdens de zwangerschap schade zou kunnen toebrengen aan de foetus, waaronder verhoogde percentages abortus of doodgeboorte. Van humaan immunoglobuline G4 (IgG4) is bekend dat het de placentabarrière passeert; daarom kan pembrolizumab, een IgG4, worden overgedragen van de moeder op de zich ontwikkelende foetus. Pembrolizumab mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pembrolizumab vereist.

Borstvoeding
Het is niet bekend of pembrolizumab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat het bekend is dat antilichamen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pembrolizumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met pembrolizumab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van pembrolizumab op de vruchtbaarheid. Er waren geen noemenswaardige effecten in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij apen op basis van toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses na 1 maand en 6 maanden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pembrolizumab heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten zijn duizeligheid en vermoeidheid gemeld na toediening van pembrolizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungemedieerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder). De frequenties die hieronder en in tabel 2 zijn opgenomen zijn gebaseerd op alle gemelde bijwerkingen, ongeacht de beoordeling van het oorzakelijk verband door de onderzoeker.

Pembrolizumab als monotherapie (zie rubriek 4.2)
De veiligheid van pembrolizumab als monotherapie is onderzocht in klinische studies bij 7631 patiënten met verschillende tumortypes en in vier verschillende doseringen (2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken, 200 mg elke 3 weken, of 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 of 3 weken). Bij deze patiëntenpopulatie was de mediane observatietijd 8,5 maanden (variërend van 1 dag tot 39 maanden) en waren de meest frequente bijwerkingen met pembrolizumab vermoeidheid (31 %), diarree (22 %) en misselijkheid (20 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen voor monotherapie had een ernst van graad 1 of 2. De ernstigste bijwerkingen waren immuungemedieerde bijwerkingen en ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Voor pembrolizumab als monotherapie in de adjuvante setting was de incidentie van immuungemedieerde bijwerkingen 37 % voor alle graden en 9 % voor graad 3-5. In de gemetastaseerde setting was de incidentie 25 % voor alle graden en 6 % voor graad 3-5. Er werden geen nieuwe immuungemedieerde bijwerkingen vastgesteld in de adjuvante setting.

Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, radiotherapie (RT) of chemoradiotherapie (CRT) (zie rubriek 4.2)
Als pembrolizumab in combinatie wordt toegediend, raadpleeg dan de SPC van de afzonderlijke bestanddelen van de combinatietherapie voordat de behandeling wordt gestart.

De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, RT of CRT is onderzocht in klinische studies bij 7015 patiënten met verschillende tumortypes die elke 3 weken pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht, of elke 6 weken pembrolizumab 400 mg kregen. Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest frequente bijwerkingen anemie (51 %), misselijkheid (50 %), vermoeidheid (36 %), diarree (35 %), obstipatie (32 %), braken (27 %), en verminderde eetlust (26 %). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 bij patiënten met NSCLC was 69 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 61 % voor alleen chemotherapie, bij patiënten met HNSCC 80 % voor pembrolizumabcombinatietherapie (chemotherapie of RT met of zonder chemotherapie) en 79 % voor chemotherapie met cetuximab of RT met of zonder chemotherapie, bij patiënten met oesofaguscarcinoom 86 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 83 % voor alleen chemotherapie, bij patiënten met TNBC 80 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 77 % voor alleen chemotherapie, bij patiënten met cervixcarcinoom 77 % voor pembrolizumabcombinatietherapie (chemotherapie met of zonder bevacizumab of in combinatie met CRT) en 71 % voor chemotherapie met of zonder bevacizumab of alleen CRT, bij patiënten met maagkanker 74 % voor pembrolizumabcombinatietherapie (chemotherapie met of zonder trastuzumab) en 68 % voor chemotherapie met of zonder trastuzumab, bij patiënten met galwegcarcinoom was dit 85 % voor de pembrolizumabcombinatietherapie en 84 % voor alleen chemotherapie, bij patiënten met EC was dit 59 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 46 % voor alleen chemotherapie, bij patiënten met maligne pleuraal mesothelioom was dit 44 % voor pembrolizumabcombinatietherapie en 30 % voor alleen chemotherapie en bij patiënten met eierstokkanker was dit 83 % voor pembrolizumab als combinatietherapie (chemotherapie met of zonder bevacizumab) en 71 % voor chemotherapie met of zonder bevacizumab.

Pembrolizumab in combinatie met een tyrosinekinaseremmer (TKI) (zie rubriek 4.2)
Als pembrolizumab wordt toegediend in combinatie met axitinib of lenvatinib, raadpleeg dan de SPC van axitinib of lenvatinib voordat de behandeling wordt gestart. Raadpleeg de SPC van Kisplyx voor aanvullende veiligheidsinformatie over lenvatinib en gevorderd RCC. Raadpleeg de SPC van Lenvima voor gevorderd EC. Zie ook rubriek 4.4 voor aanvullende veiligheidsinformatie over axitinib en verhoogde leverenzymen.

De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met axitinib of lenvatinib bij gevorderd RCC, en in combinatie met lenvatinib bij gevorderd EC is in klinische onderzoeken geëvalueerd bij in totaal 1456 patiënten met gevorderd RCC of gevorderd EC die iedere 3 weken 200 mg pembrolizumab kregen met ofwel 5 mg axitinib tweemaal daags ofwel 20 mg lenvatinib eenmaal daags. Bij deze patiëntenpopulaties waren de meest voorkomende bijwerkingen diarree (58 %), hypertensie (54 %), hypothyreoïdie (46 %), vermoeidheid (41 %), verminderde eetlust (40 %), misselijkheid (40 %), artralgie (30 %), braken (28 %), gewichtsverlies (28 %), dysfonie (28 %), buikpijn (28 %), proteïnurie (27 %), palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom (26 %), huiduitslag (26 %), stomatitis (25 %), obstipatie (25 %), skeletspierstelselpijn (23 %), hoofdpijn (23 %) en hoesten (21 %). Van de graad 3 tot 5 bijwerkingen bij patiënten met RCC werd 80 % in verband gebracht met pembrolizumab in combinatie met axitinib of lenvatinib en 71 % met alleen sunitinib. Bij patiënten met EC werd van de graad 3 tot 5 bijwerkingen 89 % in verband gebracht met pembrolizumab in combinatie met lenvatinib en 73 % met alleen chemotherapie.

Tabel met bijwerkingen
De bijwerkingen waargenomen in klinische studies van pembrolizumabmonotherapie of in combinatie met chemotherapie, RT of CRT of andere geneesmiddelen tegen tumoren of gemeld bij gebruik van pembrolizumab na het in de handel brengen worden weergegeven in tabel 2. Deze bijwerkingen worden naar systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze optreden bij pembrolizumab of de individuele bestanddelen van een combinatietherapie, kunnen optreden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen in combinatie, ook als deze bijwerkingen niet zijn gemeld in klinische onderzoeken met deze combinatie.
Raadpleeg de SPC van de individuele bestanddelen van de combinatietherapie voor aanvullende veiligheidsinformatie wanneer pembrolizumab in combinatie wordt toegediend.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met pembrolizumab†

MedDRA SOC en frequentie	Monotherapie	In combinatie met chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie	In combinatie met axitinib of lenvatinib
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Zeer vaak			urineweginfectie
Vaak	pneumonie	pneumonie	pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	anemie	anemie, neutropenie, trombocytopenie	anemie
Vaak	trombocytopenie, neutropenie, lymfopenie	febriele neutropenie, leukopenie, lymfopenie	neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie
Soms	leukopenie, immunotrombocytopenie, eosinofilie	hemolytische anemie*, eosinofilie	eosinofilie
Zelden	hemolytische anemie*, hemofagocytaire lymfohistiocytose, zuivere rode bloedcelaplasie	immunotrombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			
Vaak	infusiegerelateerde reactie*	infusiegerelateerde reactie*	infusiegerelateerde reactie*
Soms	sarcoïdose*		
Zelden		sarcoïdose	
Niet bekend	afstoting van een orgaantransplantaat		
Endocriene aandoeningen			
Zeer vaak	hypothyreoïdie*	hypothyreoïdie*	hypothyreoïdie
Vaak	hyperthyreoïdie	bijnierinsufficiëntie*, hyperthyreoïdie*, thyreoïditis*	bijnierinsufficiëntie*, hyperthyreoïdie, thyreoïditis*
Soms	bijnierinsufficiëntie*, hypofysitis*, thyreoïditis*	hypofysitis*	hypofysitis*
Zelden	hypoparathyreoïdie	hypoparathyreoïdie	hypoparathyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	verminderde eetlust	hypokaliëmie, verminderde eetlust	verminderde eetlust
Vaak	hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie	hyponatriëmie, hypocalciëmie	hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie
Soms	diabetes mellitus type 1*	diabetes mellitus type 1*	diabetes mellitus type 1*
Psychische stoornissen			
Zeer vaak		insomnia	
Vaak	insomnia		insomnia
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	hoofdpijn	perifere neuropathie, hoofdpijn	hoofdpijn, dysgeusie
Vaak	duizeligheid, perifere neuropathie, lethargie, dysgeusie	duizeligheid, dysgeusie	duizeligheid, perifere neuropathie, lethargie
Soms	myasthenisch syndroom*¶, epilepsie	encefalitis*, lethargie	myasthenisch syndroom*¶, encefalitis*
Zelden	syndroom van Guillain-Barré*, encefalitis*, myelitis*, neuritis optica, meningitis (aseptisch)*	myasthenisch syndroom*¶, syndroom van Guillain-Barré*, myelitis, neuritis optica, epilepsie, meningitis (aseptisch)	neuritis optica
Oogaandoeningen			
Vaak	droog oog	droog oog	droog oog
Soms	uveïtis*	uveïtis*	uveïtis*
Zelden	syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada		syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada
Hartaandoeningen			
Vaak	hartaritmie‡ (waaronder atriale fibrillatie)	hartaritmie‡ (waaronder atriale fibrillatie)	hartaritmie‡ (waaronder atriale fibrillatie)
Soms	myocarditis¶, pericarditis*, pericardeffusie	myocarditis*¶, pericarditis*, pericardeffusie	myocarditis¶, pericardeffusie

Bloedvataandoeningen			
Zeer vaak			hypertensie
Vaak	hypertensie	hypertensie	
Soms		vasculitis*	vasculitis*
Zelden	vasculitis*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak	dyspneu, hoest	dyspneu, hoest	dyspneu, hoest
Vaak	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
Maag-darmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	diarree, buikpijn*, misselijkheid, braken, obstipatie	diarree, misselijkheid, braken, buikpijn*, obstipatie	diarree, buikpijn*, misselijkheid, braken, obstipatie
Vaak	colitis*, droge mond	colitis*, gastritis*, droge mond	colitis*, pancreatitis*, gastritis*, droge mond
Soms	pancreatitis*, gastritis*, maag-darmstelsel-ulceratie*	pancreatitis*, maag-darmstelsel-ulceratie*	maag-darmstelsel-ulceratie*
Zelden	pancreatische exocriene insufficiëntie, dunnedarmperforatie, coeliakie	pancreatische exocriene insufficiëntie, dunnedarmperforatie, coeliakie	dunnedarmperforatie
Niet bekend			pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie
Lever- en galaandoeningen			
Vaak	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Zelden	scleroserende cholangitis	scleroserende cholangitis*	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	pruritus*, huiduitslag*	alopecia, pruritus*, huiduitslag*	huiduitslag*, pruritus*
Vaak	ernstige huidreacties*, erytheem, dermatitis, droge huid, vitiligo*, eczeem, alopecia, acneïforme dermatitis	ernstige huidreacties*, dermatitis, erytheem, droge huid, acneïforme dermatitis, eczeem	ernstige huidreacties*, dermatitis, droge huid, erytheem, acneïforme dermatitis, alopecia
Soms	psoriasis, lichenoïde keratose*, papels, haarkleurveranderingen	psoriasis, lichenoïde keratose*, vitiligo*, papels	eczeem, lichenoïde keratose*, psoriasis, vitiligo*, papels, haarkleurveranderingen
Zelden	Stevens-Johnsonsyndroom, erythema nodosum, toxische epidermale necrolyse	Stevens-Johnsonsyndroom, erythema nodosum, haarkleurveranderingen	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn*, artralgie	artralgie, skeletspierstelselpijn*	artralgie, skeletspierstelselpijn*, myositis*¶, pijn in extremiteit
Vaak	myositis*¶, pijn in extremiteit, artritis*	myositis*¶, pijn in extremiteit, artritis*	artritis*
Soms	tenosynovitis*	tenosynovitis*	tenosynovitis*
Zelden	syndroom van Sjögren	syndroom van Sjögren	syndroom van Sjögren
Nier- en urinewegaandoeningen			
Vaak		acuut nierletsel	nefritis*
Soms	nefritis*	nefritis*, niet-infectieuze cystitis	
Zelden	niet-infectieuze cystitis		niet-infectieuze cystitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	vermoeidheid, asthenie, oedeem*, pyrexie	vermoeidheid, asthenie, pyrexie, oedeem*	vermoeidheid, asthenie, oedeem*, pyrexie
Vaak	influenza-achtige ziekte, rillingen	influenza-achtige ziekte, rillingen	influenza-achtige ziekte, rillingen
Onderzoeken			
Zeer vaak		verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase	verhoogd lipase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedcreatinine
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, hypercalciëmie, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedcreatinine	verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedcreatinine, hypercalciëmie	verhoogd amylase, verhoogd bloedbilirubine, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, hypercalciëmie
Soms	verhoogd amylase	verhoogd amylase	

†De frequenties van bijwerkingen in tabel 2 zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan pembrolizumab alleen, maar kunnen ook gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte of aan andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden.
‡Gebaseerd op een standaardquery, waaronder bradyaritmieën en tachyaritmieën.
¶ Myocarditis, myositis en myasthenia gravis kunnen gelijktijdig optreden (als myocarditis-myositis-myasthenia gravis-overlappingssyndroom).
*De volgende termen zijn een groep van verwante voorvallen die een medische aandoening beschrijven in plaats van één enkele gebeurtenis:

- hemolytische anemie (auto-immune hemolytische anemie en Coombs-negatieve hemolytische anemie)
- infusiegerelateerde reactie (geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, overgevoeligheid, infusiegerelateerde overgevoeligheidsreactie, cytokinevrijgavesyndroom en serumziekte)
- sarcoïdose (huidsarcoïdose en longsarcoïdose)
- hypothyreoïdie (myxoedeem, immuungemedieerde hypothyreoïdie en auto-immuunhypothyreoïdie)
- bijnierinsufficiëntie (ziekte van Addison, acute bijnierschorsinsufficiëntie, secundaire bijnierschorsinsufficiëntie en primaire bijnierinsufficiëntie)
- thyreoïditis (auto-immuun thyreoïditis, pijnloze thyreoïditis, schildklieraandoening, acute thyreoïditis en immuungemedieerde thyreoïditis)
- hyperthyreoïdie (ziekte van Graves)
- hypofysitis (hypopituïtarisme en lymfatische hypofysitis)
- diabetes mellitus type 1 (diabetische ketoacidose)
- myasthenisch syndroom (myasthenia gravis, inclusief verergering)
- encefalitis (auto-immuunencefalitis en niet-infectieuze encefalitis)
- syndroom van Guillain-Barré (axonale neuropathie en demyeliniserende polyneuropathie)
- myelitis (waaronder myelitis transversa)
- meningitis aseptisch (meningitis en meningitis niet-infectieus)
- uveïtis (chorioretinitis, iritis en iridocyclitis)
- myocarditis (auto-immuunmyocarditis en immuungemedieerde myocarditis)
- pericarditis (auto-immune pericarditis, pleuropericarditis en myopericarditis)
- vasculitis (centraal zenuwstelsel vasculitis, aortitis en reuscel-arteriitis)
- pneumonitis (interstitiële longziekte, organiserende pneumonie, immuungemedieerde pneumonitis, immuungemedieerde longziekte en auto-immuunlongziekte)
- buikpijn (abdominaal ongemak, bovenbuikpijn en buikpijn onderin de buik)
- colitis (microscopische colitis, enterocolitis, enterocolitis hemorragica, auto-immuuncolitis en immuungemedieerde enterocolitis)
- gastritis (erosieve gastritis, hemorragische gastritis en imuungemedieerde gastritis)
- pancreatitis (auto-immuunpancreatitis, acute pancreatitis en immuungemedieerde pancreatitis)
- maag-darmstelselulceratie (maagulcus en duodenumulcus)
- hepatitis (auto-immuunhepatitis, immuungemedieerde hepatitis, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel en acute hepatitis)
- scleroserende cholangitis (immuungemedieerde cholangitis)
- pruritus (urticaria, urticaria papels en genitale pruritus)
- huiduitslag (erythemateuze rash, rash folliculair, vlekkerige rash, rash maculo-papulair, papulaire, pruritische en vesiculaire rash en genitale uitslag)
- ernstige huidreacties (exfoliatieve uitslag, pemfigus, en graad ≥ 3 van het volgende: cutane vasculitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, lichen planus, orale lichen planus, pemfigoïd, pruritus, genitale pruritus, huiduitslag, rash erythemateus, rash maculo-papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, huidnecrose en toxische huideruptie)
- vitiligo (huidpigmentvermindering, huidhypopigmentatie en hypopigmentatie van het ooglid)
- lichenoïde keratose (lichen planus en lichen sclerosus)
- musculoskeletale pijn (musculoskeletaal ongemak, rugpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn en torticollis)
- myositis (myalgie, myopathie, necrotiserende myositis, polymyalgia rheumatica en rabdomyolyse)
- artritis (gewrichtszwelling, polyartritis, vochtophoping in gewricht, auto-immune artritis en immuungemedieerde artritis)
- tenosynovitis (tendinitis, synovitis en peespijn)
- nefritis (auto-immuunnefritis, immuungemedieerde nefritis, tubulo-interstitiële nefritis, nierfalen, acuut nierfalen of acute nierschade met tekenen van nefritis, nefrotisch syndroom, glomerulonefritis, glomerulonefritis membraneus en acute glomerulonefritis)
- oedeem (perifeer oedeem, gegeneraliseerd oedeem, vochtophoping, vochtretentie, ooglidoedeem, lipoedeem, gezichtsoedeem, gelokaliseerd oedeem en periorbitaal oedeem)

Pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotine (zie rubriek 4.2)
Wanneer pembrolizumab wordt gegeven in combinatie met enfortumab vedotine, raadpleeg dan de SPC van enfortumab vedotine voor de start van de behandeling.

De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotine is onderzocht bij 564 patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Zij kregen 200 mg pembrolizumab op dag 1 en 1,25 mg/kg enfortumab vedotine op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen.
In het algemeen werd gezien dat de incidentie van bijwerkingen voor pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotine hoger was dan voor pembrolizumabmonotherapie. Dit weerspiegelt de bijdrage van enfortumab vedotine en de langere behandelingsduur van de combinatietherapie.
Bijwerkingen waren over het algemeen vergelijkbaar met die patiënten die pembrolizumab of enfortumab vedotine als monotherapie kregen. De incidentie van rash maculo-papulair was 36 % voor alle graden (10 % graad 3-4). Dit is hoger dan bij pembrolizumabmonotherapie.
Over het algemeen waren de frequenties van bijwerkingen hoger bij patiënten ≥ 65 jaar dan bij < 65 jaar, vooral voor ernstige bijwerkingen (respectievelijk 56,3 % en 35,3 %) en bijwerkingen van ≥ graad 3 (respectievelijk 80,3 % en 64,2 %). Dit was vergelijkbaar met waarnemingen in de chemotherapie controle-arm.

De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin is geëvalueerd bij 167 patiënten met MIBC die als neoadjuvante behandeling 200 mg pembrolizumab op dag 1 en 1,25 mg/kg enfortumab vedotin op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen kregen, dat daarna werd voortgezet als adjuvante behandeling na radicale cystectomie. In het algemeen werd gezien dat de incidentie van bijwerkingen van pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin hoger was dan bij pembrolizumab als monotherapie. Dit weerspiegelt de bijdrage van enfortumab vedotin. De bijwerkingen waren over het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die optraden bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die werden behandeld met pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin.

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

Immuungemedieerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungemedieerde pneumonitis
Pneumonitis kwam voor bij 324 (4,2 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen, respectievelijk bij 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) en 9 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van pneumonitis was 3,9 maanden (variërend van 2 dagen tot 27,2 maanden). De mediane duur was 2,0 maanden (variërend van 1 dag tot 51,0+ maanden). Pneumonitis kwam vaker voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van bestraling van de borstkas (8,1 %) dan bij patiënten die geen bestraling van de borstkas hadden gehad (3,9 %). Pneumonitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 131 (1,7 %) patiënten. De pneumonitis verdween bij 196 patiënten, 6 met restverschijnselen.

Pneumonitis kwam voor bij 230 patiënten met NSCLC (6,1 %), waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen bij respectievelijk 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) en 10 (0,3 %) patiënten. Pneumonitis kwam voor bij 8,9 % van de patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een voorgeschiedenis van bestraling van de borstkas. De incidentie van pneumonitis (alle graden) varieerde van 5,2 % tot 10,8 % bij patiënten met cHL in respectievelijk KEYNOTE-087 (n=210) en KEYNOTE-204 (n=148).

Immuungemedieerde colitis
Colitis kwam voor bij 158 (2,1 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) en 6 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van colitis was 4,3 maanden (variërend van 2 dagen tot 24,3 maanden). De mediane duur was 1,1 maand (variërend van 1 dag tot 45,2 maanden). Colitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 48 (0,6 %) patiënten. De colitis verdween bij 132 patiënten, 2 met restverschijnselen. Bij patiënten met CRC die behandeld werden met pembrolizumabmonotherapie (n=153) was de incidentie van colitis 6,5 % (alle graden) met 2,0 % graad 3 en 1,3 % graad 4.

Immuungemedieerde hepatitis
Hepatitis kwam voor bij 80 (1,0 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) en 8 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hepatitis was 3,5 maanden (variërend van 8 dagen tot 26,3 maanden). De mediane duur was 1,3 maanden (variërend van 1 dag tot 29,0+ maanden). Hepatitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 37 (0,5 %) patiënten. De hepatitis verdween bij 60 patiënten.

Immuungemedieerde nefritis
Nefritis kwam voor bij 37 (0,5 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3- of 4-gevallen, respectievelijk bij 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) en 2 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab als monotherapie kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van nefritis was 4,2 maanden (variërend van 12 dagen tot 21,4 maanden). De mediane duur was 3,3 maanden (variërend van 6 dagen tot 28,2+ maanden). Nefritis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 17 (0,2 %) patiënten. De nefritis verdween bij 25 patiënten, 5 met restverschijnselen. Bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die behandeld werden met pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie (n=488) was de incidentie van nefritis 1,4 % (alle graden) met 0,8 % graad 3 en 0,4 % graad 4.

Immuungemedieerde endocrinopathieën
Bijnierinsufficiëntie kwam voor bij 74 (1,0 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) en 4 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van bijnierinsufficiëntie was 5,4 maanden (variërend van 1 dag tot 23,7 maanden). De mediane duur werd niet bereikt (variërend van 3 dagen tot 40,1+ maanden). Bijnierinsufficiëntie leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 13 (0,2 %) patiënten. Bijnierinsufficiëntie verdween bij 28 patiënten, 11 met restverschijnselen.

Hypofysitis kwam voor bij 52 (0,7 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, of 4-gevallen, respectievelijk bij 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) en 1 (< 0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypofysitis was 5,9 maanden (variërend van 1 dag tot 17,7 maanden). De mediane duur was 3,6 maanden (variërend van 3 dagen tot 48,1+ maanden). Hypofysitis leidde tot stopzetting van pembrolizumab bij 14 (0,2 %) patiënten. De hypofysitis verdween bij 23 patiënten, 8 met restverschijnselen.

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 394 (5,2 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen, respectievelijk bij 108 (1,4 %) en 9 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hyperthyreoïdie was 1,4 maanden (variërend van 1 dag tot 23,2 maanden). De mediane duur was 1,6 maanden (variërend van 4 dagen tot 43,1+ maanden). Hyperthyreoïdie leidde tot stopzetten van pembrolizumab bij 4 (0,1 %) patiënten. De hyperthyreoïdie verdween bij 326 (82,7 %) patiënten, 11 met restverschijnselen. Bij patiënten met melanoom, NSCLC en RCC die werden behandeld met pembrolizumab als monotherapie in de adjuvante setting (n=2060), was de incidentie van hyperthyreoïdie 11,0 %. De meerderheid hiervan was van graad 1 of 2.

Hypothyreoïdie kwam voor bij 939 (12,3 %) patiënten, waaronder graad 2- of 3-gevallen bij respectievelijk 687 (9,0 %) en 8 (0,1 %) patiënten die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van hypothyreoïdie was 3,4 maanden (variërend van 1 dag tot 25,9 maanden). De mediane duur werd niet bereikt (variërend van 2 dagen tot 63,0+ maanden). Hypothyreoïdie leidde tot stopzetten van pembrolizumab bij 6 (0,1 %) patiënten. De hypothyreoïdie verdween bij 216 (23,0 %) patiënten, 16 met restverschijnselen. Bij patiënten met cHL (n=389) was de incidentie van hypothyreoïdie 17 %, die allemaal graad 1 of 2 waren. Bij patiënten met terugkerende of gemetastaseerde HNSCC die behandeld werden met pembrolizumabmonotherapie (n=909) was de incidentie van hypothyreoïdie 16,1 % (alle gradaties) met 0,3 % met graad 3. Bij patiënten met terugkerende of gemetastaseerde HNSCC behandeld met pembrolizumab in combinatie met platinum- en 5-FU-chemotherapie (n=276) was de incidentie van hypothyreoïdie 15,2 %, waarvan alle van graad 1 of 2. Bij patiënten met resectabel lokaal gevorderd HNSCC die als neoadjuvante behandeling pembrolizumab kregen en adjuvant werden behandeld met pembrolizumab in combinatie met radiotherapie met of zonder gelijktijdige cisplatine (n=361), was de incidentie van hypothyreoïdie 24,7 %, waarvan alle van graad 1 of 2. Bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab in combinatie met axitinib of lenvatinib (n=1456), was de incidentie van hypothyreoïdie 46,2 % (alle graden) waarvan 0,8 % met graad 3 of 4. Bij patiënten met melanoom, NSCLC en RCC die werden behandeld met pembrolizumab als monotherapie in de adjuvante setting (n=2060), was de incidentie van hypothyreoïdie 18,5 %. De meerderheid hiervan was van graad 1 of 2.

Immuungemedieerde bijwerkingen op de huid
Ernstige immuungemedieerde huidreacties kwamen voor bij 130 (1,7 %) patiënten, waaronder graad 2-, 3-, 4- of 5-gevallen bij respectievelijk 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) en 1 (< 0,1 %) patiënt(en) die pembrolizumab kregen. De mediane tijd tot het ontstaan van ernstige huidreacties was 2,8 maanden (variërend van 2 dagen tot 25,5 maanden). De mediane duur was 1,9 maanden (variërend van 1 dag tot 47,1+ maanden). Ernstige huidreacties hebben tot stopzetting van pembrolizumab geleid bij 18 (0,2 %) patiënten. Ernstige huidreacties verdwenen bij 95 patiënten, 2 met restverschijnselen.

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

Complicaties van allogene HSCT bij cHL
Van de 14 patiënten in KEYNOTE-013 die na behandeling met pembrolizumab allogene HSCT ondergingen, ontwikkelden 6 patiënten acute GVHD en ontwikkelde 1 patiënt chronische GVHD, waarvan geen enkel geval met fatale afloop. Twee patiënten ontwikkelden hepatische VOD, waaronder één geval met fatale afloop. Eén patiënt ontwikkelde het engraftmentsyndroom na allogene HSCT.

Van de 32 patiënten in KEYNOTE-087 die na behandeling met pembrolizumab allogene HSCT ondergingen, ontwikkelden 16 patiënten acute GVHD en 7 patiënten chronische GVHD, waarvan twee gevallen met fatale afloop. Geen van de patiënten ontwikkelde hepatische VOD of het engraftmentsyndroom na allogene HSCT.

Van de 14 patiënten in KEYNOTE-204 die na behandeling met pembrolizumab allogene HSCT ondergingen, ontwikkelden 8 patiënten acute GVHD en 3 patiënten chronische GVHD, waarvan geen enkel geval met fatale afloop. Geen van de patiënten ontwikkelde hepatische VOD. Eén patiënt ontwikkelde het engraftmentsyndroom na allogene HSCT.

Verhoogde leverenzymen wanneer pembrolizumab gecombineerd wordt met axitinib bij RCC
In een klinisch onderzoek onder niet eerder behandelde patiënten met RCC die pembrolizumab in combinatie met axitinib kregen, werd een hogere incidentie dan verwacht waargenomen van graad 3 en 4 ALAT verhoogd (20 %) en ASAT verhoogd (13 %). De mediane tijd tot het ontstaan van verhoogde ALAT was 2,3 maanden (variërend van 7 dagen tot 19,8 maanden). Van de patiënten met ALAT ≥ 3 maal ULN (graad 2-4, n=116) keerde bij 94 % de ALAT terug tot graad 0-1. 59 % van de patiënten met verhoogde ALAT kreeg systemische corticosteroïden. Van de patiënten die herstelden, werden er 92 (84 %) onderworpen aan een *rechallenge* met pembrolizumab- (3 %) of axitinibmonotherapie (31 %) of met beide (50 %). Van deze patiënten had 55 % geen recidief van ALAT > 3 maal ULN, en van deze patiënten met recidief van ALAT > 3 maal ULN, herstelden allen. Er waren geen graad 5 hepatische voorvallen.

Laboratoriumafwijkingen
Bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab als monotherapie was het percentage met een verschuiving vanaf aanvang naar een graad 3- of 4-laboratoriumafwijking als volgt: 9,9 % met een verlaagd aantal lymfocyten, 7,3 % met verlaagd natrium, 5,7 % met verlaagde hemoglobine, 4,6 % met verhoogde glucose, 4,5 % met verlaagd fosfaat, 3,1 % met verhoogde ALAT, 2,9 % met verhoogde ASAT, 2,6 % met verhoogde alkalische fosfatase, 2,2 % met verlaagd kalium, 2,1 % met een verlaagd aantal neutrofielen, 1,7 % met verhoogde bilirubine, 1,7 % met een verlaagd aantal trombocyten, 1,7 % met verhoogd kalium, 1,6 % met verhoogd calcium, 1,4 % met verlaagde albumine, 1,3 % met verlaagd calcium, 1,2 % met verhoogde creatinine, 0,8 % met een verlaagd aantal leukocyten, 0,8 % met verhoogd magnesium, 0,6 % met verlaagde glucose, 0,2 % met verlaagd magnesium en 0,2 % met verhoogd natrium.

Bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, RT of CRT was het percentage met een verschuiving vanaf aanvang naar een graad 3- of 4-laboratoriumafwijking als volgt: 36,4 % met een verlaagd aantal neutrofielen, 31,7 % met een verlaagd aantal lymfocyten, 23,7 % met een verlaagd aantal leukocyten, 20,2 % met verlaagde hemoglobine, 11,4 % met een verlaagd aantal trombocyten, 9,5 % met verlaagd natrium, 7,8 % met verlaagd kalium, 7,2 % met verlaagd fosfaat, 5,5 % met verhoogde glucose, 5,3 % met verhoogde ALAT, 4,7 % met verhoogde ASAT, 3,4 % met verlaagd calcium, 3,1 % met verhoogde creatinine, 3,0 % met verhoogde bilirubine, 3,0 % met verhoogd kalium, 2,4 % met verlaagde albumine, 2,3 % met verhoogde alkalische fosfatase, 1,6 % met verhoogd calcium, 0,9 % met verlaagde glucose, 0,4 % met verhoogd natrium en 0,2 %

met verhoogde hemoglobine.

Bij patiënten die werden behandeld met pembrolizumab in combinatie met axitinib of lenvatinib was het percentage patiënten met een verschuiving vanaf aanvang naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking als volgt: 23,0 % met verhoogd lipase (niet gemeten bij patiënten behandeld met pembrolizumab en axitinib), 12,3 % met een verlaagd aantal lymfocyten, 11,4 % met verlaagd natrium, 11,2 % met verhoogde amylase, 11,2 % met verhoogde triglyceriden, 10,4 % met verhoogde ALAT, 8,9 % met verhoogde ASAT, 7,8 % met verhoogde glucose, 6,8 % met verlaagd fosfaat, 6,1 % met verlaagd kalium, 5,1 % met verhoogd kalium, 4,5 % met verhoogd cholesterol, 4,4 % met verhoogde creatinine, 4,2 % met verlaagde hemoglobine, 4,0 % met verlaagd aantal neutrofielen, 3,1 % met verhoogde alkalische fosfatase, 3,0 % met verlaagd aantal trombocyten, 2,8 % met verhoogde bilirubine, 2,2 % met verlaagd calcium, 2,2 % met verhoogd magnesium, 1,7 % met verlaagd aantal leukocyten, 1,5 % met verlaagd magnesium, 1,5 % met verhoogde protrombine INR, 1,4 % met verlaagd glucose, 1,2 % met verlaagde albumine, 1,0 % met verhoogd calcium, 0,4 % met verhoogd natrium en 0,1 % met verhoogde hemoglobine.

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid van pembrolizumab als monotherapie is onderzocht bij 161 pediatrische patiënten van 9 maanden tot en met 17 jaar met gevorderd melanoom, lymfoom, of PD-L1-positieve gevorderde, recidieve of refractaire solide tumoren met elke 3 weken 2 mg/kg lichaamsgewicht in de fase-I/II-studie KEYNOTE-051. In de cHL-populatie (n=22) waren de patiënten 11 tot en met 17 jaar oud. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten die met pembrolizumab werden behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 20 % van de pediatrische patiënten) waren pyrexie (33 %), braken (30 %), hoofdpijn (26 %), buikpijn (22 %), anemie (21 %), hoesten (21 %) en obstipatie (20 %). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen voor monotherapie had een ernst van graad 1 of 2. Zesenzeventig (47,2 %) patiënten hadden 1 of meer bijwerkingen van graad 3 tot 5 van wie 5 (3,1 %) patiënten 1 of meer bijwerkingen hadden die leidden tot overlijden. De frequenties zijn gebaseerd op alle gemelde bijwerkingen ongeacht de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker. Er zijn op het moment geen langetermijn-veiligheidsgegevens beschikbaar van pembrolizumab als adjuvante behandeling bij jongeren met stadium IIB-, stadium IIC- of stadium III-melanoom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met pembrolizumab.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, PD-1/PDL-1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*)-remmers
ATC-code: L01FF02

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

Het anti-angiogene effect van lenvatinib (multi-TKI) in combinatie met het immuunstimulerende effect van pembrolizumab (anti-PD-1) resulteert in een tumormicro-omgeving met een hogere T-celactivering om primaire en verworven resistentie tegen immunotherapie te overwinnen. Het kan de tumorrespons verbeteren in vergelijking met beide behandelingen afzonderlijk. In preklinische muis- en ratmodellen laat PD-1 in combinatie met TKI-remmers een verhoogde antitumoractiviteit zien in vergelijking met de afzonderlijke middelen alleen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Pembrolizumab doses van 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken, 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken en 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken werden onderzocht in klinische onderzoeken naar melanoom of eerder behandelde NSCLC. Modellering en simulatie van de dosis-blootstellingsrelaties voor werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab lieten geen klinisch significante verschillen in werkzaamheid of veiligheid zien tussen doses van 200 mg elke 3 weken, 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken en 400 mg elke 6 weken (zie rubriek 4.2).

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

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

Van de 834 patiënten was 60 % man, 44 % was ≥ 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend van 18 tot 89]) en 98 % was wit. 65 % van de patiënten had M1c-stadium, 9 % had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, 66 % had geen eerdere behandeling ondergaan en 34 % één eerdere behandeling. 31 % had een ECOG-performancestatus van 1, 69 % had een ECOG-performancestatus van 0 en 32 % had verhoogd LDH. BRAF-mutaties werden gemeld bij 302 (36 %) patiënten. Onder de patiënten met BRAF-gemuteerde tumoren waren 139 (46 %) patiënten eerder behandeld met een BRAF-remmer.

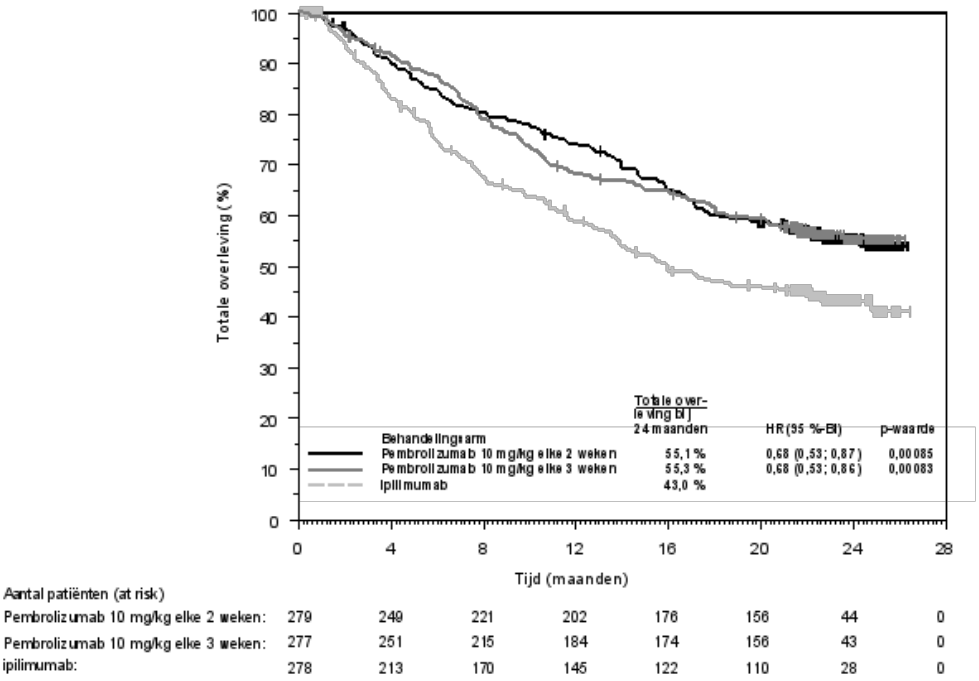
De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (*progression free survival* [PFS] zoals beoordeeld door *Integrated Radiology and Oncology Assessment* [IRO] met behulp van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST] versie 1.1) en totale overleving (*overall survival* [OS]). De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren het objectieve responspercentage *(objective response rate*, ORR) en de responsduur. Tabel 3 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse uitgevoerd na minimaal 21 maanden follow-up bij patiënten die niet eerder behandeld waren met ipilimumab. Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS op basis van de eindanalyse staan in figuur 1 en 2.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-006

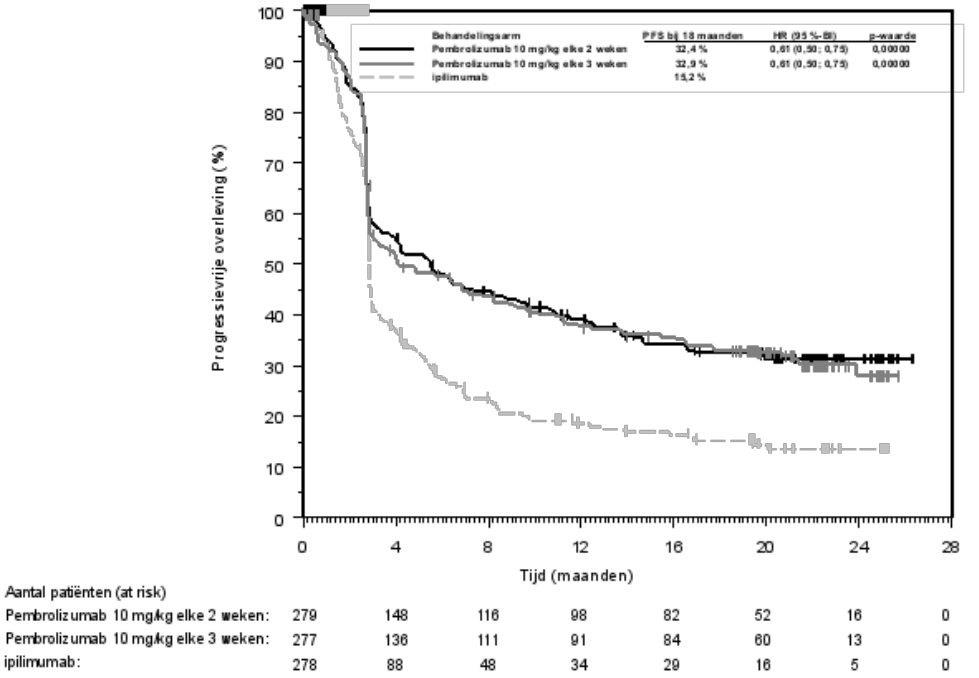
Eindpunt	Pembrolizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken n=279	Ipilimumab 3 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken n=278
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53;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

* Hazardratio (pembrolizumab in vergelijking met ipilimumab) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
§ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
n.b. = niet beschikbaar

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



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



KEYNOTE-002: gecontroleerd onderzoek bij patiënten met melanoom die eerder behandeld zijn met ipilimumab
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-002, een gecontroleerd, multicenter, dubbelblind onderzoek naar de behandeling van gevorderd melanoom bij patiënten die eerder behandeld waren met ipilimumab en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar behandeling met pembrolizumab in een dosering van 2 (n=180) of 10 mg/kg lichaamsgewicht (n=181) elke 3 weken of chemotherapie (n=179; waaronder dacarbazine, temozolomide, carboplatine, paclitaxel, of carboplatine + paclitaxel). Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte of diegenen die immunosuppressiva kregen; verdere exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende, immuungemedieerde bijwerkingen door behandeling met ipilimumab, gedefinieerd als elke graad 4 toxiciteit of graad 3 toxiciteit waarvoor behandeling met corticosteroïden vereist was (meer dan 10 mg/dag prednison of een equivalente dosis) langer dan 12 weken; nog aanwezige bijwerkingen van ≥ graad 2 van eerdere behandeling met ipilimumab; eerdere ernstige overgevoeligheid voor andere monoklonale antilichamen; een voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte; hiv, hepatitis B- of hepatitis C-infectie en ECOG-performancestatus ≥ 2.

De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd bij 12 weken, daarna om de 6 weken tot en met week 48, gevolgd door elke 12 weken daarna. Patiënten op chemotherapie die onafhankelijk geverifieerde ziekteprogressie hadden na de eerste geplande evaluatie van de ziekte konden overstappen en 2 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht pembrolizumab elke 3 weken toegediend krijgen in een dubbelblinde opzet.

Van de 540 patiënten was 61 % man, 43 % was ≥ 65 jaar (mediane leeftijd was 62 jaar [variërend van 15 tot 89]) en 98 % was wit. 82 % had M1c-stadium, 73 % had minstens twee en 32 % van de patiënten had drie of meer voorafgaande systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. 45 % had een ECOG-performancestatus van 1, 40 % had verhoogd LDH en 23 % had een BRAF-gemuteerde tumor.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren PFS zoals beoordeeld door IRO met behulp van RECIST versie 1.1 en OS. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 4 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse bij patiënten die al eerder werden behandeld met ipilimumab en de Kaplan-Meier-curve voor PFS staat in figuur 3. Beide pembrolizumab-armen waren superieur ten opzichte van chemotherapie voor PFS en er was geen verschil tussen de pembrolizumab doseringen.
Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de eindanalyse van de OS die niet was aangepast voor de potentieel storende effecten van

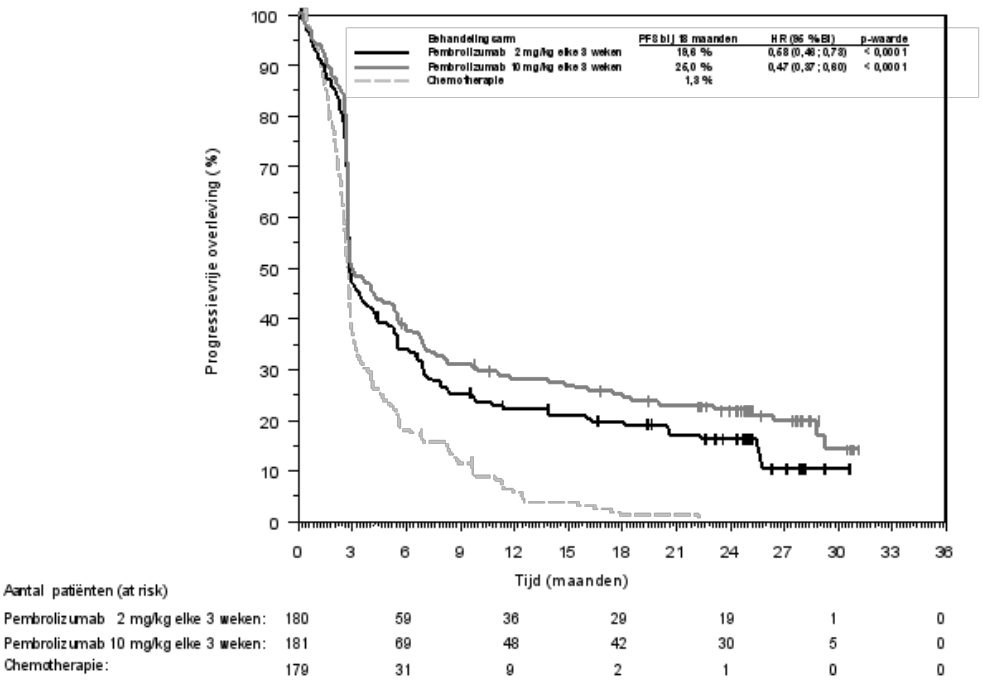
cross-over. Van de patiënten gerandomiseerd naar de chemotherapie-arm, stapte 55 % over op behandeling met pembrolizumab.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-002

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

* Hazardratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Niet statistisch significant na aanpassing voor multipliciteit
§ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons uit de eindanalyse
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-002 (*'intent to treat'*-populatie)



KEYNOTE-001: Open-label-onderzoek bij patiënten met melanoom al dan niet eerder behandeld met ipilimumab
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in een ongecontroleerd, open-label onderzoek bij patiënten met gevorderd melanoom, KEYNOTE-001. De werkzaamheid werd beoordeeld bij 276 patiënten uit twee gedefinieerde cohorten, één met patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab (en indien BRAF V600 mutatie-positief, met een BRAF- of MEK-remmer) en de andere met patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken of 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken. De patiënten werden behandeld met pembrolizumab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie werd toegestaan om onder behandeling te blijven tot progressie van de ziekte werd bevestigd. De uitsluitingscriteria waren hetzelfde als die in KEYNOTE-002.

Van de 89 patiënten die 2 mg/kg lichaamsgewicht pembrolizumab kregen en die eerder met ipilimumab behandeld waren, was 53 % man, 33 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 59 jaar (variërend van 18 tot 88). Op twee patiënten na waren allen wit. 84 % had M1c-stadium en 8 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 70 % had minimaal twee en 35 % van de patiënten had drie of meer eerdere systemische behandelingen voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 13 % van de onderzoekspopulatie. Alle patiënten met BRAF-mutant tumoren waren eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Van de 51 patiënten die 2 mg/kg lichaamsgewicht pembrolizumab kregen, die niet eerder met ipilimumab behandeld waren, was 63 % man, 35 % was ≥ 65 jaar en de mediane leeftijd was 60 jaar (variërend van 35 tot 80). Op één patiënt na waren allen wit. 63 % had M1c-stadium en 2 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 45 % had geen voorgaande therapieën voor gevorderd melanoom ondergaan. BRAF-mutaties waren gemeld bij 20 (39 %) patiënten. Bij patiënten met BRAF-mutant tumoren waren 10 (50 %) eerder behandeld met een BRAF-remmer.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was ORR zoals beoordeeld door onafhankelijke beoordeling met gebruikmaking van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren mate van ziektebeheersing (DCR [*disease control rate*], inclusief complete respons, partiële respons en stabiele ziekte), responsduur, PFS en OS. De tumorrespons werd beoordeeld met tussenpozen van 12 weken. Tabel 5 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten die al dan niet eerder waren behandeld met ipilimumab, die pembrolizumab in een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht kregen gebaseerd op een minimale follow-uptijd van 30 maanden voor alle patiënten.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-001

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

* Gebaseerd op patiënten zonder meetbare ziekte bij aanvang door onafhankelijke radiologie
† IRO = Geïntegreerde radiologie plus beoordeling door oncoloog met gebruik van RECIST 1.1
‡ Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter
§ Gebaseerd op patiënten met een bevestigde respons door onafhankelijke beoordeling, vanaf de datum waarop de respons voor het eerst werd vastgelegd; n=23 voor patiënten die eerder waren behandeld met ipilimumab; n=18 voor patiënten die niet eerder waren behandeld met ipilimumab
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

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

Analyses van subpopulaties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eindpunt	**Pembrolizumab 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken**	**Chemotherapie**	**Pembrolizumab 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken**	**Chemotherapie**
	PD-L1-positief		**PD-L1-negatief**	
PFS-hazardratio* (95 %-BI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS-hazardratio* (95 %-BI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

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

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

L1-expressie samen.

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

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

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

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

KEYNOTE-716: Placebogecontroleerd onderzoek naar de adjuvante behandeling van patiënten met gereseceerd stadium IIB- of stadium IIC-melanoom
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-716. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met gereseceerd stadium IIB- of stadium IIC-melanoom. In totaal werden 976 patiënten gerandomiseerd (1:1) naar pembrolizumab (n=487) of placebo (n=489). De dosering van pembrolizumab was 200 mg elke 3 weken, of de pediatrische (12 tot en met 17 jaar) intraveneuze dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 200 mg) elke 3 weken. De patiënten werden maximaal 1 jaar behandeld, tot recidief of totdat onaanvaardbare toxiciteit optrad. Randomisatie werd gestratificeerd op T-stadium volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8e editie. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte of met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, of met mucosaal of oculair melanoom werden uitgesloten van het onderzoek. Ook patiënten die eerder behandeld waren voor melanoom op een andere manier dan een operatie kwamen niet in aanmerking. Patiënten kregen in de eerste 4 jaar na de randomisatie elke 6 maanden een scan. In jaar 5 na de randomisatie of tot recidief, als dat eerder was, eenmaal een scan.

Bij aanvang waren de kenmerken van de 976 patiënten: mediane leeftijd van 61 jaar (spreiding: 16-87; 39 % 65 jaar of ouder; 2 jongeren [een per behandelingsarm]); 60 % man; een ECOG-PS van 0 (93 %) en 1 (7 %); 64 % had stadium IIB- en 35 % had stadium IIC-melanoom.

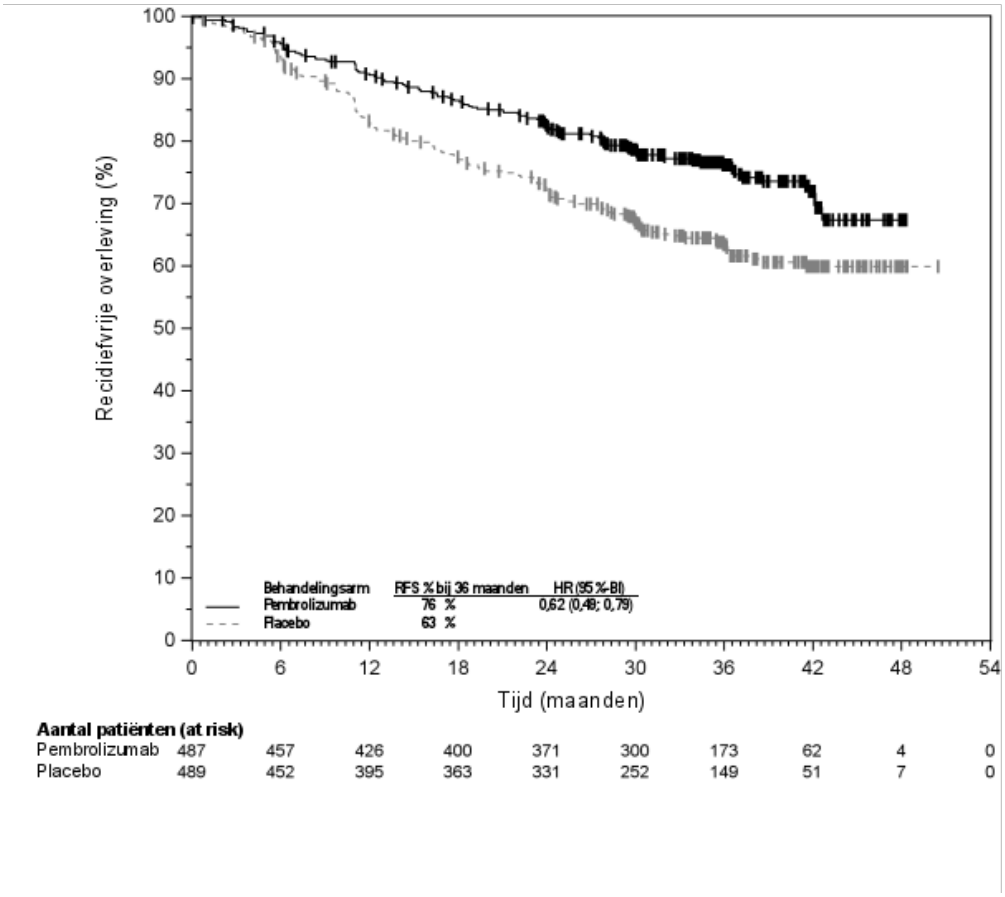
Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was door de onderzoeker beoordeelde recidiefvrije overleving (RFS) in de totale populatie. RFS werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van het eerste recidief (lokale, regionale of afstandsmetastasen) of overlijden, afhankelijk van wat eerder was. De secundaire uitkomstmaten waren afstandsmetastasevrije overleving (DMFS) en OS in de totale populatie. OS werd niet formeel beoordeeld op het moment van deze analyse. Aanvankelijk liet het onderzoek bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse een statistisch significante verbetering in RFS zien (HR 0,65; 95 %-BI 0,46; 0,92; p-waarde = 0,00658) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in vergelijking met placebo. RFS-resultaten uit de vooraf gespecificeerde eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 20,5 maanden zijn samengevat in tabel 10. De bijgewerkte RFS-resultaten met een mediane follow-uptijd van 38,5 maanden waren consistent met die uit de eindanalyse bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in vergelijking met placebo (HR 0, 62; 95 %-BI 0, 49; 0, 79) (zie figuur 4). Het onderzoek toonde bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse een statistisch significante verbetering aan in DMFS (HR 0,64; 95 %-BI 0,47; 0,88; p-waarde = 0,00292) bij patiënten gerandomiseerd naar de pembrolizumab-arm vergeleken met placebo. De mediane follow-uptijd was 26,9 maanden. De resultaten uit de vooraf gespecificeerde eindanalyse voor DMFS met een mediane follow-uptijd van 38,5 maanden staan in tabel 10 en figuur 5.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-716

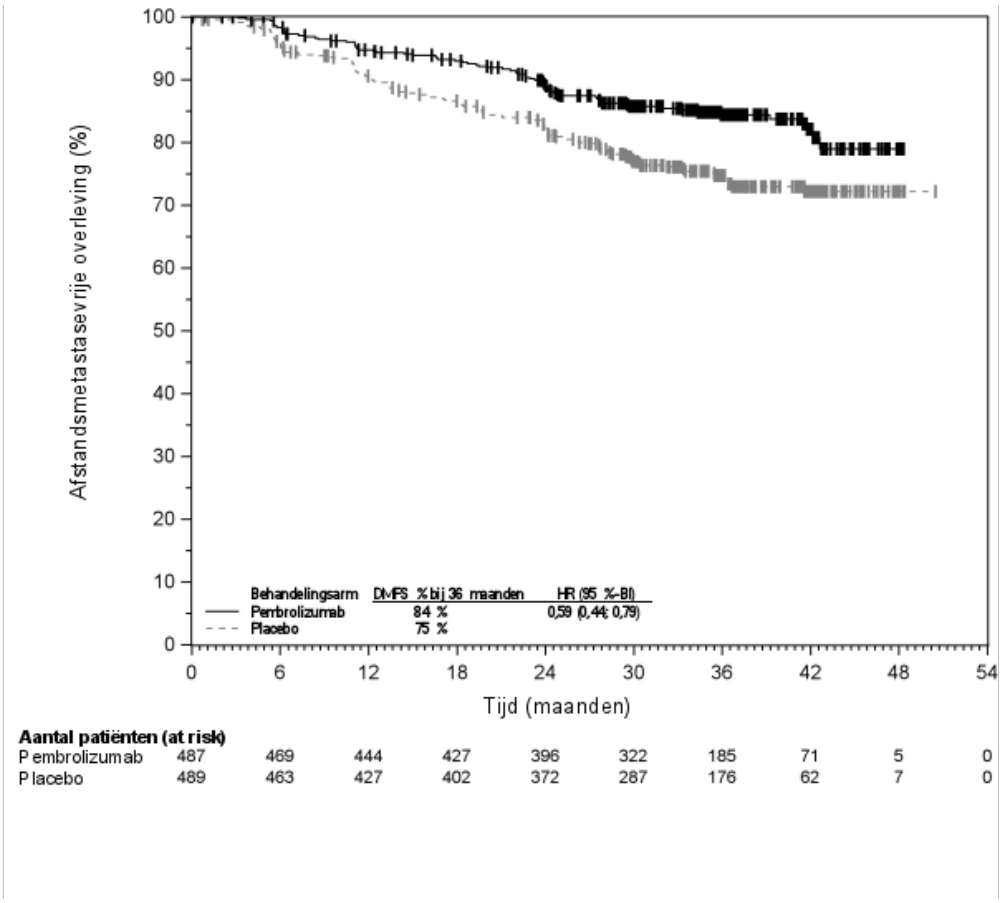
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=487	Placebo n=489
RFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	72 (15 %)	115 (24 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (29,9; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)†	0,00046	
DMFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Nominale p-waarde gebaseerd op de log-ranktoets gestratificeerd op T-stadium volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8e editie
NB = niet bereikt

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor recidiefvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-716 ('*intent to treat*'-populatie)



Figuur 5: Kaplan-Meier-curve voor afstandsmetastasevrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-716 (‘*intent to treat*’-populatie)



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

uitgesloten van deelname. Patiënten ondergingen beeldvormingsonderzoek elke 12 weken na de eerste dosis pembrolizumab gedurende de eerste twee jaar, vervolgens elke 6 maanden van jaar 3 tot 5 en daarna jaarlijks.

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

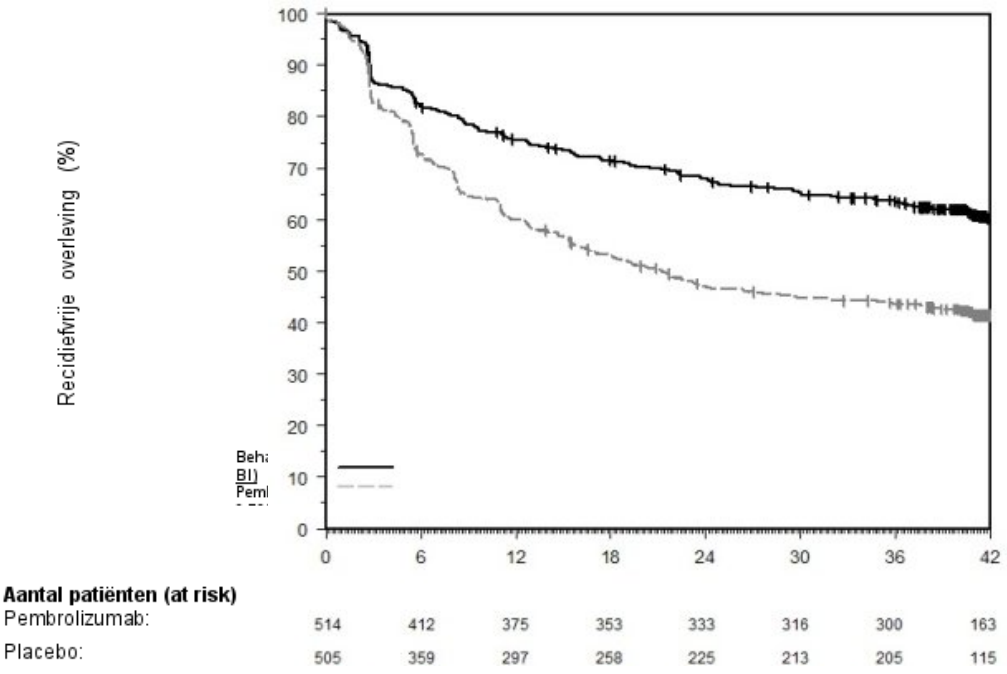
De primaire werkzaamheidsuitkomstwaarden waren door de onderzoeker beoordeelde RFS in de algehele populatie en in de populatie met PD-L1-positieve tumoren. RFS werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van eerste recidief (lokale, regionale of afstandsmetastasen) of overlijden, naargelang wat zich het eerst voordeed. De secundaire uitkomstwaarden waren DMFS en OS in de hele populatie en in de populatie met PD-L1-positieve tumoren. OS werd niet formeel beoordeeld op het moment van deze analyses. Aanvankelijk liet het onderzoek bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse een statistisch significante verbetering in RFS zien (HR 0,57; 98,4 %-BI 0,43, 0,74; p-waarde < 0,0001) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar de pembrolizumab-arm in vergelijking met placebo. De bijgewerkte werkzaamheidsresultaten met een mediane follow-uptijd van 45,5 maanden zijn samengevat in tabel 11 en figuur 6 en 7.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-054

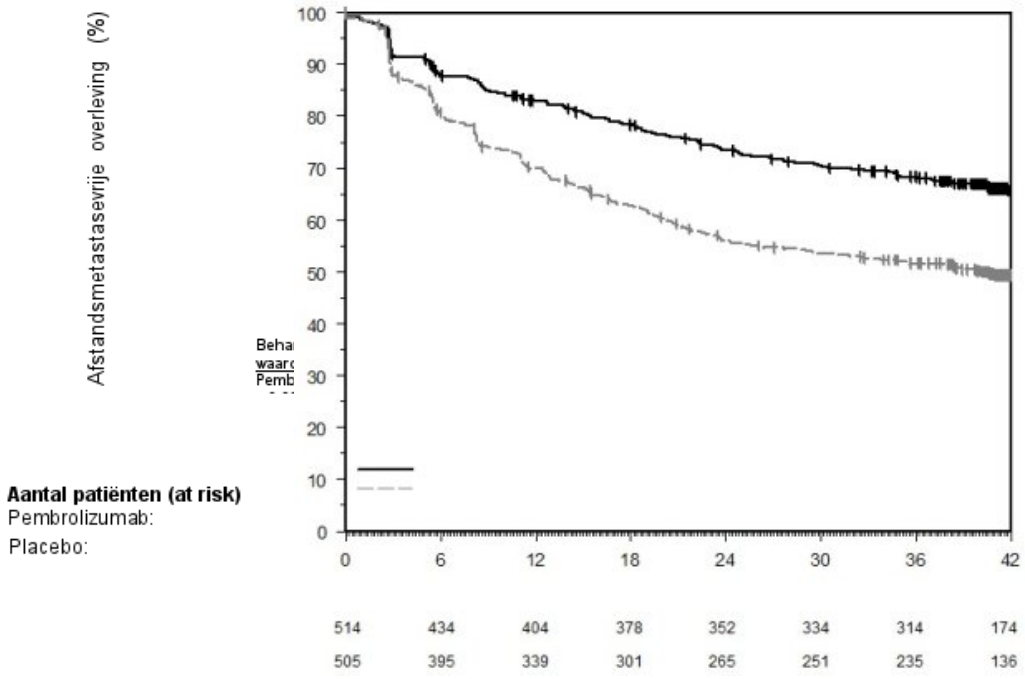
Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=514**	**Placebo n=505**
RFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	203 (40 %)	288 (57 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB	21,4 (16,3; 27,0)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	173 (34 %)	245 (49 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB	40,0 (27,7; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)	< 0,0001	

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
NB = niet bereikt

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve voor recidiefvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-054 (*'intent to treat'*-populatie)



Figuur 7: Kaplan-Meier-curve voor afstandsmetastasevrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-054 (*'intent to treat'*-populatie)



RFS- en DMFS-voordeel werd consistent aangetoond onder subgroepen, waaronder tumor-PD-L1-expressie, BRAF-mutatie status en stadium van de ziekte (volgens AJCC 7e editie). Deze resultaten waren consistent bij herclassificatie volgens het huidige AJCC-classificatiesysteem 8e editie in een post-hoc-analyse.

Niet-kleincellig longcarcinoom

KEYNOTE-671: Gecontroleerd onderzoek naar de neoadjuvante en adjuvante behandeling van patiënten met resectabel niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, gegeven als neoadjuvante behandeling en voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling werd onderzocht in KEYNOTE-671. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. De belangrijkste toelatingscriteria waren eerder onbehandelde en resectabele patiënten met NSCLC met een hoog risico (stadium II, IIIA of IIIB (N2) volgens AJCC 8e editie) op een recidief, ongeacht de tumor-PD-L1-expressiestatus. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Testen op genomische tumorafwijkingen of oncogene factoren was niet verplicht voor deelname.

De volgende selectiecriteria definiëren patiënten met een hoog risico op een recidief die zijn opgenomen in de therapeutische indicatie en weerspiegelen de patiëntenpopulatie met stadium II - IIIB (N2) volgens het stadiëringssysteem van de 8e editie: tumorgrootte ≥ 4 cm; of tumoren van welke grootte dan met de N1- of N2-status; of tumoren die de thoracale structuur binnendringen (direct binnendringen van pleura parietalis, borstwand, middenrif, nervus phrenicus-, pleura mediastinalis, pericardium parietale, mediastinum, hart, grote bloedvaten, luchtpijp, nervus laryngeus recurrens, slokdarm, wervellichaam, carina); of tumoren waarbij de hoofdbronchus betrokken is met tumoren > 4 cm; of tumoren > 4 cm die obstructieve atelectase veroorzaken die zich uitbreidt tot in de hilum; of tumoren met afzonderlijke knobbeltjes in dezelfde kwab of een andere ipsilaterale kwab als de primaire longkanker.

Indien geïndiceerd kregen patiënten adjuvante bestralingstherapie vóór adjuvante pembrolizumab of placebo. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar vóór de behandeling systemische behandeling nodig was, of met een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking. Randomisatie werd gestratificeerd naar stadium (II versus III), PD-L1-expressie van de tumor (TPS ≥ 50% of < 50%), histologie (plaveiselcelcarcinoom versus niet- plaveiselcelcarcinoom) en geografische regio (Oost-Azië versus niet-Oost-Azië).

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Behandelingsarm A: neoadjuvant pembrolizumab 200 mg op dag 1 in combinatie met cisplatine 75 mg/m^2 en ofwel pemetrexed 500 mg/m^2 op dag 1, ofwel gemcitabine 1000 mg/m^2 op dag 1 en 8 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende maximaal 4 cycli. Na de operatie werd elke 3 weken pembrolizumab 200 mg gegeven gedurende maximaal 13 cycli.
- Behandelingsarm B: neoadjuvant placebo op dag 1 in combinatie met cisplatine 75 mg/m^2 en ofwel pemetrexed 500 mg/m^2 op dag 1 ofwel gemcitabine 1000 mg/m^2 op dag 1 en 8 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende maximaal 4 cycli. Na de operatie werd elke 3 weken placebo gegeven gedurende maximaal 13 cycli.

Alle onderzoeksmedicatie werd toegediend via intraveneuze infusie. Behandeling met pembrolizumab of placebo werd voortgezet tot voltooiing van de behandeling (17 cycli), ziekteprogressie waarbij operatieve verwijdering van de tumor niet mogelijk was, recidief in de adjuvante fase, ziekteprogressie voor patiënten die geen operatie of een incomplete resectie hadden ondergaan en die de adjuvante fase in gegaan waren, of onaanvaardbare toxiciteit. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij aanvang, in week 7 en week 13 in de neoadjuvante fase en binnen 4 weken voor de start van de adjuvante fase. Na de start van de adjuvante fase werd de beoordeling van de tumorstatus elke 16 weken uitgevoerd tot aan het einde van jaar 3 en daarna elke 6 maanden.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en door de onderzoeker beoordeelde voorvalvrije overleving (*event-free survival*, EFS).
Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren pathologische complete responspercentage (pCR-percentage) en major pathologische responspercentage (mPR-percentage), beoordeeld via de *blinded independent pathology review* (BIPR).

In KEYNOTE-671 werden in totaal 797 patiënten gerandomiseerd: 397 patiënten naar de pembrolizumab-arm en 400 naar de placebo-arm. De kenmerken bij aanvang waren: mediane leeftijd 64 jaar (variërend van 26 tot 83), 45 % 65 jaar of ouder; 71 % man; 61 % wit, 31 % Aziatisch en 2 % zwart. 63 % en 37 % had een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 of 1. 30 % had stadium II en 70 % had stadium III-ziekte. 33 % had TPS ≥ 50 % en 67 % had TPS < 50 %, 43 % had tumoren met plaveiselcelhistologie en 57 % had tumoren met niet-plaveiselcelhistologie. 31 % was afkomstig uit Oost-Azië. 4 % van de patiënten had EGFR-mutaties en bij 66 % was de EGFR-mutatiestatus onbekend. 3 % van de patiënten had ALK-translocaties en bij 68 % was de ALK-translocatie onbekend.

81 % van de patiënten in de pembrolizumab-met-platinumbevattende-chemotherapie-arm hadden een operatie waarbij de tumor verwijderd was vergeleken met 76 % van de patiënten in de platinumbevattende-chemotherapie-arm.

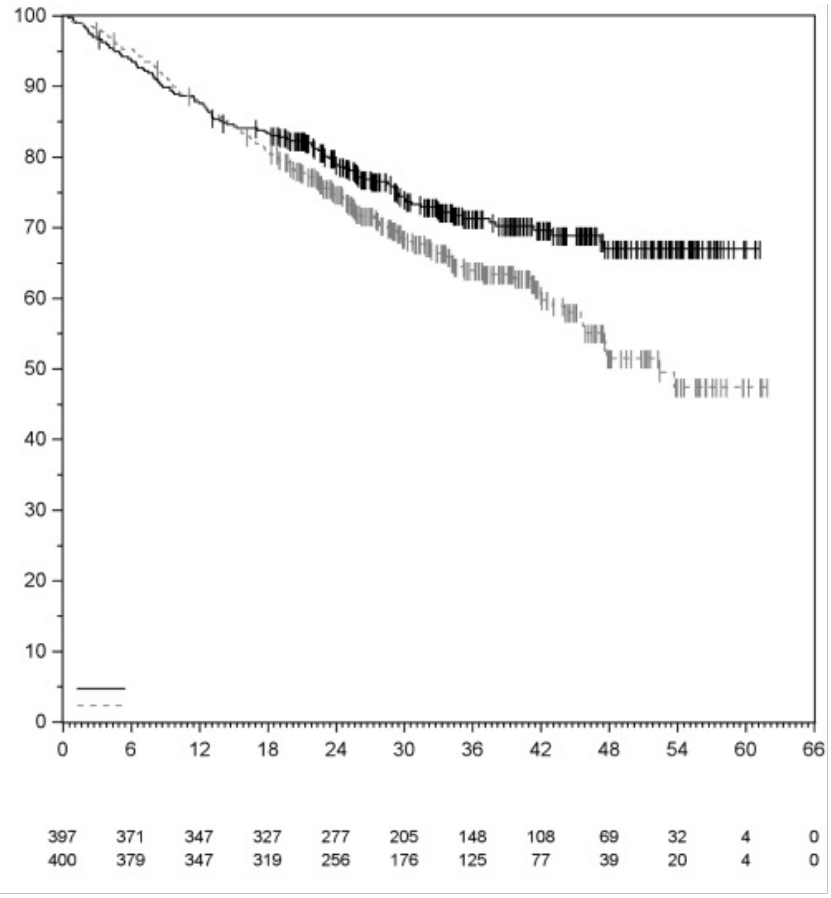
Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen in OS, EFS, pCR en mPR bij patiënten gerandomiseerd naar pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, gevolgd door pembrolizumabmonotherapie vergeleken met patiënten gerandomiseerd naar placebo in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, gevolgd door alleen placebo. Bij een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse (mediane follow-uptijd van 21,4 maanden (variërend van 0,4 tot 50,6 maanden)) was de EFS HR 0,58 (95 %-BI: 0,46; 0,72, p < 0,0001) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, gevolgd door pembrolizumabmonotherapie vergeleken met patiënten gerandomiseerd naar placebo in combinatie met platinumbevattende chemotherapie, gevolgd door alleen placebo. Op het moment van deze analyse waren de OS-resultaten nog niet volledig.
Tabel 12 geeft een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten bij een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse, bij een mediane follow-uptijd van 29,8 maanden (variërend van 0,4 tot 62,0 maanden). Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS staan in figuur 8 en 9.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-671

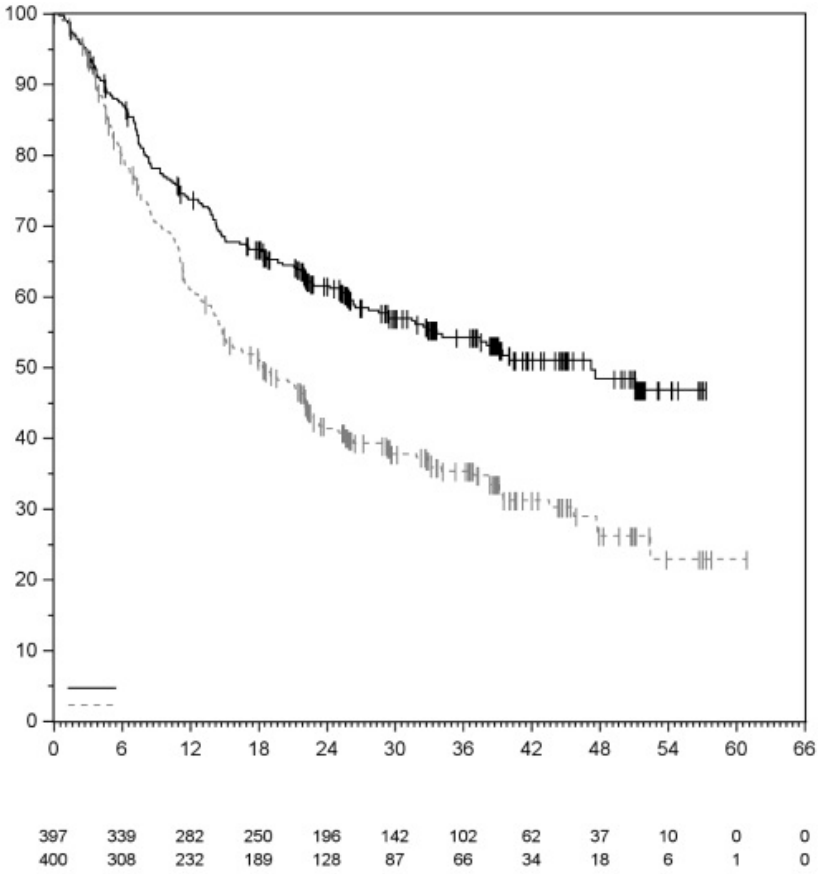
Eindpunt	Pembrolizumab met chemotherapie/ Pembrolizumab n = 397	Placebo met chemotherapie/ Placebo n = 400
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	110 (28 %)	144 (36 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	NB (NB; NB)	52,4 (45,7; NB)
Hazard ratio† (95 %-BI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-waarde‡	0,00517	
EFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	174 (44 %)	248 (62 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	47,2 (32,9; NB)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazard ratio† (95 %-BI)	0,59 (0,48; 0,72)	

* Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen
† Gebaseerd op het Cox regressiemodel met behandeling als covariabele gestratificeerd naar stadium, PD-L1-tumorexpressie, histologie en geografische regio
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
NB = Niet bereikt

Figuur 8: Kaplan-Meier curve voor totale overleving per behanndelingsarm in KEYNOTE-671 (*'intent to treat'*-populatie)



Figuur 9: Kaplan-Meier curve voor voorvalvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-671 (*'intent to treat'*-populatie)



Een verkennende post-hoc subgroepanalyse werd uitgevoerd in KEYNOTE-671 bij patiënten die: PD-L1 TPS ≥ 50 % hadden (pembrolizumab-arm [n=132; 33 %] versus placebo-arm [n=134; 34 %]); TPS = 1 - 49 % hadden (pembrolizumab-arm [n=127; 32 %]versus placebo-arm [n=115; 29 %])en TPS < 1 % hadden (pembrolizumab-arm [n=138; 35 %]versus placebo-arm [n=151; 38 %]). De EFS HR was 0,48 (95 %-BI: 0,33; 0,71) bij patiënten met een TPS ≥ 50 %, 0,52 (95 %-BI: 0,36; 0,73) bij patiënten met een TPS = 1 - 49 % en 0,75 (95 %-BI: 0,56; 1,01) bij patiënten met een TPS < 1 %. De OS HR was 0,55 (95 %-BI: 0,33; 0,92) bij patiënten met een TPS ≥ 50 %, 0,69 (95 %-BI: 0,44; 1,07) bij patiënten met een TPS = 1 - 49 % en 0,91 (95 %-BI: 0,63; 1,32) bij patiënten met een TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: Placebogecontroleerd onderzoek naar de adjuvante behandeling van patiënten met gereseceerd NSCLC
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-091, een multicenter, gerandomiseerd, tripelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met NSCLC en een hoog risico (stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II of IIIA volgens AJCC 7e editie) op een recidief na complete resectie, ongeacht de tumor-PD-L1-expressiestatus, geen eerdere neoadjuvante radiotherapie en/of neoadjuvante chemotherapie, en geen eerdere of geplande adjuvante radiotherapie voor de huidige maligniteit. Testen op genomische tumorafwijkingen/oncogene factoren was niet verplicht voor deelname.

De volgende selectiecriteria definiëren patiënten met een hoog risico op een recidief die zijn opgenomen in de therapeutische indicatie en weerspiegelen de patiëntenpopulatie met stadium IB [T2a ≥ 4 cm], II of IIIA volgens het stadiëringssysteem van de 7e editie: tumorgrootte ≥ 4 cm; of tumoren van welke grootte dan ook die gepaard gaan met de N1- of N2-status; of tumoren die de thoracale structuren binnendringen (direct binnendringen van het buitenste borstvlies, borstwand, middenrif, middenrifzenuw, mediastinale borstvlies, buitenste hartzakje, mediastinum, hart, grote bloedvaten, luchtpijp, terugkerende larynxzenuw, slokdarm, wervellichaam, carina); of tumoren waarbij de hoofdbronchus betrokken is < 2 cm distaal van de carina maar zonder betrokkenheid van de carina; of tumoren die in verband gebracht worden met atelectase of obstructieve pneumonitis van de gehele long; of tumoren met afzonderlijke knobbeltjes in dezelfde kwab of een andere ipsilaterale kwab als de primaire. Het onderzoek sloot patiënten uit die een N2-status hadden met tumoren die ook het mediastinum, hart, de grote bloedvaten, luchtpijp, terugkerende larynxzenuw, slokdarm, wervellichaam, of carina binnendringen, of met afzonderlijke tumorknobbeltjes in een andere ipsilaterale kwab.

Patiënten konden al dan niet adjuvante chemotherapie hebben gekregen, zoals aanbevolen door hun arts. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar vóór de behandeling systemische therapie nodig was, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die meer dan 4 cycli adjuvante chemotherapie hadden gekregen, kwamen niet in aanmerking. Randomisatie werd gestratificeerd naar stadium (IB versus II versus IIIA), adjuvante chemotherapie (geen adjuvante chemotherapie versus adjuvante chemotherapie), PD-L1-status (TPS < 1 % [negatief] versus TPS 1-49 % versus TPS ≥ 50 %) en geografische regio (West-Europa versus Oost-Europa versus Azië versus 'rest van de wereld'). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar intraveneus pembrolizumab 200 mg (n=590) of placebo (n=587) elke 3 weken.

De behandeling werd voortgezet tot volgens RECIST 1.1 gedefinieerd recidief van de ziekte zoals bepaald door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit, of ongeveer 1 jaar (18 doses). Patiënten ondergingen elke 12 weken beeldvormingsonderzoek na de eerste dosis pembrolizumab gedurende het eerste jaar, daarna elke 6 maanden van jaar 2 tot en met 3 en daarna jaarlijks tot het einde van jaar 5. Na jaar 5 wordt beeldvormingsonderzoek uitgevoerd volgens de lokale zorgstandaard.

Van de 1177 gerandomiseerde patiënten kregen er 1010 (86 %) adjuvante platinumbevattende chemotherapie na complete resectie. De kenmerken bij aanvang van deze 1010 patiënten in KEYNOTE-091 waren: mediane leeftijd 64 jaar (variërend van 35 tot 84), 49 % 65 jaar of ouder; 68 % man; en 77 % wit, 18 % Aziatisch, 86 % huidige of voormalige rokers. 61 % en 39 % had een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 of 1. 12 % had stadium IB- (T2a ≥ 4 cm), 57 % had stadium II- en 31 % had stadium IIIA-ziekte. 39 % had tumor-PD-L1-expressie TPS < 1 % [negatief], 33 % had TPS 1-49 %, 28 % had TPS ≥ 50 %. 7 % had bekende EGFR-mutaties, 38 % had geen EGFR-mutaties en bij 56 % was de EGFR-mutatiestatus onbekend. 52 % was afkomstig uit West-Europa, 20 % uit Oost-Europa, 17 % uit Azië en 11 % uit de 'rest van de wereld'.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren door de onderzoeker beoordeelde ziektevrije overleving (*Disease-Free Survival*, DFS) in de algehele populatie en in de populatie met tumor-PD-L-expressie TPS ≥ 50 % waarbij DFS was gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van het eerste recidief (lokaal/regionaal recidief, afstandsmetastase), een tweede maligniteit of overlijden, wat zich het eerst voordeed. De secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren door de onderzoeker beoordeelde DFS in de populatie met tumor-PD-L1-expressie TPS ≥ 1 % en OS in de algehele populatie en in de populaties met tumor-PD-L1-expressie TPS ≥ 50 % en TPS ≥ 1 %.

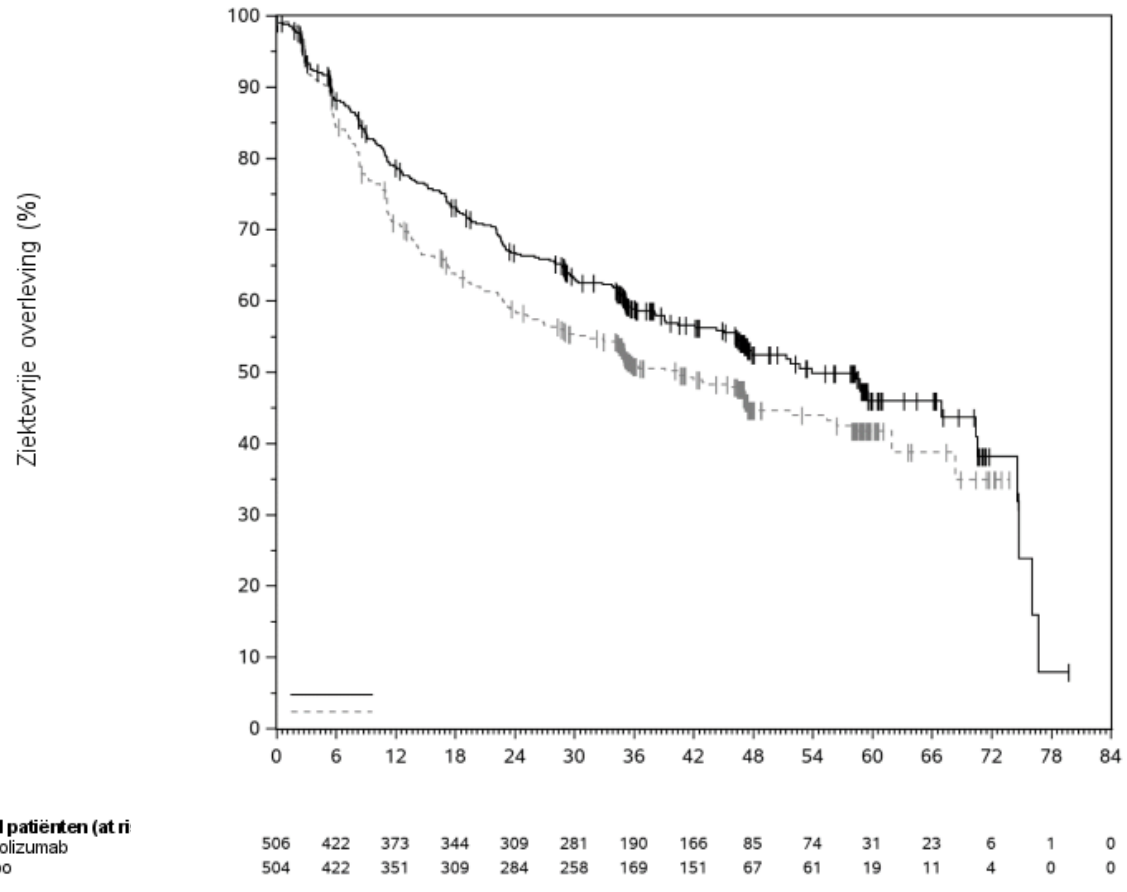
Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in DFS in de algehele populatie aan (HR=0,76 [95 %-BI: 0,63; 0,91; p=0,0014]) bij een vooraf gespecificeerde interimanalyse met een mediane follow-uptijd van 32,4 maanden (spreiding: 0,6 tot 68 maanden) voor patiënten die waren gerandomiseerd naar de pembrolizumab-arm vergeleken met patiënten die waren gerandomiseerd naar de placebo-arm. In tabel 13 en figuur 10 worden de werkzaamheidsresultaten samengevat van patiënten die adjuvante chemotherapie kregen bij de eindanalyse van DFS, uitgevoerd na een mediane follow-uptijd van 46,7 maanden (spreiding: 0,6 tot 84,2). Op het moment van deze analyse waren de OS-resultaten nog niet volledig met slechts 58 % van de vooraf gespecificeerde OS-voorvallen in de algehele populatie. Een verkennende analyse van OS wees op een trend in het voordeel van pembrolizumab vergeleken met placebo, met een HR van 0,79 (95 %-BI: 0,62; 1,01) bij patiënten die adjuvante chemotherapie kregen.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-091 voor patiënten die adjuvante chemotherapie kregen

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=506	Placebo n=504
DFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	225 (44 %)	262 (52 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Gebaseerd op het multivariate Cox-regressiemodel

Figuur 10: Kaplan-Meier-curve voor ziektevrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-091 (voor patiënten die adjuvante chemotherapie kregen)



KEYNOTE-024: Gecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde NSCLC-patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-024, een gecontroleerd, multicenter, open-label onderzoek naar de behandeling van niet eerder behandeld gemetastaseerd NSCLC. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een TPS ≥ 50 %. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 200 mg elke 3 weken (n=154) of naar een door de onderzoeker uitgekozen platinumbevattende chemotherapie (n=151; waaronder pemetrexed+carboplatine, pemetrexed+cisplatine, gemcitabine+cisplatine, gemcitabine+carboplatine of paclitaxel+carboplatine. Patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC konden een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar inzicht van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met EGFR- of ALK-genomische tumor-aberraties; een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was; een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was; of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd. Patiënten die chemotherapie kregen en die onafhankelijk bevestigde ziekteprogressie hadden, konden overstappen en pembrolizumab krijgen.

Onder de 305 patiënten in KEYNOTE-024 waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 65 jaar (54 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 82 % wit, 15 % Aziatisch; en een ECOG-performancestatus van 0 en 1 bij respectievelijk 35 % en 65 %. Ziektekarakteristieken waren plaveiselcel (18 %) en niet-plaveiselcel (82 %); M1 (99 %); en hersenmetastasen (9 %).

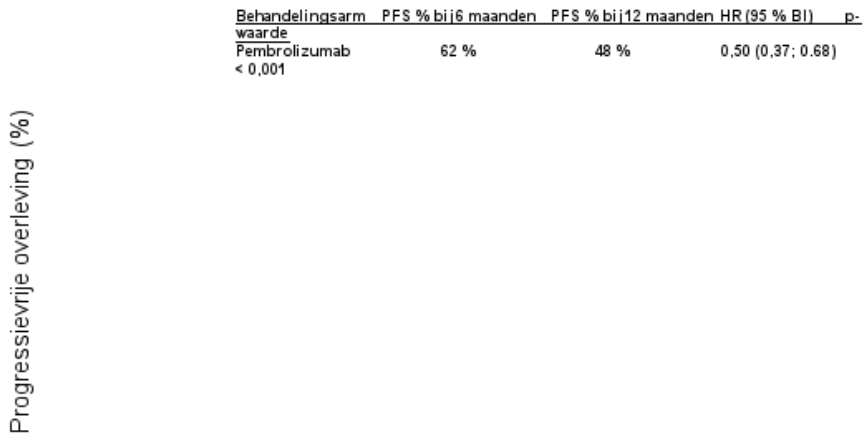
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR), gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1). In tabel 14 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de gehele ITT-populatie (*'intent to treat'*-populatie). PFS- en ORR-resultaten zijn gemeld bij een interim analyse bij een mediane follow-uptijd van 11 maanden. OS-resultaten zijn gemeld bij een eindanalyse bij een mediane follow-uptijd van 25 maanden.

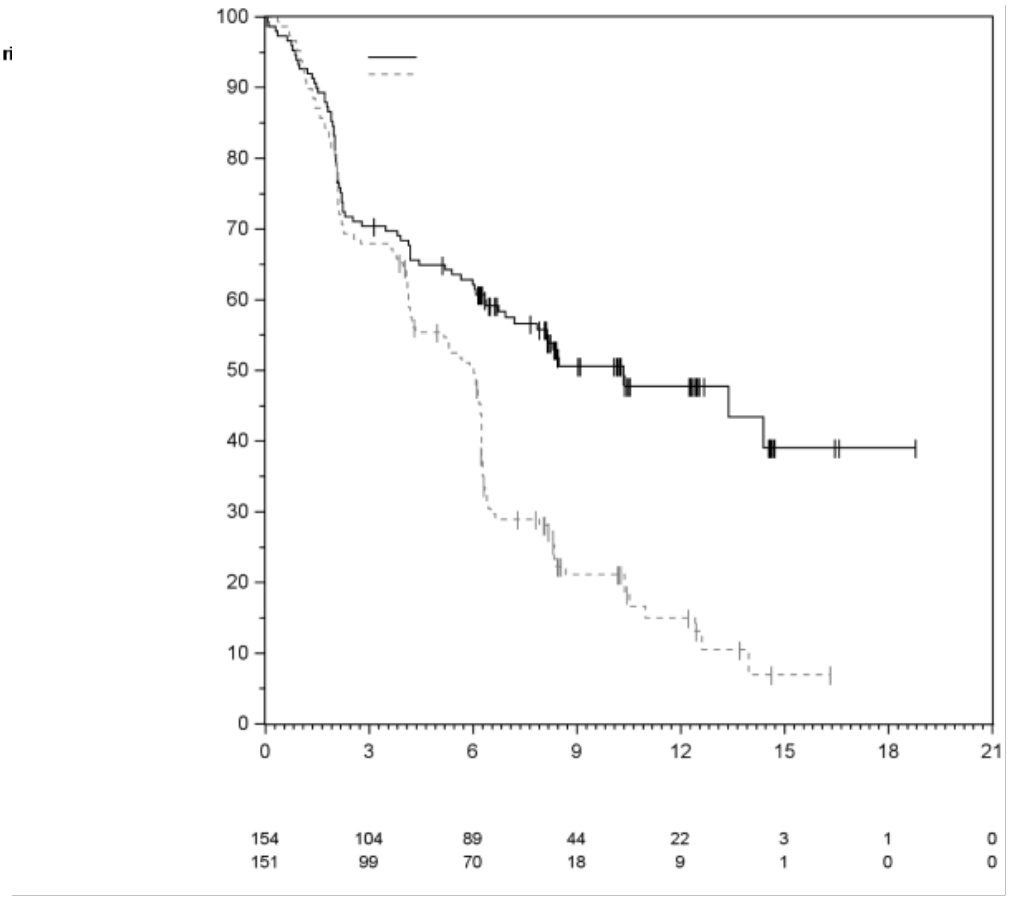
Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-024

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=154	Chemotherapie n=151
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-waarde†	< 0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,3 (6,7; NB)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-waarde†	0,002	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	30,0 (18,3; NB)	14,2 (9,8; 19,0)
Objectieve responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Complete respons	4 %	1 %
Partiële respons	41 %	27 %
Responsduur‡		
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% met duur ≥ 6 maanden	88 %§	59 %¶

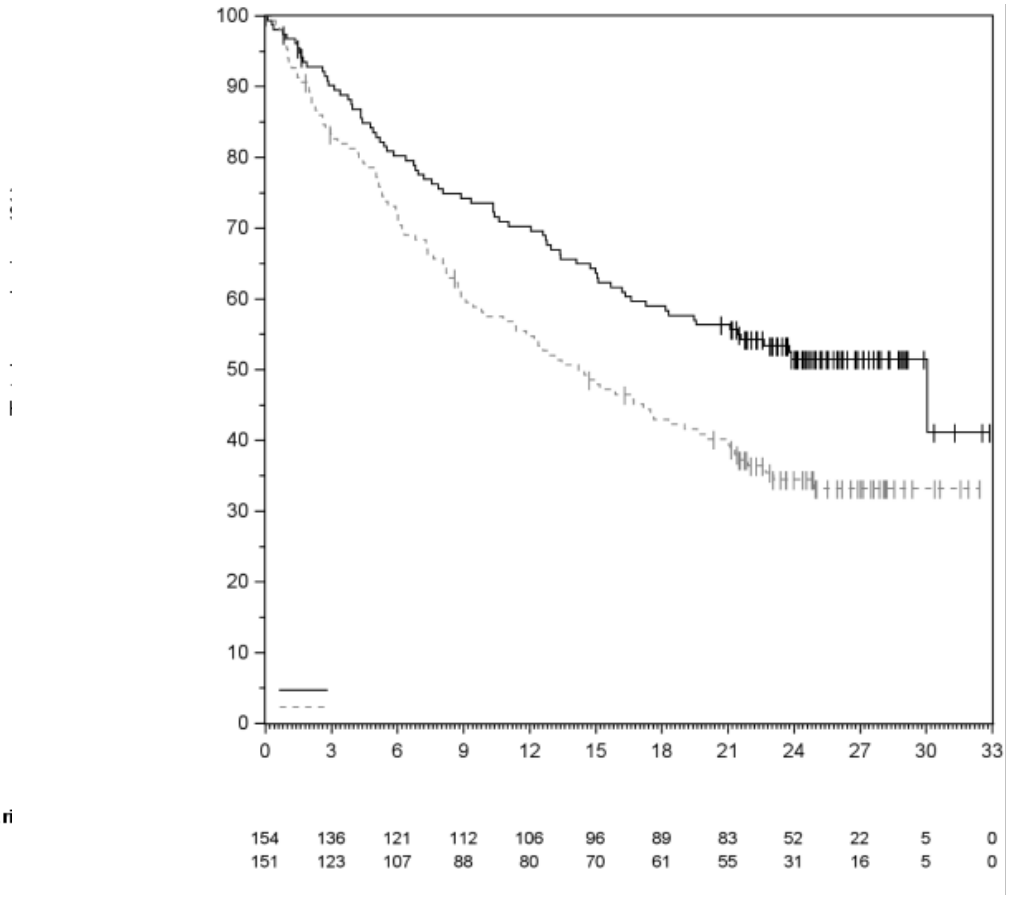
* Hazardratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
§ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 43 patiënten met een respons van 6 maanden of langer
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 16 patiënten met een respons van 6 maanden of langer
NB = niet beschikbaar

Figuur 11: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (*'intent to treat'*-populatie)





Figuur 12: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-024 (*'intent to treat'*-populatie)



In een subgroepanalyse werd een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie waargenomen bij een klein aantal patiënten die nooit gerookt hadden; echter, als gevolg van het kleine aantal patiënten kunnen er geen definitieve conclusies uit deze gegevens worden getrokken.

KEYNOTE-042: Gecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde NSCLC-patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden ook onderzocht in KEYNOTE-042, een multicenter, gecontroleerd onderzoek naar de behandeling van niet eerder

behandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. De opzet van het onderzoek was vergelijkbaar met dat van KEYNOTE-024, behalve dat patiënten een PD-L1-expressie hadden met een TPS ≥ 1 %. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 200 mg elke 3 weken (n=637) of naar een door de onderzoeker uitgekozen platinumbevattende chemotherapie (n=637; waaronder pemetrexed+carboplatine, of paclitaxel+carboplatine. Patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC konden een onderhoudsbehandeling met pemetrexed krijgen.). De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd tijdens de eerste 45 weken en elke 12 weken daarna.

Onder de 1274 patiënten in KEYNOTE-042 hadden 599 (47 %) tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een TPS ≥ 50 %. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De baseline-karakteristieken van deze 599 patiënten waren: mediane leeftijd 63 jaar (45 % 65 jaar of ouder); 69 % man; 63 % wit, 32 % Aziatisch en 17 % Latijns-Amerikaans; en een ECOG-performancestatus van 0 en 1 bij respectievelijk 31 % en 69 %. Ziektekarakteristieken waren plaveiselcel (37 %) en niet-plaveiselcel (63 %); stadium IIIA (0,8 %); stadium IIIB (9 %); stadium IV (90 %); en behandelde hersenmetastasen (6 %).

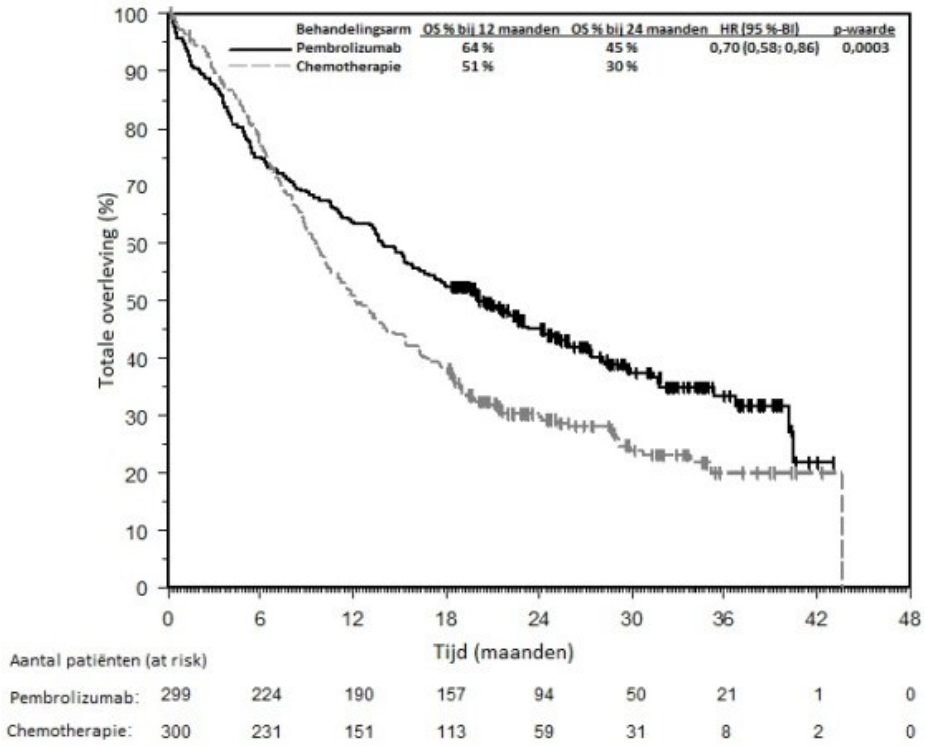
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren PFS en ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1). Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering van OS zien voor patiënten wiens tumoren PD-L1 tot expressie brachten met TPS ≥ 1 % gerandomiseerd naar pembrolizumabmonotherapie in vergelijking met chemotherapie (HR 0,82; 95 %-BI 0,71; 0,93 bij eindanalyse) en bij patiënten wiens tumoren PD-L1 tot expressie brachten met TPS ≥ 50 % gerandomiseerd naar pembrolizumabmonotherapie in vergelijking met chemotherapie. In tabel 15 worden de voornaamste werkzaamheidsmetingen samengevat voor de populatie met TPS ≥ 50 % bij de eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 15,4 maanden. De Kaplan-Meier-curve voor OS voor de populatie met TPS ≥ 50 % bij de eindanalyse wordt weergegeven in figuur 13.

Tabel 15: Werkzaamheidsresultaten (PD-L1 TPS ≥ 50 %) in KEYNOTE-042

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=299**	**Chemotherapie n=300**
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-waarde†	0,0003	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objectieve responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	39 % (34; 45)	32 % (27; 38)
Complete respons	1 %	0,3 %
Partiële respons	38 %	32 %
Responsduur‡		
Mediaan in maanden (spreiding)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% met duur ≥ 18 maanden	57 %	34 %

* Hazardratio (pembrolizumab vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons

Figuur 13: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-042 (patiënten met PD-L1-expressie TPS ≥ 50 %, '*intent to treat*'-populatie)



De resultaten van een verkennende post-hoc subgroepanalyse gaven een trend aan richting een verminderd overlevingsvoordeel van pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie, zowel tijdens de eerste 4 maanden als voor de hele duur van de behandeling bij patiënten die nooit gerookt hadden. Echter, door de verkennende aard van deze subgroepanalyse kunnen er geen definitieve conclusies getrokken worden.

KEYNOTE-189: Gecontroleerd onderzoek naar combinatiebehandeling bij patiënten met niet eerder behandeld niet-plaveiselcel-NSCLC
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, actiefgecontroleerd, dubbelblind onderzoek: KEYNOTE-189. De belangrijkste toelatingscriteria waren gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC, geen eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerd NSCLC en geen EGFR- of ALK-genomische tumor-aberraties. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan bestraling van de borstkas hadden gekregen werden geëxcludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) om een van de volgende behandelschema's te krijgen:

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

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

De karakteristieken van de 616 patiënten bij aanvang in KEYNOTE-189 omvatten: mediane leeftijd 64 jaar (49 % 65 jaar of ouder); 59 % man; 94 % wit en 3 % Aziatisch; 43 % en 56 % met een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 en 1; 31 % PD-L1-negatief (TPS < 1 %); en 18 % met behandelde of onbehandelde hersenmetastasen bij aanvang.

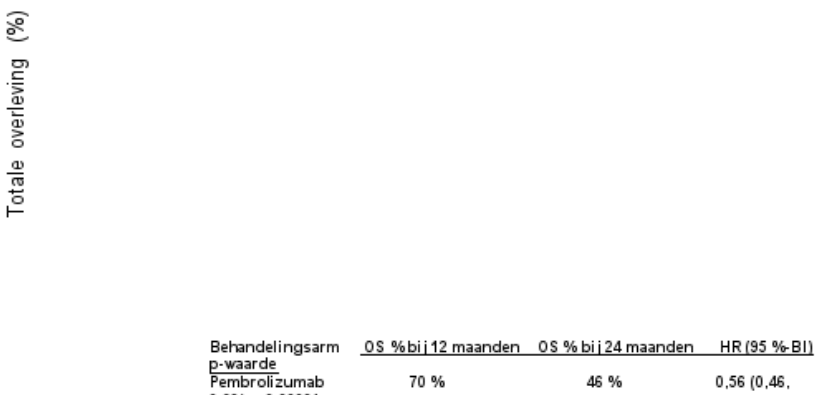
De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS (beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1). De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. In tabel 16 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven en in figuur 14 en 15 worden de Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS weergegeven. Deze zijn gebaseerd op de eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 18,8 maanden.

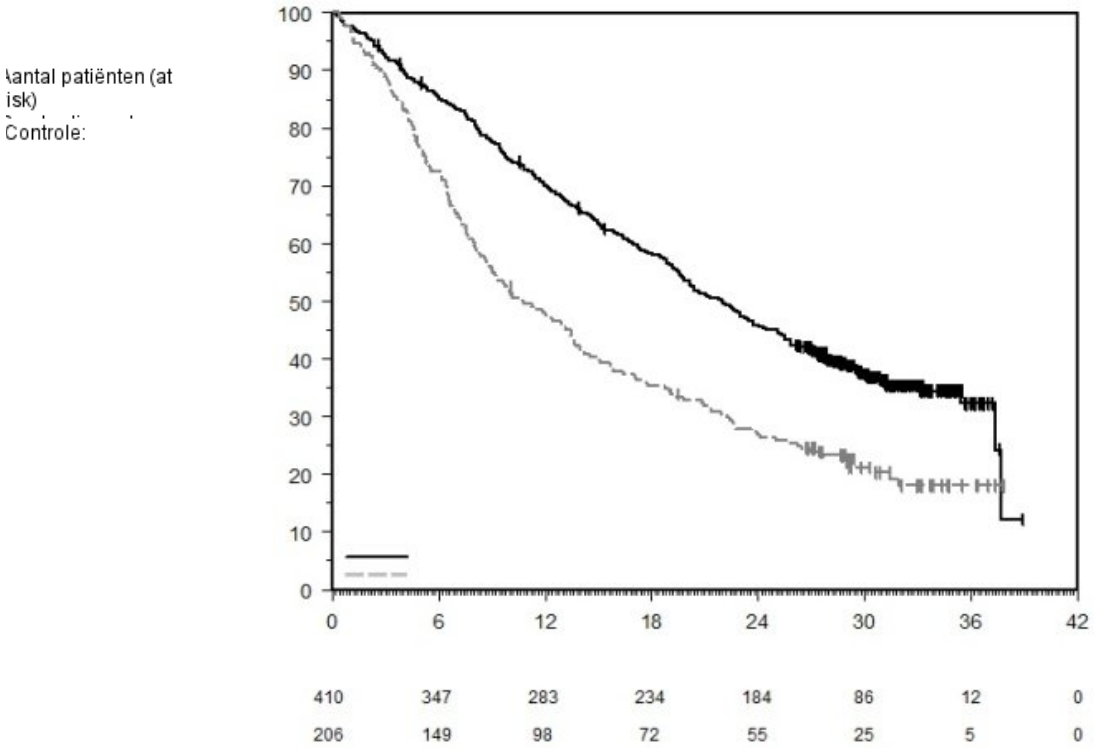
Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-189

Eindpunt	Pembrolizumab + pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie n=410	Placebo + pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie n=206
OS*		
Aantal patiënten (%) met voorval	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-waarde‡	< 0,00001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-waarde‡	< 0,00001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
Complete respons	1,2 %	0,5 %
Partiële respons	47 %	19 %
p-waarde¶	< 0,0001	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% met duur ≥ 12 maanden#	53 %	27 %

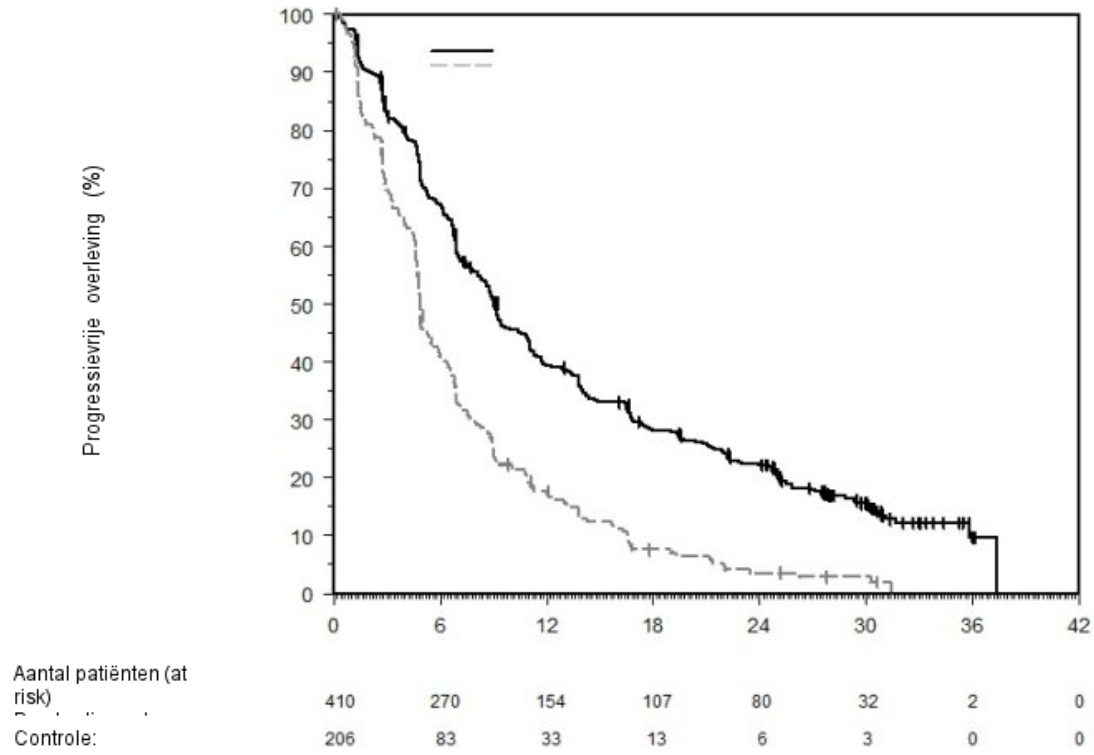
* In totaal schakelden 113 patiënten (57 %) die stopten met de onderzoeksbehandeling in de placebo-plus-chemotherapie-arm, over naar pembrolizumabmonotherapie of ze kregen een checkpoint-remmer als vervolgbehandeling.
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
¶ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd naar PD-L1-status, platinumbevattende chemotherapie en rookstatus
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 14: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-189 (*'intent to treat'*-populatie)





Figuur 15: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-189 (‘*intent to treat*’-populatie)



Er is een analyse uitgevoerd in KEYNOTE-189 bij patiënten met PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumabcombinatie: n=127 (31 %) vs. chemotherapie: n=63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumabcombinatie: n=128 (31 %) vs. chemotherapie: n=58 (28 %)] of ≥ 50 % [pembrolizumabcombinatie: n=132 (32 %) vs. chemotherapie: n=70 (34 %)] (zie tabel 17).

Tabel 17: Werkzaamheidsresultaten naar PD-L1-expressie in KEYNOTE-189*

Eindpunt	Pembrolizumab-combinatie-therapie	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie-therapie	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie-therapie	Chemotherapie
	TPS < 1 %		**TPS 1 t/m 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS-hazardratio† (95 %-BI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS-hazardratio† (95 %-BI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Gebaseerd op eindanalyse
† Hazardratio (pembrolizumabcombinatietherapie vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

Bij de eindanalyse waren er in totaal 57 patiënten van 75 jaar of ouder met NSCLC opgenomen in KEYNOTE-189 (35 in de pembrolizumabcombinatie en 22 in de controlegroep). In deze subgroep van het onderzoek werd een HR=1,54 [95 %-BI 0,76; 3,14] in OS en een HR=1,12 [95 %-BI 0,56; 2,22] in PFS voor pembrolizumabcombinatie vs. chemotherapie gemeld. Gegevens over de werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie zijn beperkt bij deze patiëntenpopulatie.

KEYNOTE-407: Gecontroleerd onderzoek naar combinatiebehandeling bij patiënten met niet eerder behandeld plaveiselcel-NSCLC
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek: KEYNOTE-407. De belangrijkste toelatingscriteria voor dit onderzoek waren gemetastaseerd plaveiselcel-NSCLC, ongeacht tumor-PD-L1-expressiestatus, en geen eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan bestraling van de borstkas hadden gekregen, werden geëxcludeerd. Randomisatie werd gestratificeerd naar tumor-PD-L1-expressie (TPS < 1 % [negatief] vs. TPS ≥ 1 %), naar paclitaxel of nab-paclitaxel volgens keuze van de onderzoeker, en naar geografische regio (Oost-Azië vs. niet-Oost-Azië). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling via intraveneuze infusie, in een van de volgende behandelingsarmen:

- Pembrolizumab 200 mg en carboplatine AUC 6 mg/ml/min op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, en paclitaxel 200 mg/m^2 op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli of nab-paclitaxel 100 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, gevolgd door pembrolizumab 200 mg elke 3 weken. Op dag 1 werd pembrolizumab toegediend voorafgaand aan de chemotherapie.
- Placebo en carboplatine AUC 6 mg/ml/min op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, en paclitaxel 200 mg/m^2 op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli of nab-paclitaxel 100 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende 4 cycli, gevolgd door placebo elke 3 weken.

Behandeling met pembrolizumab of placebo werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door BICR, onaanvaardbare toxiciteit, of tot maximaal 24 maanden. Toediening van pembrolizumab werd toegestaan na volgens RECIST vastgestelde ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en er klinisch baat bij had naar het oordeel van de onderzoeker.

In geval van ziekteprogressie bij patiënten in de placebo-arm werd pembrolizumabmonotherapie aangeboden.

Beoordeling van tumorstatus werd uitgevoerd iedere 6 weken tot en met week 18, daarna elke 9 weken tot en met week 45, gevolgd door elke 12 weken daarna.

In totaal werden 559 patiënten gerandomiseerd. De onderzoekspopulatiekenmerken waren: mediane leeftijd 65 jaar (variërend van 29 tot 88); 55 % 65 jaar of ouder; 81 % man; 77 % wit; ECOG-performance status van 0 (29 %) en 1 (71 %); en 8 % met behandelde hersenmetastasen bij aanvang. 35 % had tumor-PD-L1-expressie TPS < 1 % [negatief]; 19 % was Oost-Aziatisch; en 60 % kreeg paclitaxel.

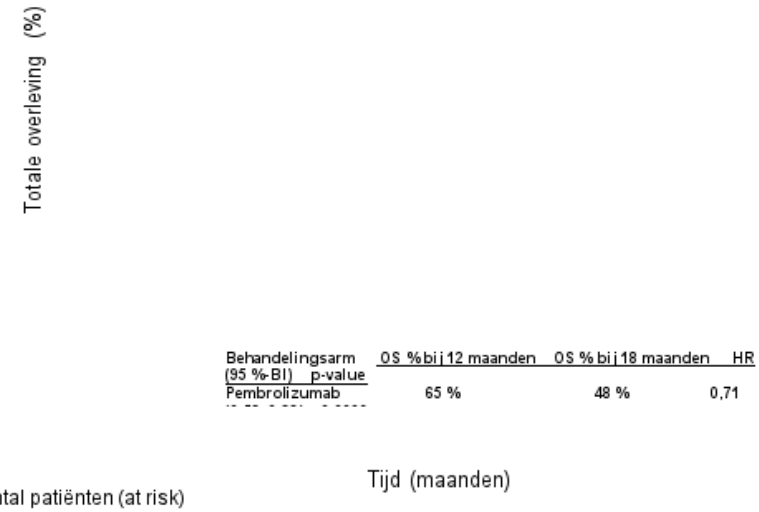
De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS (beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1). De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1 In tabel 18 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven en in figuur 16 en 17 worden de Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS weergegeven. Deze zijn gebaseerd op de eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 14,3 maanden.

Tabel 18: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-407

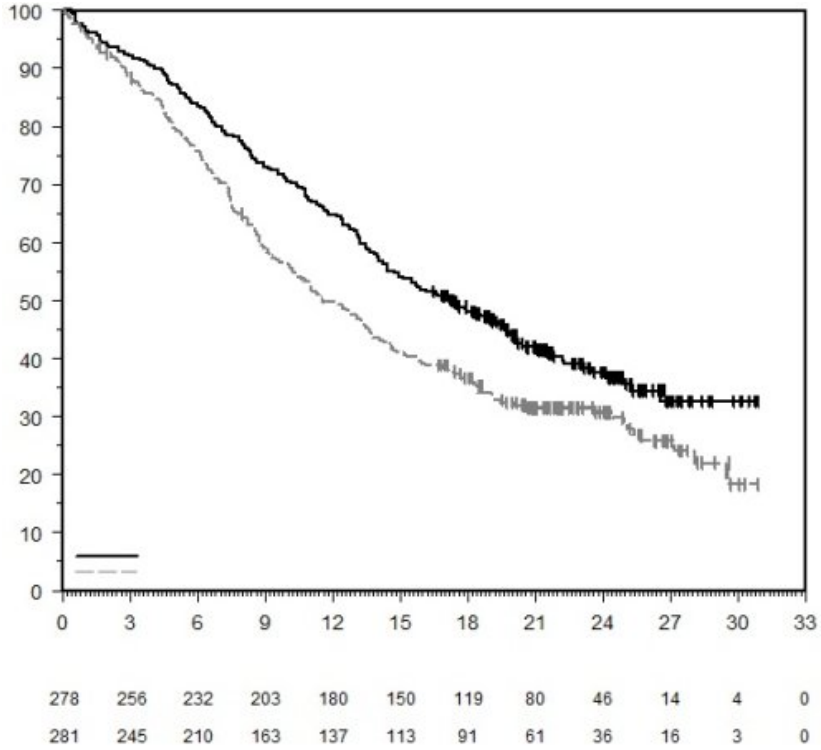
Eindpunt	Pembrolizumab Carboplatine Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatine Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS*		
Aantal patiënten (%) met voorval	168 (60 %)	197 (70 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-waarde‡	0,0006	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	217 (78 %)	252 (90 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-waarde‡	< 0,0001	
Objectieve responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
Complete respons	2,2 %	3,2 %
Partiële respons	60 %	35 %
p-waarde§	< 0,0001	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% met duur ≥ 12 maanden¶	38 %	25 %

* In totaal schakelden 138 patiënten (51 %) die stopten met de onderzoeksbehandeling in de placebo-plus-chemotherapie-arm over naar pembrolizumabmonotherapie of ze kregen een checkpoint-remmer als vervolgbehandeling.
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

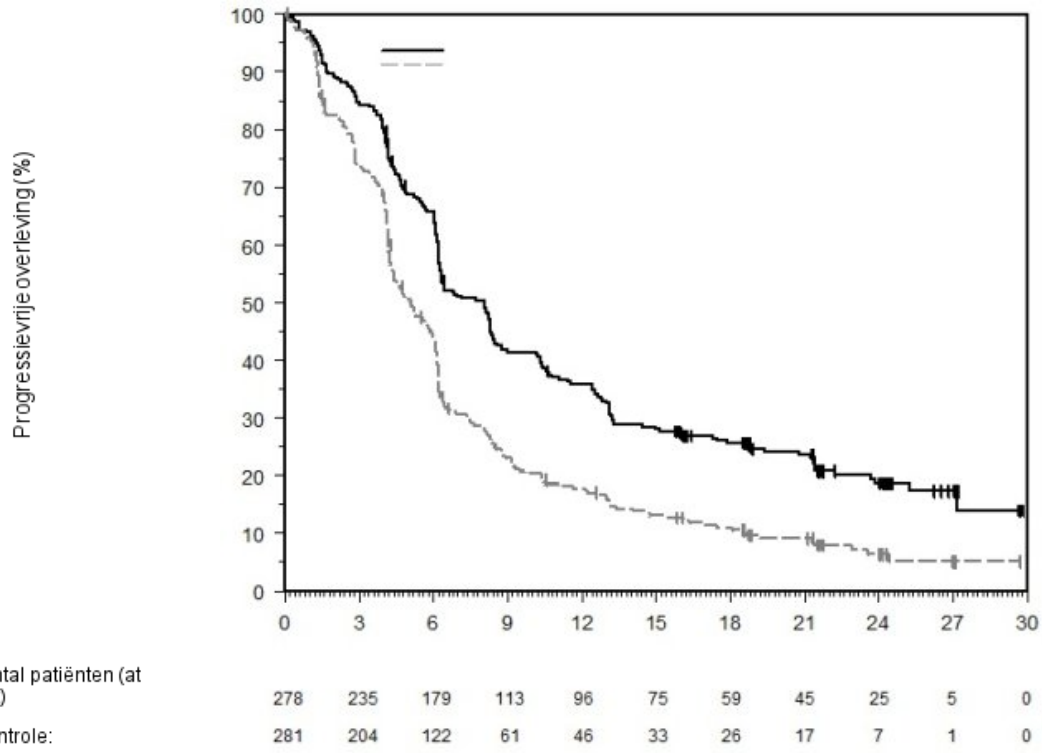
Figuur 16: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving in KEYNOTE-407



Controle:



Figuur 17: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving in KEYNOTE-407



Er is een analyse uitgevoerd in KEYNOTE-407 bij patiënten met PD-L1 TPS < 1 % [pembrolizumab plus chemotherapie-arm: n=95 (34 %) vs. placebo plus chemotherapie-arm: n=99 (35 %)], TPS 1 % t/m 49 % [pembrolizumab plus chemotherapie-arm: n=103 (37 %) vs. placebo plus chemotherapie-arm: n=104 (37 %)] of TPS ≥ 50 % [pembrolizumab plus chemotherapie-arm: n=73 (26 %) vs. placebo plus chemotherapie-arm: n=73 (26 %)] (zie tabel 19).

Tabel 19: Werkzaamheidsresultaten naar PD-L1-expressie in KEYNOTE-407*

Eindpunt	Pembrolizumab-combinatie therapie	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie-therapie	Chemotherapie	Pembrolizumab-combinatie therapie	Chemotherapie
	TPS < 1 %		**TPS 1 t/m 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS-hazardratio† (95 %-BI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS-hazardratio† (95 %-BI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Gebaseerd op eindanalyse
† Hazardratio (pembrolizumabcombinatietherapie vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

Bij de eindanalyse waren er in totaal 65 patiënten van 75 jaar of ouder met NSCLC opgenomen in KEYNOTE-407 (34 in de pembrolizumabcombinatie en 31 in de controlegroep). In deze subgroep van het onderzoek werden een HR=0,81 [95 %-BI 0,43; 1,55] in OS, een HR=0,61 [95 %-BI 0,34; 1,09] in PFS, en een ORR van 62 % en 45 % voor pembrolizumabcombinatie vs. chemotherapie gemeld. Gegevens over de werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie zijn beperkt bij deze patiëntenpopulatie.

KEYNOTE-010: Gecontroleerd onderzoek van NSCLC-patiënten eerder behandeld met chemotherapie
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-010, een gecontroleerd, multicenter open-label onderzoek naar de behandeling van gevorderd NSCLC bij patiënten die eerder behandeld waren met platinumbevattende chemotherapie. Patiënten hadden PD-L1-expressie met een TPS ≥ 1 %. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Patiënten met EGFR-activatiemutatie of ALK-translocatie hadden, voorafgaand aan het krijgen van pembrolizumab, ook ziekteprogressie tijdens goedgekeurde therapie voor deze mutaties. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar het krijgen van pembrolizumab in een dosis van 2 (n=344) of 10 mg/kg lichaamsgewicht (n=346) elke 3 weken of docetaxel in een dosis van 75 mg/m^2 elke 3 weken (n=343) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Het onderzoek excludeerde patiënten met een auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, of die in de voorafgaande 26 weken meer dan 30 Gy aan thoracale bestraling hadden gekregen. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd.

De baseline-karakteristieken voor deze populatie omvatten: mediane leeftijd 63 jaar (42 % 65 jaar of ouder); 61 % man; 72 % wit en 21 % Aziatisch en 34 % en 66 % met respectievelijk een ECOG-performancestatus van 0 en 1. Ziektekarakteristieken waren plaveiselcel (21 %) en niet-plaveiselcel (70 %); stadium IIIA (2 %); stadium IIIB (7 %); stadium IV (91 %); stabiele hersenmetastasen (15 %) en de incidentie van mutaties was EGFR (8 %) of ALK (1 %). Eerdere therapie omvatte platinum-doubletbehandeling (100 %); patiënten ondergingen een (69 %) of twee of meer (29 %) behandelingslijnen.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en PFS, beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren ORR en responsduur. Tabel 20 vat de voornaamste werkzaamheidsmetingen voor de gehele populatie (TPS ≥ 1 %) en voor de patiënten met TPS ≥ 50 % samen en figuur 18 geeft de Kaplan-Meier-curve voor OS (TPS ≥ 1 %) weer, gebaseerd op een eindanalyse met mediane follow-up van 42,6 maanden.

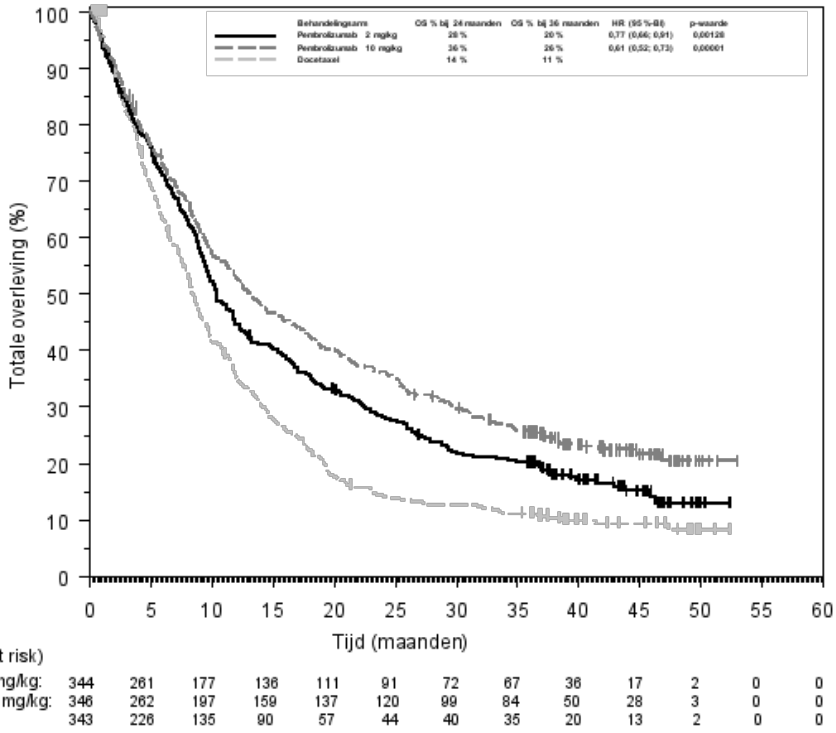
Tabel 20: Respons op pembrolizumab 2 of 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken bij eerder behandelde patiënten met NSCLC in KEYNOTE-010

Eindpunt	Pembrolizumab 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken	Pembrolizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken	Docetaxel 75 mg/m^2 elke 3 weken
TPS ≥ 1 %			
Aantal patiënten	344	346	343
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-waarde†	0,00128	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS‡			
Aantal patiënten (%) met voorval	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-waarde†	0,065	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objectieve responspercentage‡			
ORR % (95 %-BI)	20 % (16; 25)	21 % (17; 26)	9 % (6; 13)
Complete respons	2 %	3 %	0 %
Partiële respons	18 %	18 %	9 %
Responsduur‡,§			

Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% aanhoudend¶	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Aantal patiënten	139	151	152
OS			
Aantal patiënten (%) met voorval	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-waarde†	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS‡			
Aantal patiënten (%) met voorval	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-waarde†	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objectieve responspercentage‡			
ORR % (95 %-BI)	32 % (24; 40)	32 % (25; 41)	9 % (5; 14)
Complete respons	4 %	4 %	0 %
Partiële respons	27 %	28 %	9 %
Responsduur‡,§			
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% aanhoudend¶	55 %	47 %	8 %

* Hazardratio (pembrolizumab vergeleken met docetaxel) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Beoordeeld met BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
§ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
¶ Aanhoudende respons omvat alle responders die ten tijde van de analyse leefden, progressievrij waren, die geen nieuwe anti-kanker therapieën initieerden en waarvan werd vastgesteld niet verloren te zijn voor de follow-up.

Figuur 18: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-010 (patiënten met PD-L1 expressie TPS ≥ 1 %, *'intent to treat'*-populatie)



Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid waren vergelijkbaar voor de 2 mg/kg lichaamsgewicht en 10 mg/kg lichaamsgewicht pembrolizumab-armen. Uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid voor OS waren consistent ongeacht de leeftijd van het tumormonster (nieuw vs. gearchiveerd) op basis van vergelijkingen tussen groepen.

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

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

Maligne pleuraal mesothelioom
KEYNOTE-483: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met niet eerder behandeld inoperabel gevorderd of gemetastaseerd maligne pleuraal mesothelioom (MPM)
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht in KEYNOTE-483, een multicenter, gerandomiseerd, open-label actiefgecontroleerd onderzoek. De belangrijkste inclusiecriteria waren inoperabel gevorderd of gemetastaseerd MPM zonder eerdere systemische behandeling voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte. Patiënten namen deel aan het onderzoek ongeacht de PD-L1-expressie van de tumor. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen 3 jaar van de behandeling systemische behandeling nodig was, of met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, konden niet deelnemen. De randomisatie werd gestratificeerd naar histologisch subtype (epithelioïde versus niet-epithelioïde). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen. Alle studiemedicatie werd toegediend via een intraveneus infuus:

- 200 mg pembrolizumab in combinatie met 500 mg/m^2 pemetrexed en 75 mg/m^2 cisplatine of 5-6 mg/ml/min carboplatine AUC op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende maximaal 6 cycli. Dit werd gevolgd door 200 mg pembrolizumab elke 3 weken (n=222). Pembrolizumab werd toegediend vóór de chemotherapie op dag 1.
- 500 mg/m^2 pemetrexed en 75 mg/m^2 cisplatine of 5-6 mg/ml/min carboplatine AUC op dag 1 van elke 21-daagse behandelcyclus gedurende maximaal 6 cycli (n=218).

De behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot ziekteprogressie zoals bepaald door de onderzoeker volgens de aangepaste RECIST 1.1 voor mesothelioom (mRECIST), onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 6 weken uitgevoerd gedurende 18 weken, gevolgd door elke 12 weken daarna.

De karakteristieken van de 95 patiënten met niet-epithelioïde histologie in KEYNOTE-483 waren bij aanvang: mediane leeftijd van 71 jaar (variërend van 48 tot 85 jaar). Van hen was 76 % 65 jaar of ouder, 83 % was man, 85 % was wit, 15 % was niet gerapporteerd of onbekend en 1 % was Latijns-Amerikaans, 44 % en 56 % had een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 of 1.

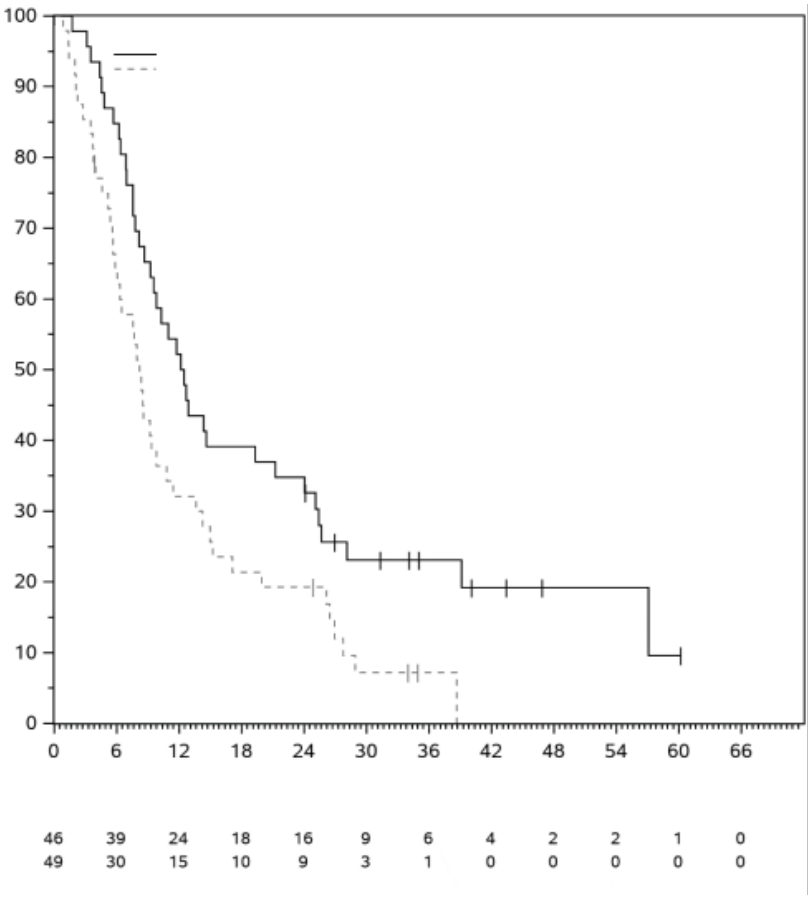
De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was OS. Aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren PFS, ORR, en DoR, zoals beoordeeld door BICR met behulp van mRECIST. Het onderzoek toonde in de hele populatie een statistisch significante verbetering aan in OS [HR 0,79; 95 %-BI: 0,64; 0,98; p-waarde 0,0162] en PFS [HR 0,80; 95 %-BI: 0,65; 0,99; p-waarde 0,0194] bij de eindanalyse en ORR [52 % (95 %-BI: 45; 59) versus 29 % (95 %-BI: 23; 35) p-waarde < 0,00001] bij de interimanalyse bij patiënten die waren gerandomiseerd naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met patiënten die waren gerandomiseerd naar alleen chemotherapie. Tabel 21 vat de belangrijkste werkzaamheidsmetingen bij de eindanalyse samen. Figuur 19 en figuur 20 tonen de Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS gebaseerd op de eindanalyse met een mediane follow-up-tijd van 9,8 maanden (variërend van 0,9 tot 60,3 maanden) bij patiënten met niet-epithelioïde maligne pleuraal mesothelioom.

Tabel 21: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-483 bij patiënten met niet-epithelioïde maligne pleuraal mesothelioom

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken + pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie (n=46)	Pemetrexed + platinumbevattende chemotherapie (n=49)
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	37 (80 %)	44 (90 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediaan in maanden† (95 %-BI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	36 (78 %)	38 (78 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediaan in maanden† (95 %-BI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objectieve responspercentage		
ORR % (95 %-BI)‡	41 % (27; 57)	6 % (1; 17)
Responsduur†		
Mediaan in maanden (spreiding)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)

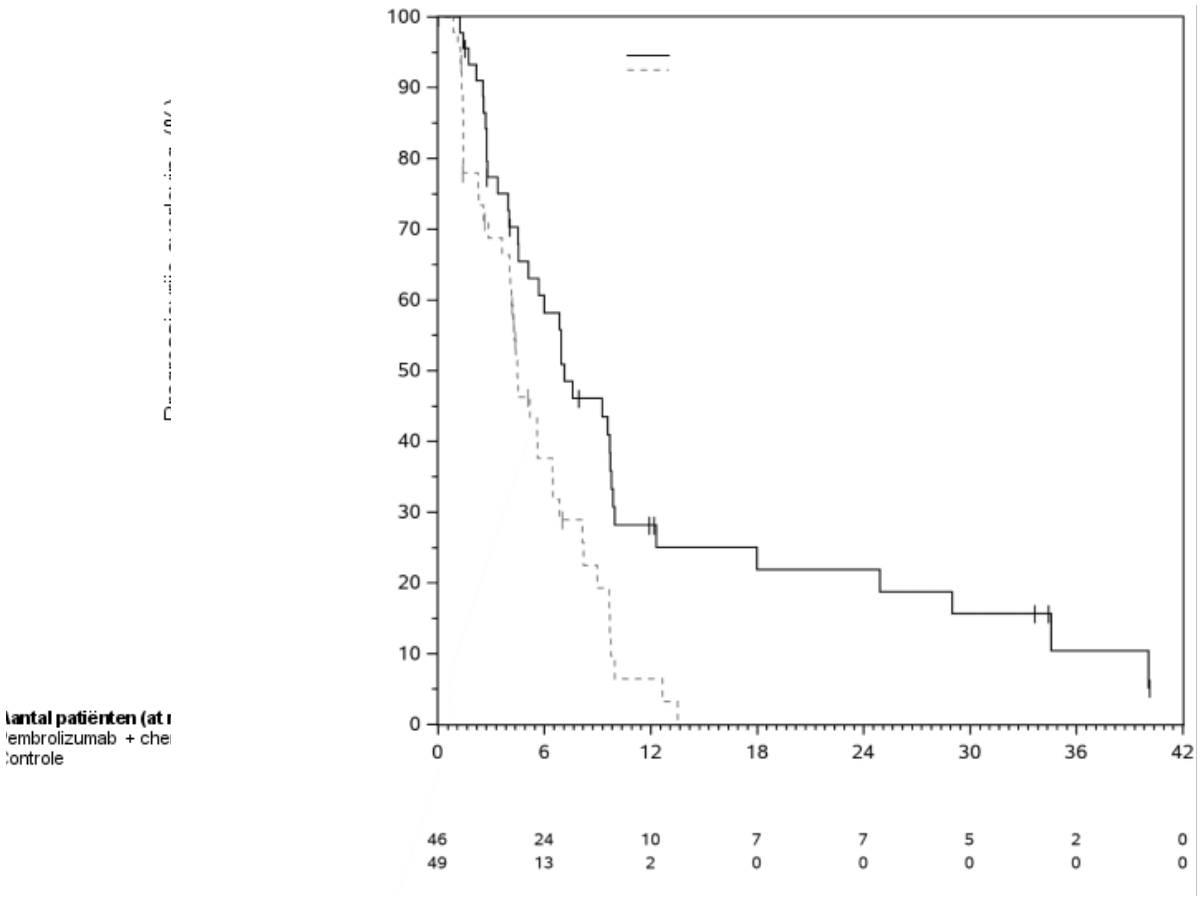
* Gebaseerd op het Cox regressiemodel met de gelijke-stand-methode van Efron met behandeling als covariabele)
† Uit product-limiet-methode (Kaplan-Meier) voor gecensureerde data
‡ Gebaseerd op de exacte methode voor binomiale data

Figuur 19: Kaplan-Meier curve voor totale overleving bij patiënten met niet-epitheloïde MPM in KEYNOTE-483



Figuur 20: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving bij patiënten met niet-epitheloïde MPM in KEYNOTE-483





Klassiek hodgkinlymfoom

KEYNOTE-204: Gecontroleerd onderzoek bij patiënten met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL)

De werkzaamheid van pembrolizumab is onderzocht in KEYNOTE-204, een gerandomiseerd, open-label, actiefgecontroleerd onderzoek bij 304 patiënten met recidief of refractair cHL. Patiënten met de volgende aandoeningen kwamen niet in aanmerking voor het onderzoek: actieve, niet-infectieuze pneumonitis, een allogene HSCT in de afgelopen 5 jaar (of > 5 jaar maar met symptomen van GVHD), een actieve auto-immuunziekte, een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, of een actieve infectie waarvoor een systemische behandeling nodig was. Randomisatie werd gestratificeerd naar eerdere ASCT (ja vs. nee) en naar ziektestatus na eerstelijnsbehandeling (primair refractair vs. recidief binnen 12 maanden na afronding vs. recidief na 12 of meer maanden na afronding). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Pembrolizumab 200 mg intraveneus elke 3 weken
- Brentuximab vedotine (BV) 1,8 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus elke 3 weken.

De patiënten kregen pembrolizumab 200 mg intraveneus elke 3 weken toegediend tot onaanvaardbare toxiciteit of gedocumenteerde ziekteprogressie, of tot maximaal 35 cycli. Er is momenteel een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over de responsduur na beëindiging van pembrolizumab bij cyclus 35. De respons werd elke 12 weken beoordeeld, met de eerste geplande post-baselinebeoordeling op week 12.

Onder de 304 patiënten in KEYNOTE-204 bevindt zich een subpopulatie van 112 patiënten bij wie een transplantatie heeft gefaald voor studiedeelname en van 137 patiënten bij wie 2 of meer eerdere behandelingslijnen hebben gefaald en die niet in aanmerking kwamen voor ASCT op het moment van studiedeelname. De baseline-karakteristieken van deze 249 patiënten waren als volgt: mediane leeftijd 34 jaar (11 % 65 jaar of ouder); 56 % man; 80 % wit en 7 % Aziatisch; en 58 % en 41 % met respectievelijk een ECOG-performancestatus van 0 en 1. Ongeveer 30 % van de patiënten was refractair op een eerstelijnsbehandeling met chemotherapie en ~45 % had eerder ASCT ondergaan. Nodulaire sclerose was het vaker voorkomende cHL-histologische subtype (~81 %). 'Bulky disease' (hoge tumorlast) en B-symptomen kwamen voor bij respectievelijk ongeveer 21 % en 28 % van de patiënten, en bij ongeveer 4 % was het beenmerg betrokken.

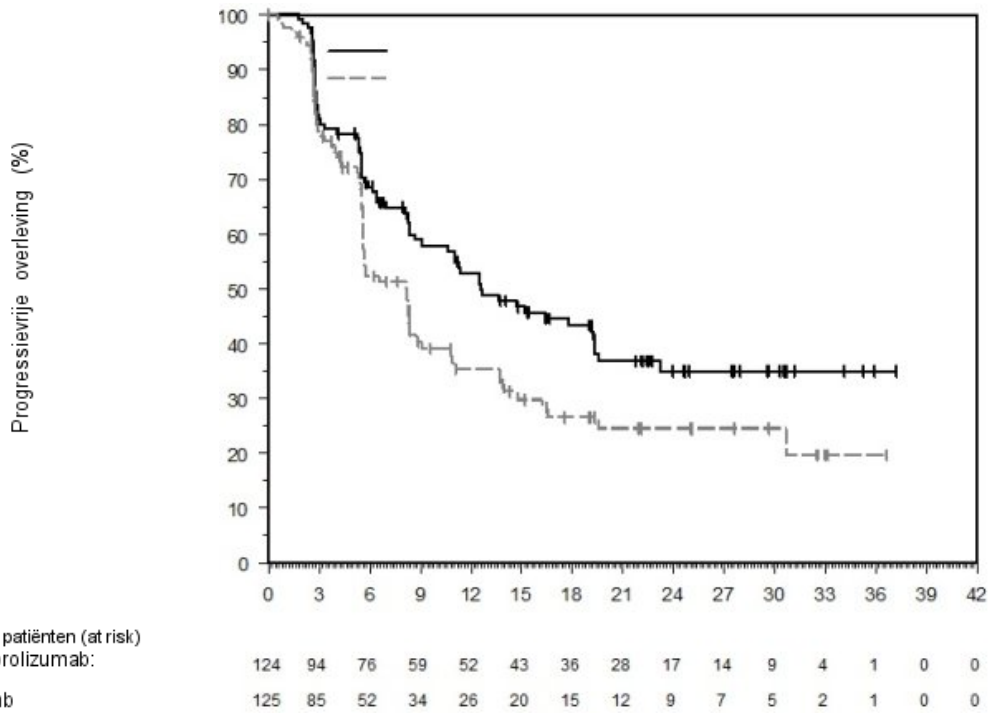
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS en de secundaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ORR, beiden beoordeeld door BICR volgens de in 2007 herziene International Working Group (IWG)-criteria. De tweede primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid, OS, was niet formeel beoordeeld op het moment van de analyse. In de ITT-populatie was de mediane follow-uptijd voor 151 patiënten die behandeld waren met pembrolizumab 24,9 maanden (spreiding: 1,8 tot 42,0 maanden). De initiële analyse resulteerde in een HR voor PFS van 0,65 (95 %-BI: 0,48; 0,88) met een eenzijdige p-waarde van 0,0027. De ORR was 66 % voor pembrolizumab vergeleken met 54 % voor de standaardbehandeling met een p-waarde van 0,0225. Werkzaamheidsresultaten van de subpopulatie zijn samengevat in tabel 22. De werkzaamheidsresultaten van deze subpopulatie kwamen overeen met de ITT-populatie. De Kaplan-Meier-curve voor PFS voor deze subpopulatie wordt weergegeven in figuur 21.

Tabel 22: Werkzaamheidsresultaten bij cHL-patiënten bij wie een transplantatie had gefaald voor studiedeelname of bij wie 2 of meer eerdere behandelingslijnen hadden gefaald en die niet in aanmerking kwamen voor ASCT in KEYNOTE-204

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=124	Brentuximab vedotine 1,8 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken n=125
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objectieve responspercentage		
ORR‡ % (95 %-BI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Complete respons	27 %	22 %
Partiële respons	39 %	33 %
Stabiele ziekte	12 %	23 %
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Aantal patiënten (%¶) met duur ≥ 6 maanden	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Aantal patiënten (%¶) met duur ≥ 12 maanden	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op patiënten met een beste totale respons als complete of partiële respons
¶ Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting

Figuur 21: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm bij cHL-patiënten bij wie een transplantatie had gefaald voor studiedeelname of bij wie 2 of meer eerdere behandelingslijnen hadden gefaald en die niet in aanmerking kwamen voor ASCT in KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013: Open-labelonderzoeken bij patiënten met recidief of refractair cHL

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

Van de KEYNOTE-087-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 35 jaar (9 % 65 jaar of ouder); 54 % man; 88 % wit en hadden 49 % en 51 % een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 4 (spreiding: 1 tot 12). 81 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 34 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 61 % had ASCT gekregen, 38 % kwam niet in aanmerking voor

transplantatie; 17 % had niet eerder brentuximab vedotine gebruikt en 37 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 81 % nodulaire sclerose, 11 % gemengdcellig, 4 % lymfocytrijk en 2 % lymfocytarm.

Van de KEYNOTE-013-patiënten waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 32 jaar (7 % 65 jaar of ouder), 58 % man; 94 % wit en hadden 45 % en 55 % een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 en 1. Het mediane aantal van eerdere behandelingslijnen toegediend voor de behandeling van cHL was 5 (spreiding: 2 tot 15). 84 % was refractair op ten minste één eerdere behandeling, waaronder 35 % dat refractair was op eerstelijnsbehandeling. 74 % had ASCT gekregen, 26 % kwam niet in aanmerking voor transplantatie en 45 % van de patiënten had eerder radiotherapie gekregen. Ziektesubtypes waren 97 % nodulaire sclerose en 3 % gemengdcellig.

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid (ORR en CRR) werden beoordeeld door BICR volgens de IWG-2007-criteria. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Respons werd beoordeeld in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013, respectievelijk elke 12 en 8 weken, met de eerste geplande post-baselinebeoordeling op week 12. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 23.

Tabel 23: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-087 en KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	**KEYNOTE-013†**
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken n=31
Objectieve responspercentage‡		
ORR % (95 %-BI)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
Complete remissie	28 %	19 %
Partiële remissie	44 %	39 %
Responsduur‡		
Mediaan in maanden (spreiding)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Niet bereikt (0,0+; 45,6+)¶
% met duur ≥ 12 maanden	59 %#	70 %Þ
% met duur ≥ 24 maanden	45 %ß	---
% met duur ≥ 60 maanden	25 %à	---
Tijd tot respons		
Mediaan in maanden (spreiding)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6) ¶
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	59 (28 %)	6 (19 %)
12 maanden OS-percentage	96 %	87 %
24 maanden OS-percentage	91 %	87 %
60 maanden OS-percentage	71 %	---

* Mediane follow-uptijd van 62,9 maanden
† Mediane follow-uptijd van 52,8 maanden
‡ Beoordeeld door BICR volgens de IWG-2007-criteria met PET-CT-scans
§ Gebaseerd op patiënten (n=150) met een respons door een onafhankelijke review
¶ Gebaseerd op patiënten (n=18) met een respons door een onafhankelijke review
# Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 62 patiënten met responsen van 12 maanden of langer
Þ Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 7 patiënten met responsen van 12 maanden of langer
ß Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 37 patiënten met responsen van 24 maanden of langer
à Gebaseerd op een Kaplan-Meier-schatting; omvat 4 patiënten met responsen van 60 maanden of langer

Werkzaamheid bij ouderen
Er zijn in totaal 46 cHL-patiënten van 65 jaar en ouder behandeld met pembrolizumab in de KEYNOTE-087-, KEYNOTE-013- en KEYNOTE-204-onderzoeken. Gegevens van deze patiënten zijn te beperkt om een conclusie te trekken over de werkzaamheid bij deze patiënten.

Urotheelcarcinoom
KEYNOTE-905: gecontroleerd onderzoek naar de combinatie met enfortumab vedotin voor neoadjuvante en adjuvante behandeling van patiënten met MIBC die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin als neoadjuvante behandeling, die werd voortgezet als adjuvante behandeling na radicale cystectomie, werd onderzocht in KEYNOTE-905. Dit was een open-label, gerandomiseerd, multicenter, actief-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met MIBC. Belangrijke inclusiecriteria waren niet eerder behandeld cT2-T4aN0M0- of cT1-T4aN1M0-MIBC bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor op cisplatine gebaseerde chemotherapie of hiervan afzagen, en die in aanmerking kwamen voor radicale cystectomie (RC) en pelviene lymfeklierdissectie (PLND), ongeacht de PD-L1-status. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar voorafgaand aan de behandeling systemische therapie nodig was, of met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking. Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd naar neoadjuvante en adjuvante behandeling met pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin, neoadjuvante en adjuvante pembrolizumab-monotherapie, of uitsluitend RC en PLND. De randomisatie werd gestratificeerd naar tumorstatus (T2N0 versus T3/T4aN0 versus T1-T4aN1), geschiktheid voor cisplatine (niet in aanmerking komend voor cisplatine versus in aanmerking komend voor cisplatine maar hiervan afgezien) en geografische regio (Verenigde Staten versus Europese Unie versus rest van de wereld). De kenmerken van de onderzoekspopulatie en de evaluatie van de werkzaamheid waren gebaseerd op de volgende behandelingsarmen; waarbij alle onderzoeksmedicatie werd toegediend via intraveneuze infusie.

- Pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin (n=170): neoadjuvant pembrolizumab 200 mg gedurende 30 minuten op dag 1 en enfortumab vedotin 1,25 mg/kg op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen gedurende 3 cycli. Na RC en PLND adjuvant pembrolizumab 200 mg gedurende 30 minuten op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen gedurende 14 cycli en adjuvant enfortumab vedotin 1,25 mg/kg op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen gedurende 6 cycli
- Alleen RC en PLND (n=174)

De behandeling werd voortgezet tot het einde van de onderzoeksmedicatie, ziekteprogressie waardoor RC en PLND niet mogelijk waren, het niet ondergaan of weigeren van RC en PLND, recidief in de adjuvante fase of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorstatus werd beoordeeld bij aanvang, binnen 5 weken voorafgaand aan RC en PLND en 6 weken na radicale cystectomie. Na RC en PLND werd de tumorstatus elke 12 weken beoordeeld gedurende maximaal 2 jaar, en daarna elke 24 weken.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd van 73 jaar; 78 % was man en 78 % was wit; 47 % had een CPS ≥ 10 en 51 % had een CPS < 10; 86 % had een ECOG-PS van 0-1 en 14 % had een ECOG-PS van 2; 18 % had T2N0, 77 % T3/T4aN0 en 5 % T1T4aN1. 41 % van de patiënten had bij aanvang een creatinineklaring van ≥ 60 ml/min, 59 % had een klaring tussen < 60 ml/min en ≥ 30 ml/min en 0,3 % had een klaring < 30 ml/min. 91 % van de patiënten had histologisch urotheelcarcinoom; 4 % had urotheelcarcinoom met plaveiseldifferentiatie, 3 % had urotheelcarcinoom met glandulaire differentiatie en 2 % had urotheelcarcinoom met een andere histologische variant.

In totaal ondergingen 149 (88 %) patiënten in de pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin-arm en 156 (90 %) patiënten in de arm met uitsluitend RC en PLND een radicale cystectomie.

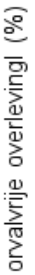
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was EFS zoals beoordeeld door BICR. Aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren het percentage patiënten met pCR zoals beoordeeld door BICR en OS. De studie toonde een statistisch significante verbetering aan in EFS, OS en pCR bij patiënten die werden behandeld met neoadjuvante en adjuvante pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin vergeleken met uitsluitend RC en PLND. De mediane follow-upduur voor patiënten die werden gerandomiseerd naar behandeling met pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotin was 20,4 maanden (bereik: 1,4-52,6 maanden). Tabel 24 geeft een samenvatting van de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid. Figuren 22 en 23 tonen de Kaplan-Meier-curven voor EFS en OS.

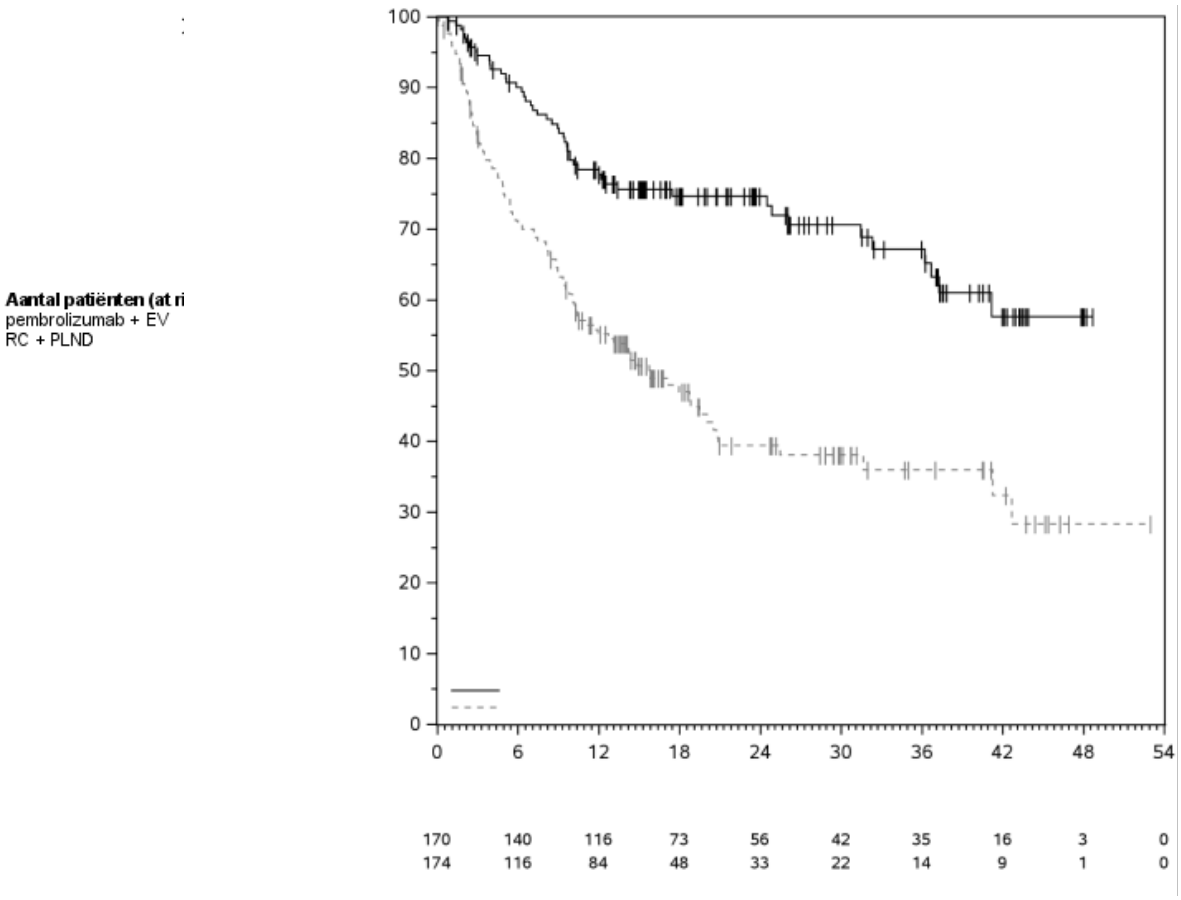
Tabel 24: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-905

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken in combinatie met enfortumab vedotin n=170**	**Uitsluitend RC en PLND n=174**
EFS		
Aantal patiënten met voorval (%)	48 (28 %)	95 (55 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	NB (37,3; NB)	15,7 (10,3; 20,5)
Hazard ratio† (95 %-BI)	0,40 (0,28; 0,57)	
p-waarde‡	< 0,0001	
OS		
Aantal patiënten met voorval (%)	38 (22 %)	68 (39 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	NB (NB, NB)	41,7 (31,8; NB)
Hazard ratio† (95 %-BI)	0,50 (0,33; 0,74)	
p-waarde‡	0,0002	
pCR		
Aantal patiënten met pCR	97	15
pCR percentage (%), (95 %-BI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Geschat behandelingsverschil (%), (95%-BI)§	48,3 (39,5; 56,5)	
p-waarde	< 0,0001	

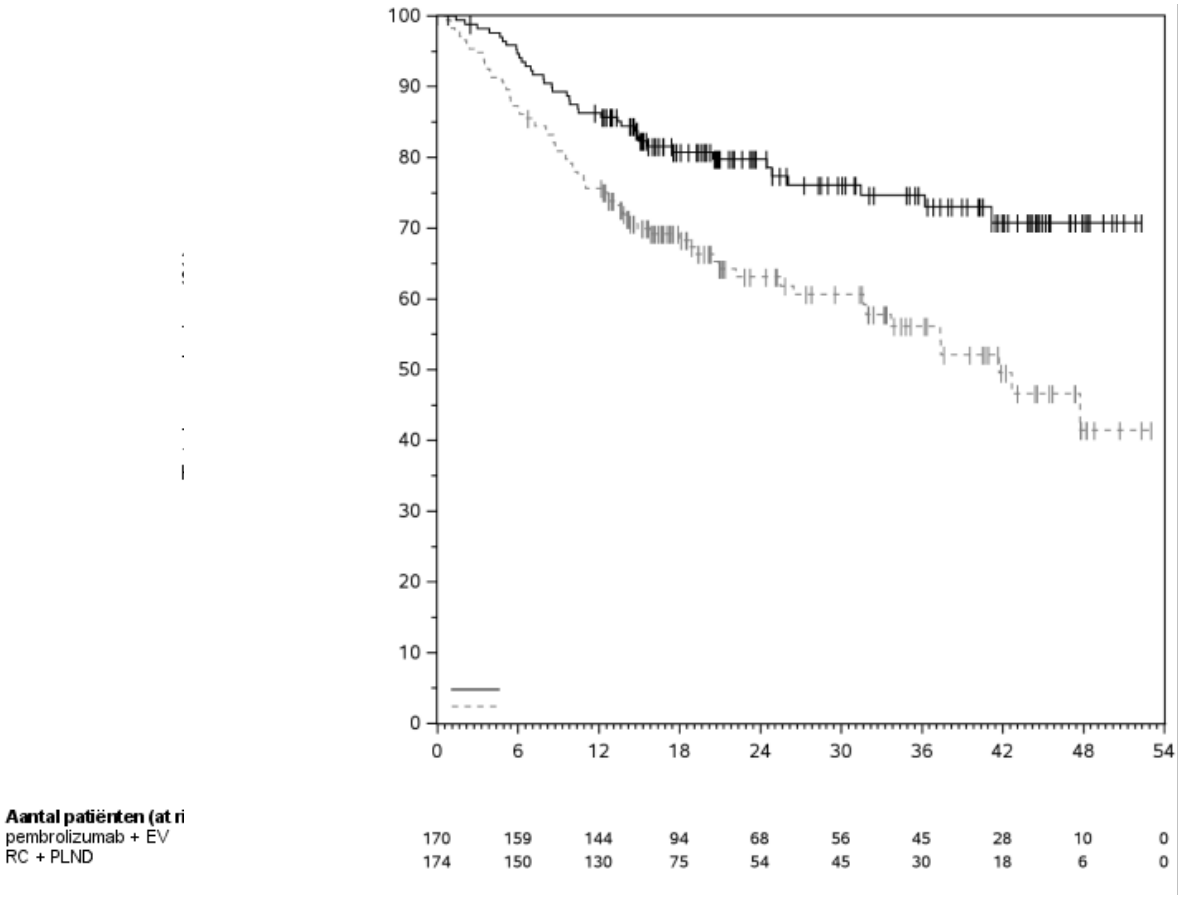
* Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen
† Gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel met de methode van Efron voor de afhandeling van gelijke eventtijden, met behandeling als covariabele
‡ Gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktoets
§ Gebaseerd op de gestratificeerde methode van Miettinen en Nurminen
NB = niet bereikt

Figuur 22: Kaplan-Meier-curve voor voorvalvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-905





Figuur 23: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-905



KEYNOTE-A39: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie met enfortumab vedotine voor de eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotine werd onderzocht in KEYNOTE-A39. Dit is een open-label, multicenter, gerandomiseerd, actiefgecontroleerd onderzoek waaraan 886 patiënten deelnamen met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Het onderzoek sloot de volgende patiënten uit: patiënten met een auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, patiënten met actieve CZS-metastasen, patiënten met aanhoudende sensorische of motorische neuropathie ≥ graad 2 of patiënten met ongecontroleerde diabetes. Ongecontroleerde diabetes werd gedefinieerd als hemoglobine A1C (HbA1c) ≥ 8 % of HbA1c ≥ 7 % met daarmee gepaard gaande diabetessymptomen. Patiënten met pneumonitis of andere vormen van interstitiële longziekte werden ook uitgesloten. Patiënten die neoadjuvante chemotherapie hadden gekregen of patiënten die adjuvante chemotherapie hadden gekregen na blaasverwijdering werden in het onderzoek opgenomen als het recidief > 12 maanden na het einde van de behandeling plaatsvond. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor cisplatine als ze minstens een van de volgende criteria hadden: glomerulaire

filtratiesnelheid 30-59 ml/min, ECOG-PS ≥ 2, gehoorverlies graad ≥ 2, of NYHA klasse III-hartfalen. Patiënten die gerandomiseerd waren naar de arm met gemcitabine en platinumbevattende chemotherapie, mochten onderhoudsimmunotherapie krijgen. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van geschiktheid voor cisplatine (geschikt of niet geschikt), PD L1-expressie (CPS ≥ 10 of CPS < 10 bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay) en levermetastasen (aanwezig of afwezig). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen. Alle onderzoeksmedicijnen werden toegediend via intraveneuze infusie.

- 200 mg pembrolizumab gedurende 30 minuten op dag 1 en 1,25 mg/kg enfortumab vedotine op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen.
- 1000 mg/m^2 gemcitabine op dag 1 en 8 en 70 mg/m^2 cisplatine of carboplatine (AUC 4,5 of 5 mg/ml/min volgens lokale richtlijnen) naar keuze van de onderzoeker, op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen.

De behandeling met pembrolizumab en enfortumab vedotine werd voortgezet tot ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1, onaanvaardbare toxiciteit, of voor pembrolizumab een maximum van 35 cycli (tot ongeveer 2 jaar). Beoordeling van de tumorstatus werd gedurende 18 maanden elke 9 weken uitgevoerd, en daarna elke 12 weken.

Onder de 886 patiënten met urotheelcarcinoom waren de kenmerken bij aanvang: mediane leeftijd van 69 jaar, 77 % man, en 67 % wit. 95 % had M1-ziekte en 5 % had M0-ziekte. 73 % had een primaire tumor in de lagere urinewegen, en 27 % in de hogere urinewegen. 54 % kwam in aanmerking voor cisplatine, 58 % had PD-L1 CPS ≥ 10 en 72 % had viscerale metastasen, waaronder 22 % met levermetastasen. 20 % had een normale nierfunctie en 37 %, 41 % en 2 % had respectievelijk een milde, matige of ernstige nierfunctiestoornis. 97 % had een ECOG-PS van 0-1 en 3 % had een ECOG-PS van 2. 85 % had een histologie van transitioneelcelcarcinoom (TCC), 2 % had TCC met andere histologie en 6 % had TCC met plaveiseldifferentiatie. 32 % van de patiënten in de arm met gemcitabine en op platinum gebaseerde chemotherapie kreeg onderhoudsimmunotherapie.

De primaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren PFS zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 en OS. Secundaire uitkomstmaten waren ORR en DoR zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1 en tijd tot pijnprogressie (*time to pain progression*, TTPP).

Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering aan in OS, PFS en ORR bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met enfortumab vedotine, vergeleken met patiënten die gerandomiseerd waren naar gemcitabine en op platinum gebaseerde chemotherapie.

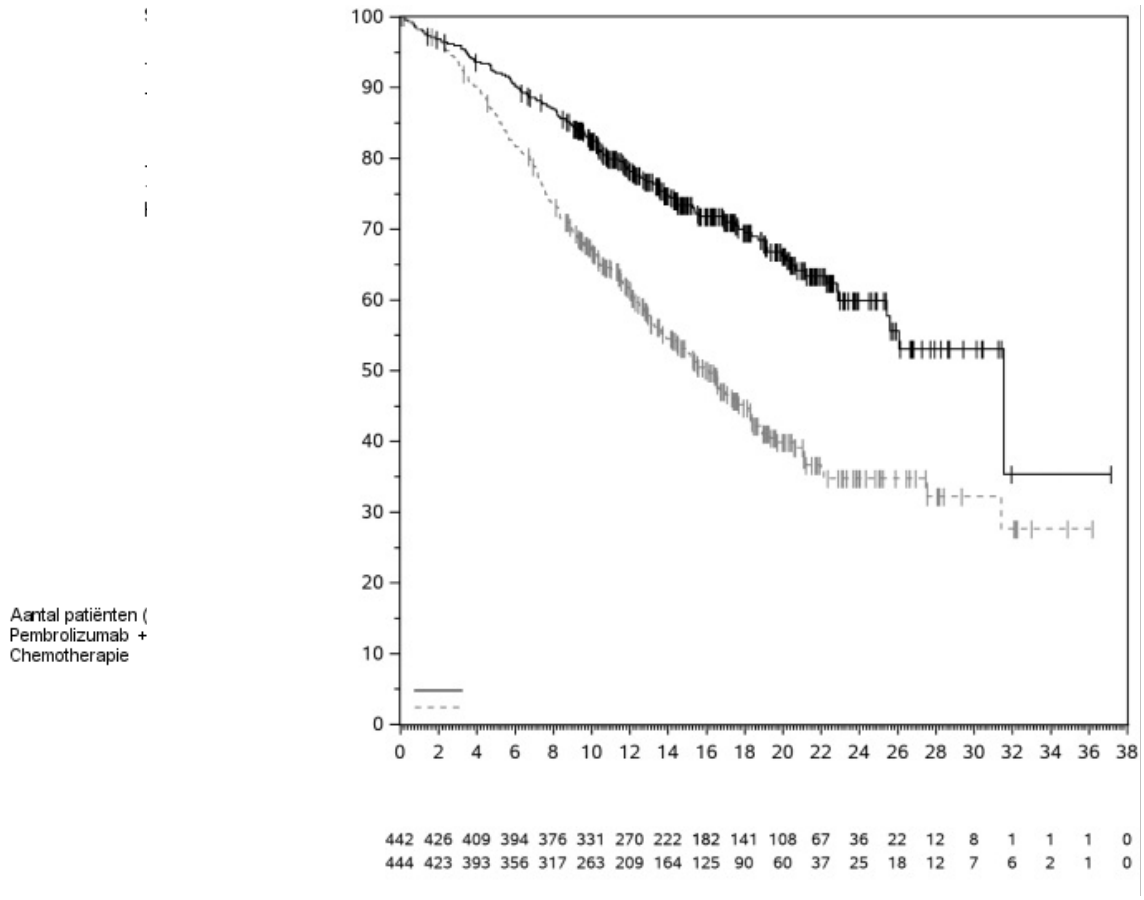
De mediane follow-uptijd voor 442 patiënten behandeld met pembrolizumab en enfortumab vedotine was 17,3 maanden (bereik: 0,3 tot 37,2 maanden). De belangrijkste werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in Tabel 25 en Figuren 24 en 25.

Tabel 25: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-A39

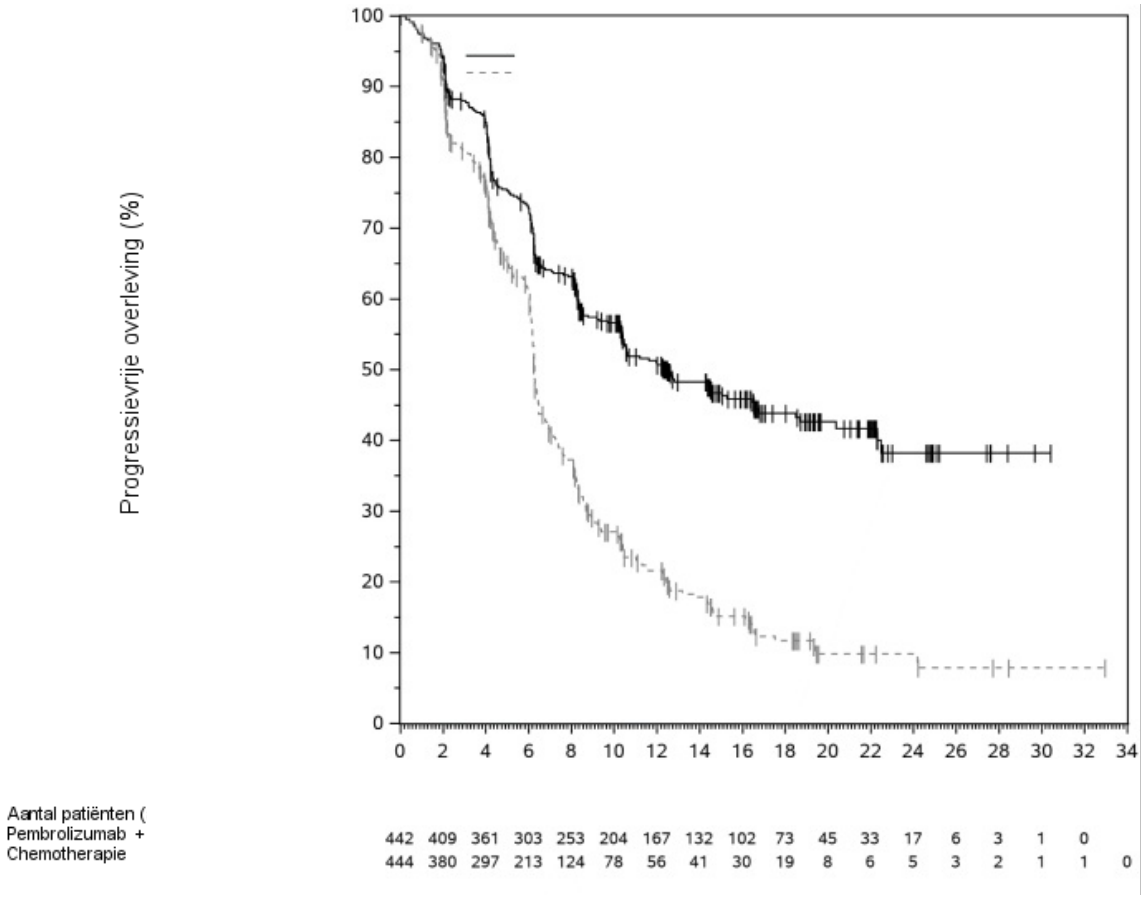
Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken in combinatie met enfortumab vedotine n=442**	**Gemcitabine + Platinum chemotherapie met of zonder onderhoudsimmuno-therapie n=444**
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	133 (30 %)	226 (51 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	31,5 (25,4; NB)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-waarde†	< 0,00001	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	223 (50 %)	307 (69 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-waarde†	< 0,00001	
Objectieve responspercentage‡		
ORR§ % (95 %-BI)	68 % (63,1; 72,1)	44 % (39,7; 49,2)
p-waarde¶	< 0,00001	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-regressiemodel
† Tweezijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Bevat alleen patiënten met meetbare ziekte bij aanvang
§ Gebaseerd op patiënten met een beste algehele respons als bevestigde complete of partiële respons
¶ Tweezijdige p-waarde gebaseerd op Cochran-Mantel-Haenszel-test gestratificeerd naar PD-L1-expressie, geschiktheid voor cisplatine en levermetastasen
NB = niet bereikt

Figuur 24: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving in KEYNOTE-A39



Figuur 25: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving in KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Gecontroleerd onderzoek bij urotheelcarcinoompatiënten die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab zijn onderzocht in KEYNOTE-045, een multicenter, open-label, gerandomiseerd (1:1), gecontroleerd onderzoek voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten met ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie. Patiënten moeten een platinumbevattende eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderde/gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of als neo-adjuvante/adjuvante behandeling, met recidief/progressie ≤ 12 maanden na afronding van de behandeling. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar toediening van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=270) of naar een van de volgende door de onderzoeker uitgekozen chemotherapiebehandelingen die alle elke 3 weken intraveneus werden gegeven (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) of vinflunine 320 mg/m^2 (n=87). Patiënten werden met pembrolizumab behandeld tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Behandeling kon worden

voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten zonder ziekteprogressie konden tot maximaal 24 maanden behandeld worden. Het onderzoek excludeerde patiënten met auto-immuunziekte, een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was en patiënten die meer dan 2 eerdere lijnen systemische chemotherapie voor gemetastaseerd urotheelcarcinoom hadden ondergaan. Patiënten met een ECOG-performancestatus van 2 moesten een hemoglobine ≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l) hebben, mochten geen levermetastasen hebben en moesten de laatste dosis van hun laatste voorafgaande chemotherapiebehandeling ≥ 3 maanden voor includering gekregen hebben. Beoordeling van de tumorstatus werd 9 weken na de eerste dosis uitgevoerd, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en elke 12 weken daarna.

Onder de 542 gerandomiseerde patiënten in KEYNOTE-045 waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 66 jaar (variërend van 26 tot 88), 58 % 65 jaar of ouder; 74 % man; 72 % wit en 23 % Aziatisch; 56 % ECOG-performancestatus van 1 en 1 % ECOG-performancestatus van 2; en 96 % M1-ziekte en 4 % M0-ziekte. 87 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 34 % met levermetastasen. 86 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 14 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen. 15 % van de patiënten had ziekteprogressie na eerdere platinumbevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie. 21 % had 2 eerdere systemische behandelingen in de metastatische setting ontvangen. 76 % van de patiënten had eerder cisplatine ontvangen, 23 % had eerder carboplatine ontvangen en 1 % had andere behandelingen op basis van platinum ondergaan.

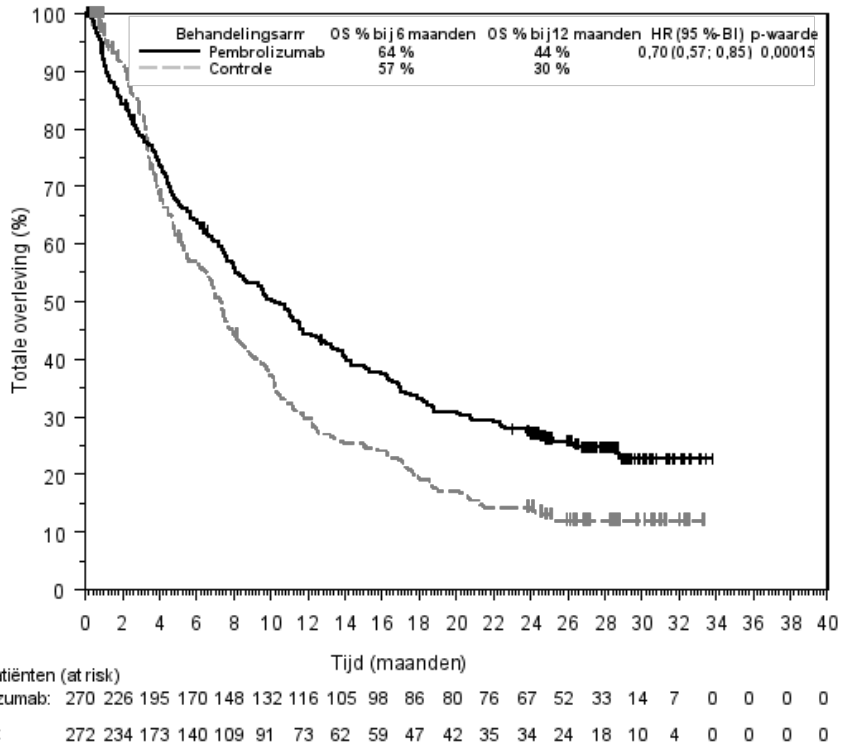
De primaire uitkomsten voor werkzaamheid waren OS en PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1. Secundaire uitkomstmaten waren ORR (beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1) en responsduur. Tabel 26 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid samen voor de ITT-populatie bij de eindanalyse. De Kaplan-Meier-curve die gebaseerd is op de eindanalyse voor OS wordt weergegeven in figuur 26. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in OS en ORR voor patiënten die werden gerandomiseerd naar pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie met betrekking tot PFS.

Tabel 26: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom, eerder behandeld met chemotherapie in KEYNOTE-045

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

* Hazardratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
§ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen
¶ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 26: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-045 (*'intent to treat'*-populatie)



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

Tabel 27: OS met PD-L1-expressie

PD-L1 Expressie	Pembrolizumab	Chemotherapie	
	OS met PD-L1 Expressie Aantal (%) patiënten met voorval*		Hazardratio† (95 %-BI)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37; 0,81)

* Gebaseerd op de eindanalyse
† Hazardratio (pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

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

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

Onder 370 patiënten met urotheelcarcinoom die niet aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie waren de baseline-karakteristieken: mediane leeftijd 74 jaar (82 % 65 jaar of ouder); 77 % man, en 89 % wit en 7 % Aziatisch. 88 % had M1-ziekte en 12 % had M0-ziekte. 85 % van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 21 % met levermetastasen. Redenen voor het niet in aanmerking komen voor cisplatine omvatten: baseline creatineklaring < 60 ml/min (50 %), ECOG-performancestatus van 2 (32 %), ECOG-performancestatus van 2 en baseline creatineklaring < 60 ml/min (9 %) en overige (klasse III hartfalen, graad 2 of hoger perifere neuropathie en graad 2 of hoger gehoorverlies; 9 %). 90 % van de patiënten was nog niet eerder behandeld en 10 % kreeg eerder adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie op basis van platinum. 81 % had een primaire tumor in de onderste urinewegen en 19 % had een primaire tumor in de bovenste urinewegen.

De primaire uitkomst voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, PFS en OS. Tabel 28 vat de belangrijkste uitkomstmaten voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie bij de eindanalyse samen gebaseerd op een mediane follow-uptijd van 11,4 maanden (spreiding: 0,1; 41,2 maanden) voor alle patiënten.

Tabel 28: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor cisplatinebevattende chemotherapie in KEYNOTE-052

Eindpunt	n=370
Objectieve responspercentage*	
ORR % (95 %-BI)	29 % (24; 34)
Percentage ziektebeheersing†	47 %
Complete respons %	9 %
Partiële respons %	20 %
Stabiele ziekte	18 %
Responsduur	
Mediaan in maanden (spreiding)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% met duur ≥ 6 maanden	81 %‡
Tijd tot respons	
Mediaan in maanden (spreiding)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 maanden PFS-percentage	33 %
12 maanden PFS-percentage	22 %
OS	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 maanden OS-percentage	67 %
12 maanden OS-percentage	47 %

* Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
† Gebaseerd op beste respons van stabiele ziekte of beter
‡ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen; omvat 84 patiënten met een respons van 6 maanden of langer

In KEYNOTE-052 werd een analyse uitgevoerd onder patiënten die tumoren hadden die PD-L1 vertoonden met een CPS < 10 (n=251; 68 %) of ≥ 10 (n=110; 30 %) (zie tabel 29). De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.

Tabel 29: ORR en OS met PD-L1-expressie

Eindpunt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objectieve responspercentage*		
ORR % (95 %-BI)	20 % (16; 26)	47 % (38; 57)
OS		
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 maanden OS-percentage	41 %	61 %

* BICR gebruikmakend van RECIST 1.1

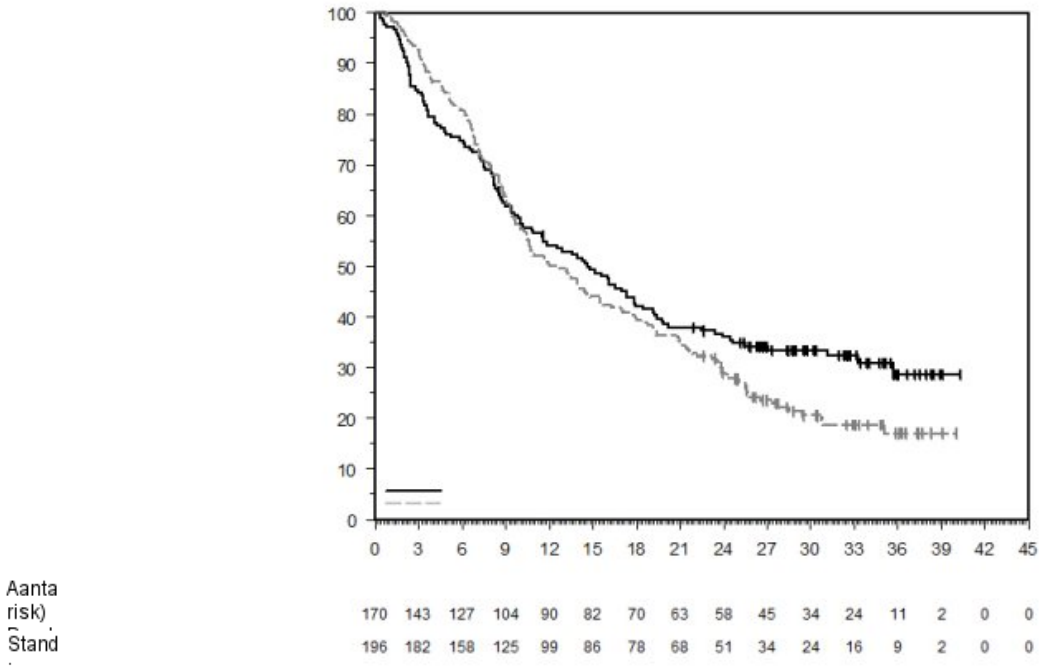
KEYNOTE-361 is een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, klinisch fase-III onderzoek naar pembrolizumab met of zonder platinumbevattende combinatiechemotherapie (gemcitabine met cisplatine ofwel met carboplatine) versus chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. De resultaten van KEYNOTE-361 voor pembrolizumab in combinatie met chemotherapie lieten geen statistisch significante verbetering zien in PFS beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 %-BI: 0,65, 0,93; p=0,0033), en in OS (HR 0,86; 95 %-BI: 0,72, 1,02; p=0,0407) versus alleen chemotherapie. Volgens de vooraf gespecificeerde hiërarchische testvolgorde konden er geen formele testen worden uitgevoerd voor de statistische significantie van pembrolizumab vergeleken met chemotherapie. De primaire werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumabmonotherapie bij patiënten voor wie de onderzoeker carboplatine in plaats van cisplatine had gekozen als chemotherapie waren consistent met de KEYNOTE-052-resultaten. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 10 waren vergelijkbaar met de totale populatie voor wie carboplatine was gekozen als chemotherapie. Zie tabel 30 en figuren 27 en 28.

Tabel 30: Respons op pembrolizumab 200 mg elke 3 weken of chemotherapie bij patiënten met niet eerder behandeld urotheelcarcinoom voor wie de onderzoeker carboplatine in plaats van cisplatine had gekozen als chemotherapie in KEYNOTE-361

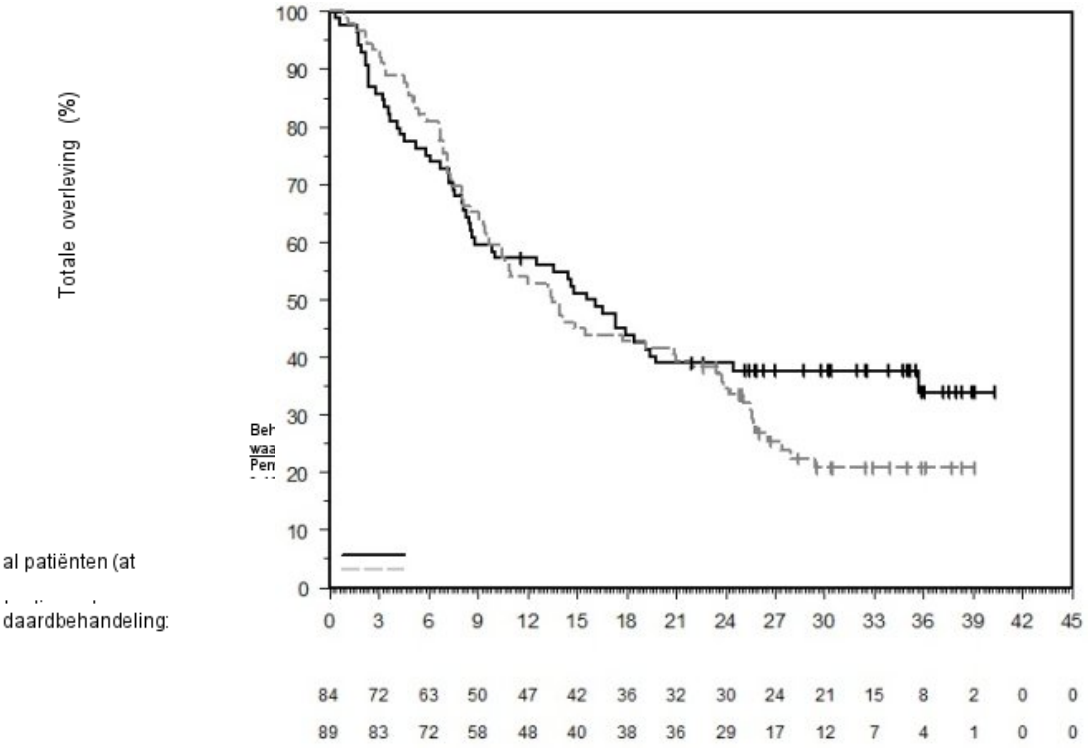
Eindpunt	Pembrolizumab n=170	Chemotherapie n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chemotherapie CPS ≥ 10 n=89
Objectieve responspercentage*				
ORR % (95 %-BI)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
Complete respons	10 %	11 %	12 %	18 %
Partiële respons	18 %	31 %	18 %	28 %
Responsduur*				
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NB (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% met duur ≥ 12 maanden†	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 maanden PFS-percentage	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 maanden OS-percentage	54 %	51 %	57 %	54 %

* Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
† Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen
NB = niet bereikt

Figuur 27: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-361 (‘*intent to treat*’-populatie, keuze voor carboplatine)



Figuur 28: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-361 (patiënten met PD-L1-expressie CPS ≥ 10, ‘*intent to treat*’-populatie, keuze voor carboplatine)



al patiënten (at

daardbehandeling:

Hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom
KEYNOTE-689: Gecontroleerd onderzoek naar de neoadjuvante en adjuvante behandeling van patiënten met resectabel lokaal gevorderde HNSCC
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-689. Dit was een gerandomiseerd, multicenter, open-label, actiefgecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 714 patiënten met resectabel lokaal gevorderd (Stadium III-IVA) HNSCC. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte bij wie binnen twee jaar na de behandeling een systemische behandeling nodig was of patiënten met een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van het onderzoek. Randomisatie werd gestratificeerd naar primaire tumorlocatie (orofarynx/mondholte versus larynx versus hypofarynx), tumorstadium volgens AJCC 8e editie (III vs. IVA) en PD-L1-status (TPS ≥ 50 % versus TPS < 50 %).

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Behandelingsarm A: neoadjuvante pembrolizumab 200 mg gedurende 2 cycli voorafgaand aan chirurgische resectie. Binnen 6 weken na de operatie, pembrolizumab 200 mg gedurende 3 cycli in combinatie met of bestraling + 3 cycli gelijktijdige cisplatine 100 mg/m^2 elke 3 weken voor patiënten met pathologische kenmerken met hoog risico na de operatie, of alleen bestraling voor patiënten zonder pathologische kenmerken met hoog risico na de operatie. Dit werd gevolgd door pembrolizumab 200 mg elke 3 weken gedurende maximaal 12 cycli.
- Behandelingsarm B: geen neoadjuvante behandeling voorafgaand aan de operatie. Binnen 6 weken na de operatie, of bestraling + 3 cycli gelijktijdige cisplatine 100 mg/m^2 elke 3 weken voor patiënten met pathologische kenmerken met hoog risico na de operatie, of alleen bestraling voor patiënten zonder pathologische kenmerken met hoog risico na de operatie.

Pathologische kenmerken met hoog risico worden gedefinieerd als bewijs van positieve snijranden of van extranodale groei na chirurgische resectie.

Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot door RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie beoordeeld door BICR, tot voltooiing van de behandeling (17 cycli), tot ziekteprogressie die definitieve chirurgie uitsloot, tot recidief in de adjuvante fase, tot ziekteprogressie voor degenen die geen operatie kregen of een onvolledige resectie hadden en de adjuvante fase ingingen, of onaanvaardbare toxiciteit. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd vóór de operatie in week 6 in de neoadjuvante fase. Na de start van de adjuvante fase werd de tumorstatus 12 weken na het einde van de RT ± cisplatine behandeling beoordeeld en vervolgens elke 3 maanden tot het einde van jaar 3. Daarna elke 6 maanden tot het einde van jaar 5. In behandelingsarm A onderging 89 % van de patiënten een operatie vergeleken met 88 % in behandelingsarm B. In behandelingsarm A kreeg 29 % van de patiënten cisplatine plus bestraling en 46 % kreeg alleen bestraling. In behandelingsarm B kreeg 40 % van de patiënten cisplatine plus bestraling en 39 % kreeg alleen bestraling.

Van de 714 patiënten in KEYNOTE-689 hadden er 682 (96 %) tumoren met PD-L1 expressie met een CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Bij aanvang waren de kenmerken van deze 682 patiënten: mediane leeftijd van 60 jaar (bereik: 22 tot 87), 33 % was 65 jaar of ouder; 79 % man; 78 % wit, 13 % Aziatisch en 2,5 % zwart; 43 % had een ECOG PS van 1, en 79 % was voormalige/huidige roker. Vier procent van de tumoren van de patiënten was HPV-positief, 26 % had stadium III-ziekte en 74 % had stadium IVA-ziekte.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was EFS door BICR, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van: ziekteprogressie die definitieve chirurgie uitsloot, lokale of afstand-ziekteprogressie of recidief, of overlijden door welke oorzaak dan ook. Secundaire primaire maligniteit viel hier niet onder. Aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren mPR beoordeeld door BIPR, OS en pCR beoordeeld door BIPR.

Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in EFS (HR 0,73; 95 %-BI 0,58; 0,92; pwaarde 0,00411) bij patiënten die gerandomiseerd werden naar pembrolizumab in combinatie met bestraling met of zonder gelijktijdige cisplatine in vergelijking met degenen die gerandomiseerd werden naar bestraling met of zonder gelijktijdige cisplatine bij de eerste vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse in de totale populatie. OS bij tussentijdse analyse werd niet formeel geanalyseerd. Tabel 31 vat de belangrijkste werkzaamheidsresultaten samen voor de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met tumoren met PD-L1 expressie met een CPS ≥ 1 bij een mediane follow-up tijd van 27,0 maanden (bereik: 0,5 tot 66,5 maanden). Figuren 29 en 30 tonen de Kaplan-Meier-curves voor EFS en OS.

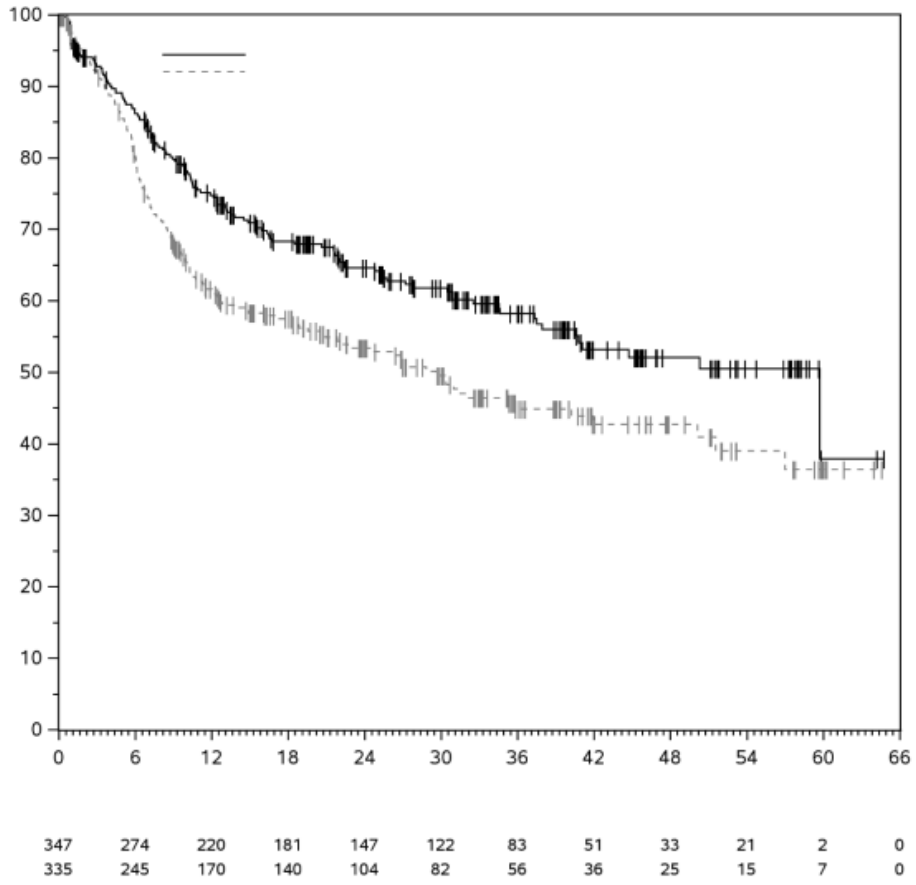
Tabel 31: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-689 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken met RT met of zonder cisplatine n=347**	**RT met of zonder cisplatine n=335**
EFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	128 (37 %)	156 (47 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	59,7 (37,9; NB)	29,6 (19,5; 41,9)

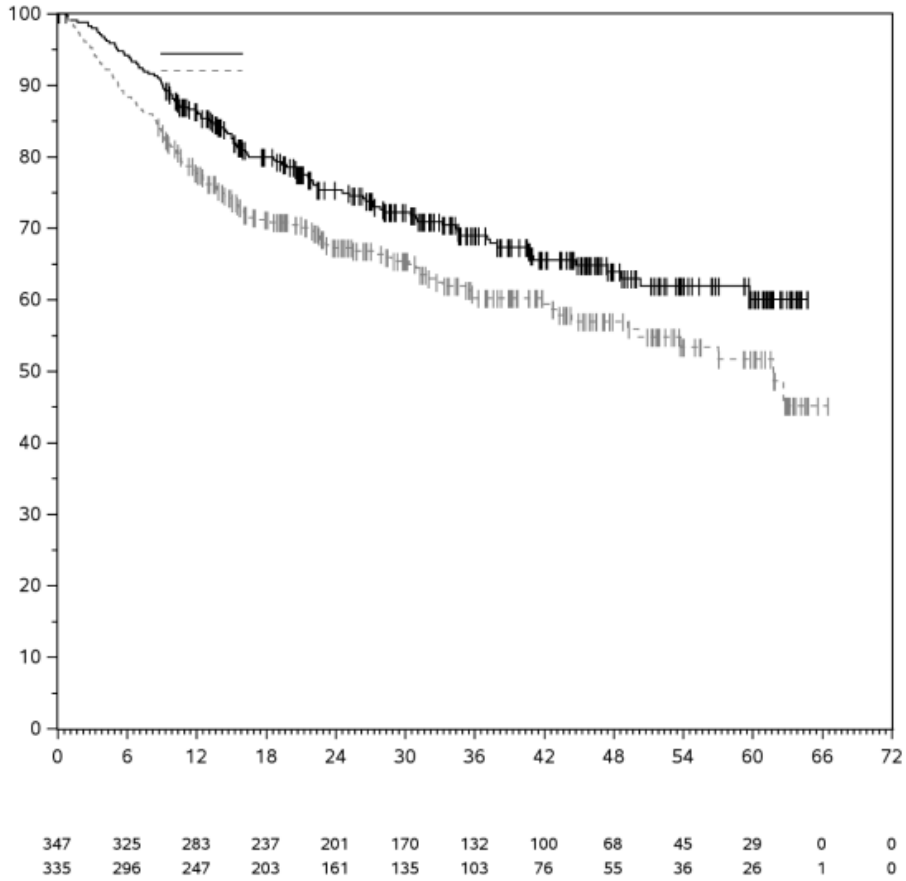
Hazard-ratio† (95 %-BI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-waarde‡	0,00140	
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	106 (31 %)	128 (38 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	NB (NB; NB)	61,8 (49,2; NB)
Hazard-ratio† (95 %-BI)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Op basis van product-limiet (Kaplan-Meier) methode voor gecensureerde gegevens
† Op basis van Cox-regressiemodel met Efron's methode voor het omgaan met gelijke waarden met behandeling als covariaat gestratificeerd naar primaire tumorlocatie en tumorstadium
‡ Eenzijdige p-waarde op basis van log-rank-test gestratificeerd naar primaire tumorlocatie en tumorstadium: vergeleken met een eenzijdige p-waardegrens van 0,0124
NB = niet bereikt

Figuur 29: Kaplan-Meier-curve voor voorvalvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-689 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



Figuur 30: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-689 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: Gecontroleerd onderzoek naar monotherapie en combinatietherapie bij HNSCC-patiënten die niet eerder behandeld zijn bij terugkerende of metastatische omstandigheden

De werkzaamheid van pembrolizumab is onderzocht in KEYNOTE-048, een multicenter, gerandomiseerd, open-label, actiefgecontroleerd onderzoek bij patiënten met histologisch bevestigd gemetastaseerd of terugkerend HNSCC van de mondholte, farynx of larynx, die niet eerder systemische therapie hadden gekregen voor terugkerende of gemetastaseerde ziekte en die als ongeneeslijk werden beschouwd met lokale therapieën. Patiënten met een nasofarynxcarcinoom, een actieve auto-immuunziekte waarvoor binnen twee jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was of een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van het onderzoek. Randomisatie werd gestratificeerd naar tumor-PD-L1-expressie (TPS ≥ 50 % of < 50 %), HPV-status (positief of negatief) en ECOG PS (0 vs. 1). De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken
- Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken, carboplatine AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken of cisplatine 100 mg/m^2 elke 3 weken, en 5-FU 1000 mg/m^2/d 4 aaneengesloten dagen elke 3 weken (maximaal 6 cycli met platinum en 5-FU)
- Cetuximab in oplaaddosis van 400 mg/m^2 en vervolgens 250 mg/m^2 eenmaal per week, carboplatine AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken of cisplatine 100 mg/m^2 elke 3 weken, en 5-FU 1000 mg/m^2/d 4 dagen aaneen elke 3 weken (maximaal 6 cycli met platinum en 5-FU)

Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Toediening van pembrolizumab werd bij overschrijding van de volgens RECIST vastgestelde ziekteprogressie toegestaan als de patiënt klinisch stabiel was en er naar het oordeel van de onderzoeker klinisch voordeel mee behaalde. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd in week 9, vervolgens elke 6 weken gedurende het eerste jaar en daarna elke 9 weken tot en met 24 maanden.

Van de 882 patiënten in KEYNOTE-048 hadden 754 patiënten (85 %) tumor-PD-L1-expressie met CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.De uitgangskenmerken van deze 754 patiënten waren: mediane leeftijd 61 jaar (variërend van 20 tot 94), 36 % 65 jaar of ouder; 82 % man; 74 % wit en 19 % Aziatisch; 61 % ECOG-performancestatus van 1 en 77 % voormalige/huidige rokers. Ziektekenmerken waren: 21 % HPV-positief en 95 % had stadium IV-ziekte (stadium IVa 21 %, stadium IVb 6 % en stadium IVc 69 %).

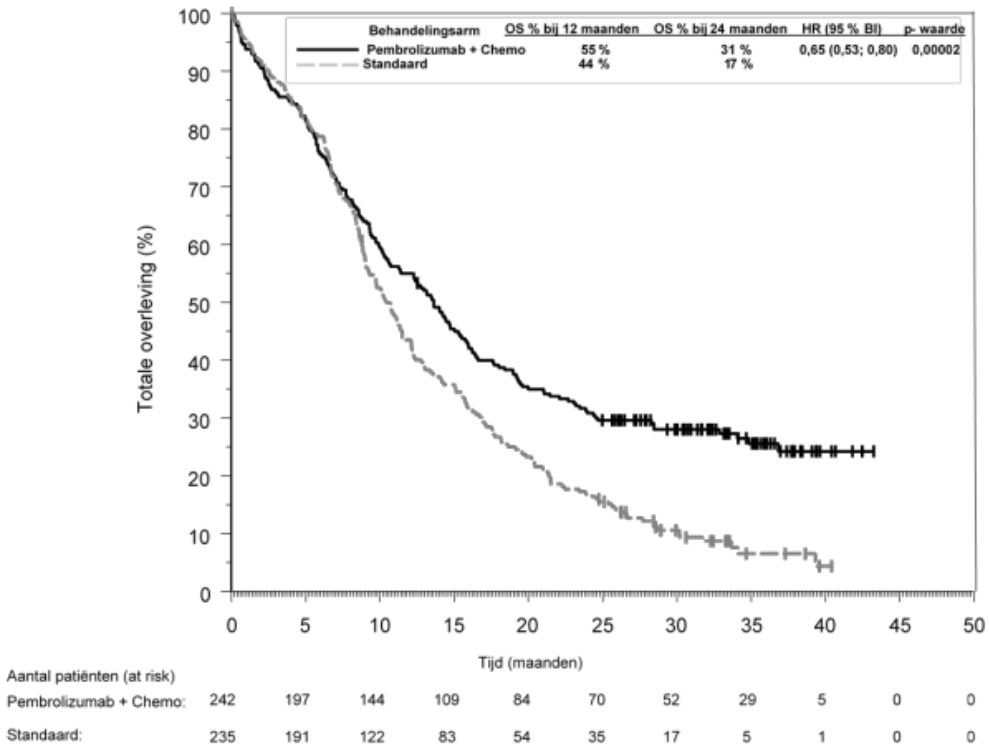
De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en PFS (beoordeeld door BICR, op basis van RECIST 1.1). Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering in OS zien bij alle patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met de standaardbehandeling (HR 0,72; 95 %-BI 0,60-0,87) en bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie met CPS ≥ 1 die gerandomiseerd waren naar pembrolizumabmonotherapie in vergelijking met standaardbehandeling. Tabellen 32 en 33 vatten de belangrijkste werkzaamheidsresultaten samen voor pembrolizumab bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie met CPS ≥ 1 in KEYNOTE-048 bij de eindanalyse die werd uitgevoerd met een mediane follow-up van 13 maanden voor pembrolizumab in combinatie met chemotherapie en met een mediane follow-up van 11,5 maanden voor pembrolizumabmonotherapie. Kaplan-Meier-curves voor OS op basis van de eindanalyse staan in figuur 31 en 32.

Tabel 32: Werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumab plus chemotherapie in KEYNOTE-048 met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	Pembrolizumab + platinumhoudende chemotherapie + 5-FU n=242	Standaardbehandeling* n=235
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	177 (73 %)	213 (91 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-waarde‡	0,00002	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	212 (88 %)	221 (94 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-waarde‡	0,03697	
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
Complete respons %	7 %	3 %
Partiële respons %	30 %	33 %
p-waarde ¶	0,4586	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% met duur ≥ 6 maanden	54 %	34 %

* Cetuximab, platinum en 5-FU
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
¶ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd naar ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positief vs. negatief) en PD-L1-status (sterk positief vs. niet sterk positief)

Figuur 31: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving voor pembrolizumab plus chemotherapie in KEYNOTE-048 met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

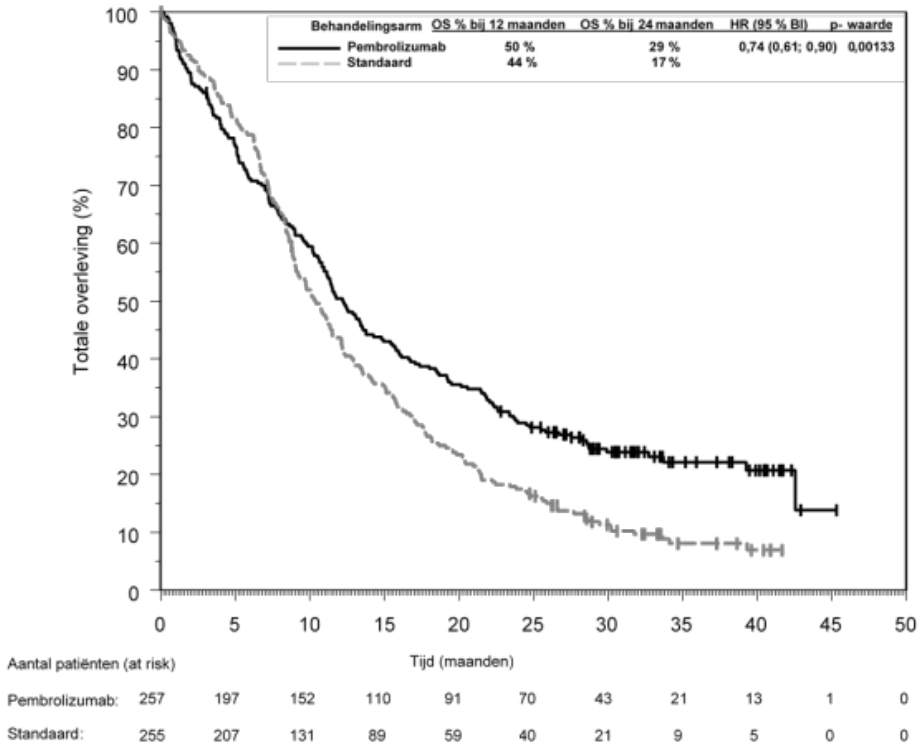


Tabel 33: Werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumab als monotherapie in KEYNOTE-048 met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	Pembrolizumab n=257	Standaardbehandeling* n=255
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	197 (77 %)	229 (90 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-waarde‡	0,00133	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	228 (89 %)	237 (93 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-waarde‡	0,89580	
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
Complete respons %	5 %	3 %
Partiële respons %	14 %	32 %
p-waarde¶	1,0000	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% met duur ≥ 6 maanden	81 %	36 %

* Cetuximab, platinum en 5-FU
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
¶ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd naar ECOG (0 vs. 1), HPV-status (positief vs. negatief) en PD-L1-status (sterk positief vs. niet sterk positief)

Figuur 32: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving voor pembrolizumab als monotherapie in KEYNOTE-048 met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



In KEYNOTE-048 werd een analyse uitgevoerd bij patiënten met tumorexpressie met PD-L1, CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus chemotherapie: n=126 (49 %) vs. standaardbehandeling: n=110 (43 %) en pembrolizumabmonotherapie: n=133 (52 %) vs. standaardbehandeling: n=122 (48 %)] (zie tabel 34).

Tabel 34: Werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumab plus chemotherapie en pembrolizumab als monotherapie in KEYNOTE-048 naar PD-L1-expressie (CPS ≥ 20)

Eindpunt	Pembrolizumab + platinumhoudende chemotherapie + 5-FU n=126	Standaardbehandeling* n=110	Pembrolizumabmonotherapie n=133	Standaardbehandeling* n=122
OS				
Aantal patiënten (%) met voorval	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-waarde‡	0,00044		0,00010	
6 maanden OS-percentage (95 %-BI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
12 maanden OS-percentage (95 %-BI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
24 maanden OS-percentage (95 %-BI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Aantal patiënten (%) met voorval	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-waarde‡	0,02951		0,46791	
6 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
12 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
24 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objectieve responspercentage				
ORR§ % (95 %-BI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsduur				
Aantal responders	54	42	31	44
Mediaan in maanden (spreiding)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platinum en 5-FU
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons

In KEYNOTE-048 werd een verkennende subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie met CPS ≥ 1 tot < 20 [pembrolizumab plus chemotherapie: n=116 (45 %) vs. standaardbehandeling: n=125 (49 %) en pembrolizumabmonotherapie: n=124 (48 %) vs. standaardbehandeling: n=133 (52 %)] (zie tabel 35).

Tabel 35: Werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumab plus chemotherapie en pembrolizumab als monotherapie naar PD-L1-expressie in KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 tot < 20)

Eindpunt	Pembrolizumab + platinumhoudende chemotherapie + 5-FU n=116	Standaardbehandeling* n=125	Pembrolizumabmonotherapie n=124	Standaardbehandeling* n=133
OS				
Aantal patiënten (%) met voorval	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
6 maanden OS-percentage (95 %-BI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
12 maanden OS-percentage (95 %-BI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
24 maanden OS-percentage (95 %-BI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Aantal patiënten (%) met voorval	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
6 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
12 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
24 maanden PFS-percentage (95 %-BI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objectieve responspercentage				
ORR‡ % (95 %-BI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsduur				
Aantal responders	34	42	18	45
Mediaan in maanden (spreiding)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NB (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platinum en 5-FU
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
NB = niet bereikt

KEYNOTE-040: Gecontroleerd onderzoek bij patiënten met HNSCC die eerder behandeld zijn met platinumbevattende chemotherapie
De veiligheid en werkzaamheid van pembrolizumab werden onderzocht in KEYNOTE-040, een multicenter, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de behandeling voor histologisch bevestigd terugkerend of gemetastaseerd HNSCC van de mondholte, farynx of larynx bij patiënten die ziekteprogressie vertoonden met of na platinumbevattende chemotherapie voor terugkerend of gemetastaseerd HNSCC, of na platinumbevattende chemotherapie als onderdeel van inductietherapie, gelijktijdige therapie of adjuvante therapie, en die niet ontvankelijk waren voor plaatselijke curatieve therapie. Patiënten werden gestratificeerd naar PD-L1-expressie (TPS ≥ 50 %), HPV-status en ECOG-performancestatus en vervolgens gerandomiseerd (1:1) naar ofwel pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (n=247) ofwel een van de drie standaardbehandelingen (n=248): methotrexaat 40 mg/m^2 eenmaal per week (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 eenmaal per 3 weken (n=99) of een oplaaddosis cetuximab 400 mg/m^2 en vervolgens 250 mg/m^2 eenmaal per week (n=71). Behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de patiënt klinisch voordeel had behaald naar het oordeel van de onderzoeker. Het onderzoek excludeerde patiënten met een nasofarynxcarcinoom, een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was binnen 2 jaar na behandeling, patiënten met een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was of patiënten die eerder waren behandeld met ten minste 3 systemische therapieën voor terugkerend of gemetastaseerd HNSCC. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij 9 weken, vervolgens elke 6 weken tot en met week 52 en daarna elke 9 weken tot en met 24 maanden.

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

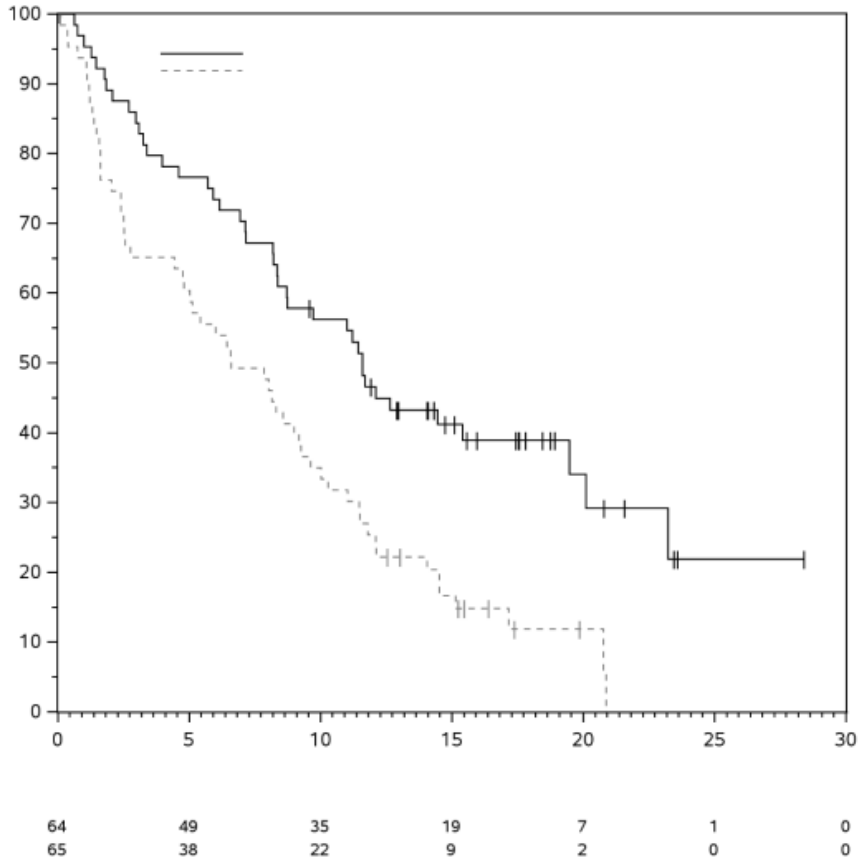
De primaire uitkomst voor werkzaamheid was OS bij de ITT-populatie. De initiële analyse resulteerde in een HR voor OS van 0,82 (95 %-BI: 0,67; 1,01) met een eenzijdige p-waarde van 0,0316. De mediane OS was 8,4 maanden voor pembrolizumab vergeleken met 7,1 maanden voor de standaardbehandeling. Tabel 36 vat de belangrijkste uitkomstmaten samen voor werkzaamheid voor de onderzoekspopulatie met TPS ≥ 50 %. De Kaplan-Meier-curve voor de onderzoekspopulatie met TPS ≥ 50 % wordt weergegeven in figuur 33.

Tabel 36: Werkzaamheid van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met HNSCC met TPS ≥ 50 % die eerder zijn behandeld met platinumbevattende chemotherapie in KEYNOTE-040

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=64	Standaardbehandeling* n=65
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	41 (64 %)	56 (86 %)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-waarde‡	0,001	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS§		
Aantal patiënten (%) met voorval	52 (81 %)	58 (89 %)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-waarde‡	0,003	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Percentage (%) bij 6 maanden (95 %-BI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objectieve responspercentage§		
ORR % (95 %-BI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-waarde¶	0,0009	
Complete respons %	5 %	2 %
Partiële respons %	22 %	8 %
Stabiele ziekte	23 %	23 %
Responsduur§,#		
Mediaan in maanden (spreiding)	Niet bereikt (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Aantal patiënten (%Þ) met duur ≥ 6 maanden	9 (66 %)	2 (50 %)

* Methotrexaat, docetaxel of cetuximab
† Hazardratio (pembrolizumab vergeleken met standaardbehandeling) gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de log-ranktoets
§ Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
¶ Gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen
# Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
Þ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 33: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-040 bij patiënten met PD-L1-expressie (TPS ≥ 50 %)



Niercelcarcinoom
KEYNOTE-426: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie met axitinib bij niet eerder behandelde RCC-patiënten
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met axitinib werd onderzocht in KEYNOTE-426, een gerandomiseerd, multicenter, open-label, actiefgecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gevorderd RCC met heldercellige component, ongeacht PD-L1-tumorexpressiestatus en International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-risicogroepcategorieën. Het onderzoek sloot patiënten uit met een auto-immuunziekte of een immunosuppressie-vereisende medische aandoening. De randomisatie werd gestratificeerd naar risicocategorieën ('favourable' versus 'intermediate' versus 'poor') en geografische regio (Noord-Amerika versus West-Europa versus 'rest van de wereld'). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- pembrolizumab 200 mg intraveneus elke 3 weken in combinatie met axitinib 5 mg oraal tweemaal daags. Voor patiënten die axitinib 5 mg tweemaal daags verdroegen gedurende 2 opeenvolgende behandelingscycli (d.w.z. 6 weken) zonder behandelingsgerelateerde bijwerkingen door axitinib van > graad 2 en met hun bloeddruk goed onder controle tot ≤ 150/90 mmHg werd een dosisescalatie van axitinib naar 7 mg tweemaal daags toegestaan. Dosisescalatie van axitinib naar 10 mg tweemaal daags werd toegestaan aan de hand van dezelfde criteria. Axitinib kon worden onderbroken of verminderd tot 3 mg tweemaal daags en vervolgens tot 2 mg tweemaal daags om de toxiciteit onder controle te brengen.
- sunitinib 50 mg oraal eenmaal daags gedurende 4 weken en vervolgens geen behandeling gedurende 2 weken.

Behandeling met pembrolizumab en axitinib werd voortgezet tot volgens RECIST v1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals geverifieerd door BICR of bevestigd door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit of, voor pembrolizumab, tot maximaal 24 maanden. Toediening van pembrolizumab en axitinib werd bij overschrijding van de volgens RECIST vastgestelde ziekteprogressie toegestaan als de patiënt klinisch stabiel was en naar het oordeel van de onderzoeker er klinisch voordeel mee behaalde. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij aanvang, na randomisatie op week 12, vervolgens iedere 6 weken daarna tot week 54, en vervolgens iedere 12 weken daarna.

In totaal werden 861 patiënten gerandomiseerd. De onderzoekspopulatiekenmerken waren: mediane leeftijd 62 jaar (variërend van 26 tot 90); 38 % 65 jaar of ouder; 73 % man; 79 % wit en 16 % Aziatisch; 80 % had een Karnofsky Performance Score (KPS) van 90-100 en 20 % had een KPS van 70-80; de verdeling van patiënten naar IMDC-risicocategorieën was 31 % *favourable*, 56 % *intermediate* en 13 % *poor*.

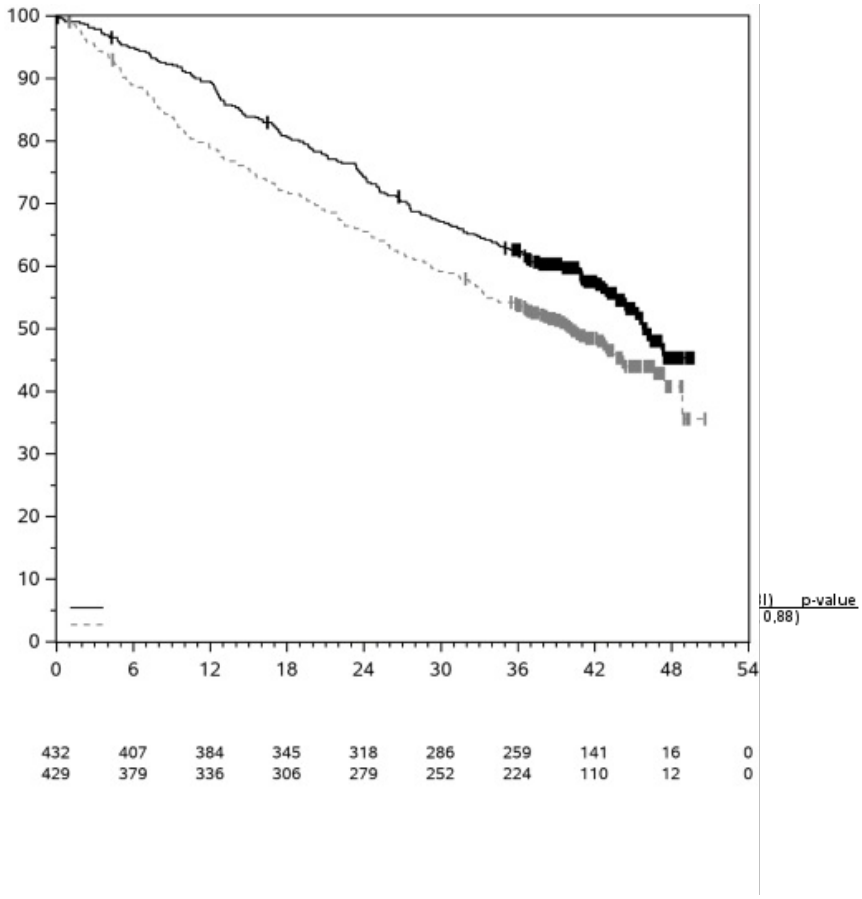
De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS (beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1). De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse liet het onderzoek een statistisch significante verbetering zien in OS (HR 0,53; 95 %-BI 0,38, 0,74; p-waarde = 0,00005) en PFS (HR 0,69; 95 %-BI 0,56, 0,84; p-waarde = 0,00012) bij patiënten in de pembrolizumabcombinatie-arm in vergelijking met sunitinib. In tabel 37 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven. In figuur 34 en 35 staan de Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS gebaseerd op de eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 37,7 maanden.

Tabel 37: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-426

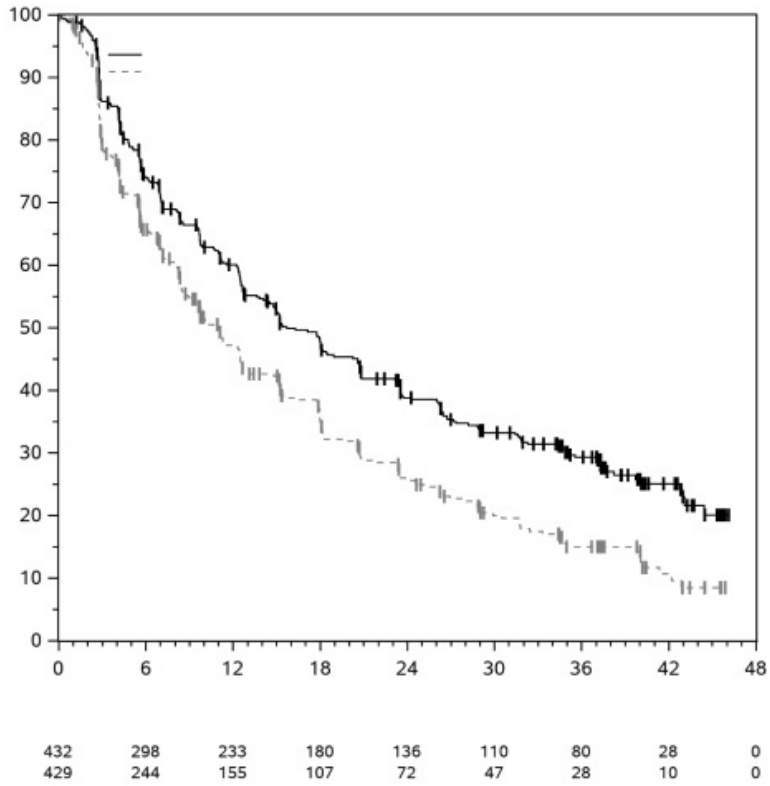
Eindpunt	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	193 (45 %)	225 (52 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	45,7 (43,6; n.b.)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-waarde†	0, 00062	
PFS‡		
Aantal patiënten (%) met voorval	286 (66 %)	301 (70 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-waarde†	< 0,00001	
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Complete respons %	10 %	3 %
Partiële respons %	50 %	36 %
p-waarde¶	< 0,0001	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3+; 42,8+)
Aantal (%#) patiënten met duur ≥ 30 maanden	87 (45 %)	29 (32 %)

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Nominale p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
‡ Beoordeeld door BICR gebruikmakend van RECIST 1.1
§ Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
¶ Nominale p-waarde gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd naar IMDC-risicogroep en geografische regio. Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse voor ORR (mediane follow-uptijd van 12,8 maanden) werd een statistisch significante superioriteit bereikt voor ORR bij vergelijking van pembrolizumab plus axitinib met sunitinib p-waarde < 0,0001
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
n.b. = niet beschikbaar

Figuur 34: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-426 (*'intent to treat'*-populatie)*



Figuur 35: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-426 (*'intent to treat'*-populatie)



In KEYNOTE-426 werden subgroep-analyses uitgevoerd bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib-combinatie: n=243 (56 %) vs. sunitinib: n=254 (59 %)], en CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib-combinatie: n=167 (39 %) vs. sunitinib: n=158 (37 %)]. Er werden voordelen voor OS en PFS waargenomen, ongeacht het PD-L1-expressieniveau.

Het onderscheidend vermogen (power) van KEYNOTE-426 was niet voldoende om de werkzaamheid van individuele subgroepen te beoordelen.

In tabel 38 worden de werkzaamheidsmetingen naar IMDC-risicocategorie gebaseerd op de eindanalyse voor OS met een mediane follow-uptijd van 37,7 maanden samengevat.

Tabel 38: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-426 naar IMDC-risicocategorie

Eindpunt*	Pembrolizumab + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	**12 maanden OS-percentage, % (95 %-BI)**		**OS HR (95 %-BI)**
Favourable	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediate	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Poor	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	**Mediaan (95 %-BI), maanden**		**PFS HR (95 %-BI)**
Favourable	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediate	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Poor	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Bevestigd ORR	**% (95 %-BI)**		**ORR-verschil, % (95 %-BI)**
Favourable	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediate	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Poor	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) voor pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib in de risicocategorieën *favourable*, *intermediate* en *poor* was respectievelijk: 138 (32 %) vs. 131 (31 %); 238 (55 %) vs. 246 (57 %); 56 (13 %) vs. 52 (12 %).

KEYNOTE-581 (CLEAR): Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie met lenvatinib bij patiënten met RCC die nog niet eerder behandeld zijn
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met lenvatinib werd onderzocht in KEYNOTE-581 (CLEAR), een multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek bij 1069 patiënten met gevorderd RCC met een heldere celcomponent, inclusief andere histologische kenmerken zoals sarcomatoïd en papillair carcinoom in de eerstelijnssetting. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-tumorexpressiestatus. Het onderzoek sloot patiënten uit met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening die immunosuppressie vereiste. Randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Noord-Amerika versus West-Europa versus 'rest van de wereld') en naar prognostische groepen volgens het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (gunstig versus gemiddeld versus slecht).

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- 200 mg pembrolizumab intraveneus elke 3 weken gedurende maximaal 24 maanden in combinatie met 20 mg lenvatinib oraal eenmaal daags.
- 18 mg lenvatinib oraal eenmaal daags in combinatie met 5 mg everolimus oraal eenmaal daags.
- 50 mg sunitinib oraal eenmaal daags gedurende 4 weken, daarna 2 weken geen behandeling.

De behandeling werd voortgezet tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Dit werd bepaald door de onderzoeker en bevestigd door BICR met behulp van RECIST 1.1. Toediening van pembrolizumab met lenvatinib was toegestaan na de volgens RECIST gedefinieerde ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als dit door de onderzoeker als klinisch voordelig voor de patiënt werd beschouwd. Pembrolizumab werd gedurende maximaal 24 maanden voortgezet. De behandeling met lenvatinib kon echter na deze 24 maanden worden voortgezet. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij aanvang en vervolgens om de 8 weken.

Van de onderzoekspopulatie (355 patiënten in de pembrolizumab-met-lenvatinib-arm en 357 in de sunitinib-arm) waren de kenmerken bij aanvang: mediane leeftijd 62 jaar (spreiding: 29 tot 88 jaar), 41 % was 65 jaar of ouder; 74 % man; 75 % wit, 21 % Aziatisch, 1 % zwart en 2 % had een andere etnische afkomst; 17 % en 83 % van de patiënten had een KPS-uitgangswaarde van respectievelijk 70 tot 80 en 90 tot 100; de patiëntverdeling per IMDC-risicocategorie was 33 % gunstig, 56 % gemiddeld en 10 % slecht, en per MSKCC prognostische groep 27 % gunstig, 64 % gemiddeld en 9 % slecht. Gemetastaseerde ziekte was aanwezig bij 99 % van de patiënten en lokaal gevorderde ziekte was aanwezig bij 1 %. Veelvoorkomende plaatsen van metastasen bij de patiënten waren de longen (69 %), lymfeklieren (46 %) en het bot (26 %).

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was PFS op basis van BICR en gebruikmakend van RECIST 1.1. Belangrijke secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en ORR. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in PFS (HR 0,39; 95 %-BI 0,32; 0,49; p-waarde < 0,0001), OS (HR 0,66; 95 %-BI 0,49; 0,88; p-waarde 0,0049) en ORR (71 %; [95 %-BI 66; 76] versus 36 %; [95 %-BI 31; 41]; p-waarde < 0,0001) bij patiënten die waren gerandomiseerd naar pembrolizumab in combinatie met lenvatinib in vergelijking met sunitinib bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse. De mediane follow-upduur voor overleving was 26,5 maanden. De mediane duur van de behandeling voor pembrolizumab in combinatie met lenvatinib was 17,0 maanden. De primaire OS-analyse werd niet aangepast om rekening te houden met volgende behandelingen.

De werkzaamheidsresultaten voor KEYNOTE-581 (CLEAR) bij de volgens het protocol gespecificeerde eindanalyse met een mediane follow-upduur van 49,4 maanden zijn samengevat in tabel 39 en figuur 36 en 37. PFS-resultaten waren consistent binnen vooraf gespecificeerde subgroepen, MSKCC prognostische groepen en voor PD-L1-tumorexpressiestatus. De werkzaamheidsresultaten per MSKCC-prognostische groep zijn samengevat in tabel 40.

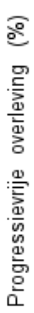
Tabel 39: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-581 (CLEAR)

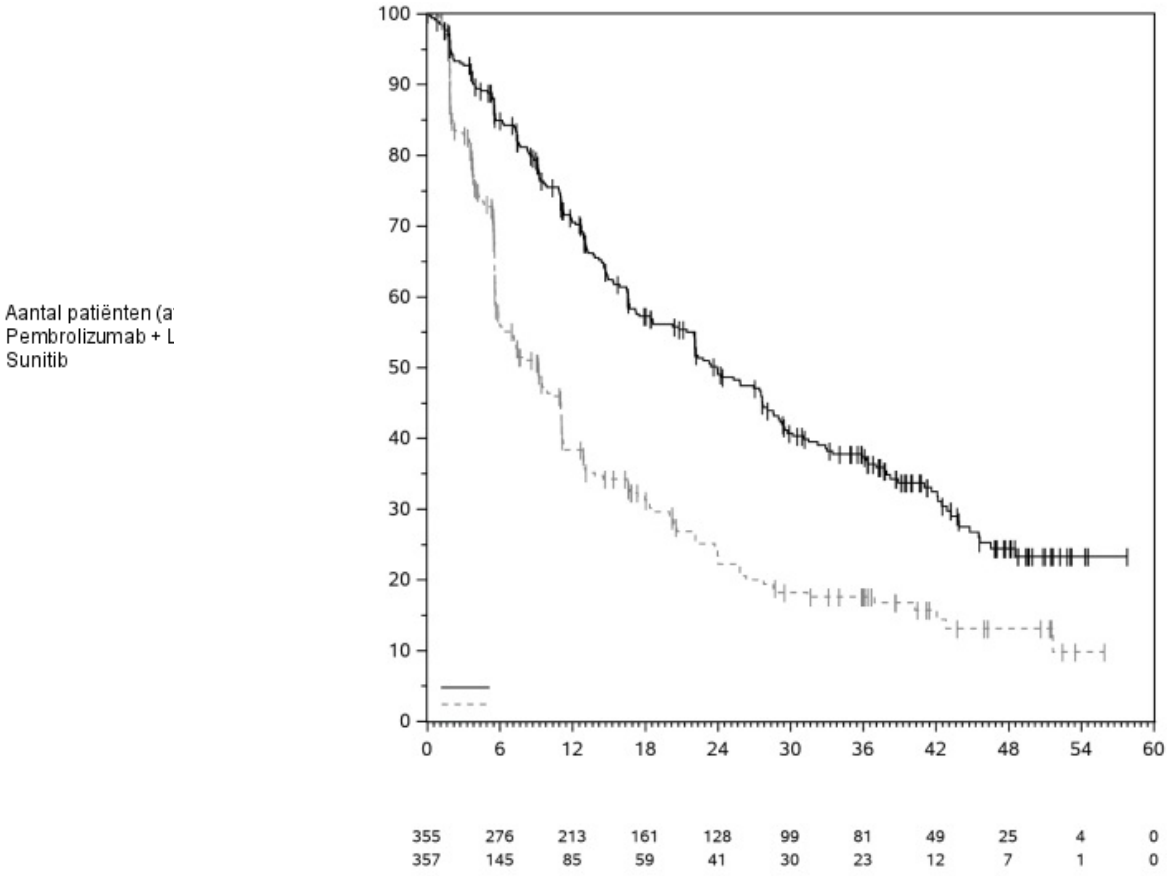
Eindpunt	pembrolizumab 200 mg iedere 3 weken en lenvatinib n=355	sunitinib n=357
PFS*		
Aantal patiënten (%) met voorval	207 (58 %)	214 (60 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-waarde‡	< 0,0001	
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	149 (42 %)	159 (45 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	53,7 (48,7; NB)	54,3 (40,9; NB)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-waarde‡	0,0424	
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7, 41,7)
Complete respons	18 %	5 %
Partiële respons	53 %	32 %
p-waarde¶	< 0,0001	
Responsduur#		
Mediaan in maanden (spreiding)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* De primaire analyse van PFS omvatte censuur voor nieuwe antikankerbehandelingen. Resultaten voor PFS met en zonder censurering voor nieuwe antikankerbehandeling waren consistent
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Nominale p-waarde, tweezijdig gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
¶ Nominale tweezijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-toets. Bij de eerder vooraf gespecificeerde eindanalyse van ORR (mediane follow-uptijd van 17,3 maanden) werd een statistisch significante superioriteit bereikt voor ORR bij vergelijking van pembrolizumab plus lenvatinib met sunitinib (odds ratio: 3,84 [95 %-BI: 2,81; 5,26], p-waarde < 0,0001)
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen
NB = niet bereikt

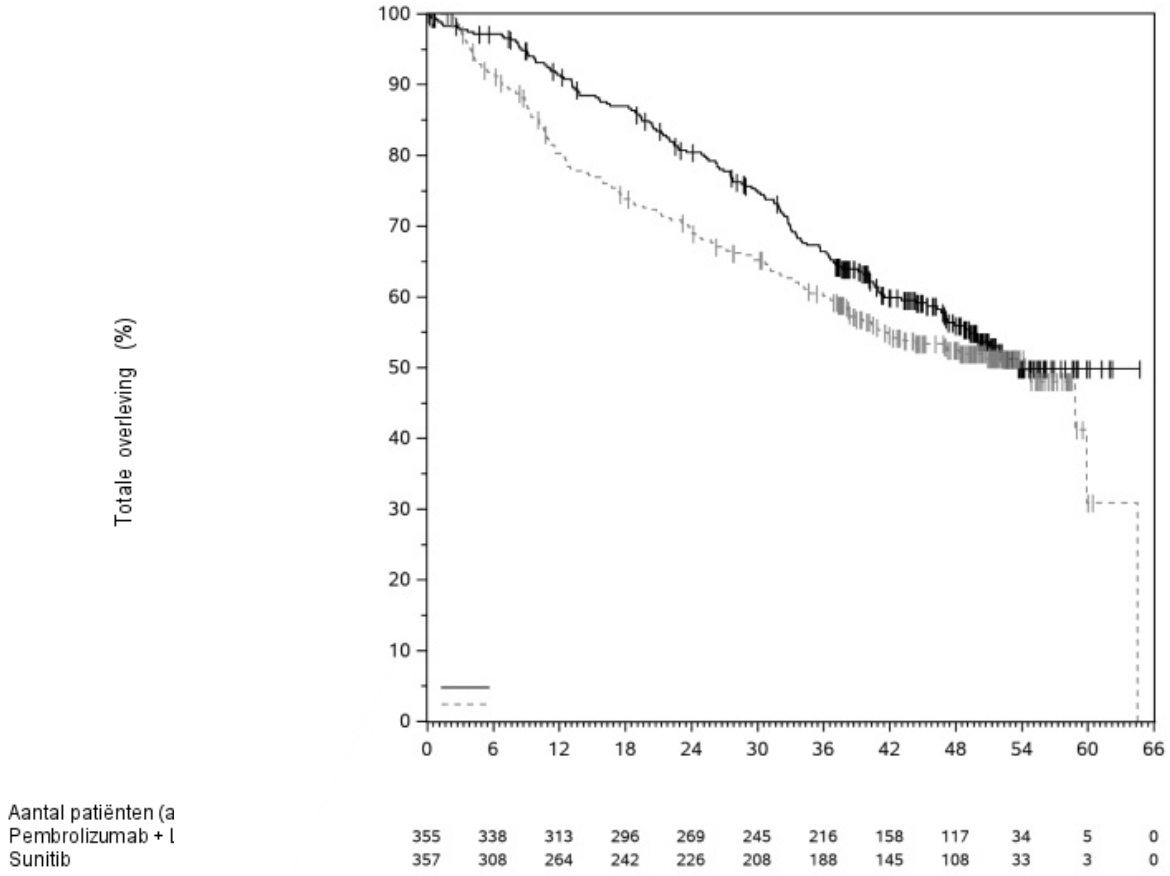
De eindanalyse van OS werd niet aangepast om rekening te houden met volgende behandelingen, met 195/357 (54,6 %) patiënten in de sunitinib-arm en 56/355 (15,8 %) patiënten in de arm met pembrolizumab plus lenvatinib die daaropvolgend een anti-PD-1/PD-L1-behandeling kregen.

Figuur 36: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-581 (CLEAR)





Figuur 37: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-581 (CLEAR)



Het KEYNOTE-581 (CLEAR)-onderzoek had niet genoeg onderscheidend vermogen (power) om de werkzaamheid bij individuele subgroepen te evalueren.

Subgroepanalyses werden uitgevoerd per MSKCC-prognostische groep.
Tabel 40 geeft een samenvatting van de werkzaamheidswaarden per MSKCC-prognostische groep gebaseerd op de eindanalyse van OS bij een mediane follow-up van 49,4 maanden.

Tabel 40: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-581 (CLEAR) per MSKCC-prognostische groep

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Aantal patiënten	Aantal voorvallen	Aantal patiënten	Aantal voorvallen	
Progressievrije overleving (PFS) per BICR*					**PFS HR (95 %-BI)**
Gunstig	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Gemiddeld	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Slecht	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Totale overleving (OS)*					**OS HR (95 %-BI)**
Gunstig	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Gemiddeld	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Slecht	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Mediane follow-up: 49,4 maanden (data cut-off – 31 juli 2022)

KEYNOTE-B61: Open-label fase II-onderzoek met één arm
Aanvullende gegevens zijn beschikbaar van het open-label fase II-onderzoek met één arm, KEYNOTE-B61. In dit onderzoek kregen patiënten pembrolizumab (400 mg elke 6 weken) in combinatie met lenvatinib (20 mg eenmaal daags) voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd RCC met niet-heldercellige histologie (n=158), waaronder 59 % papillair, 18 % chromofoob, 4 % translocatie, 1 % medullair, 13 % niet-geclassificeerd en 6 % overig. De ORR was 50,6 % (95 %-BI: 42,6; 58,7) en de mediane responsduur was 19,5 maanden (95 %-BI: 15,3; NB).

KEYNOTE-564: Placebogecontroleerd onderzoek naar adjuvante behandeling van patiënten met gereseceerd RCC
De werkzaamheid van pembrolizumab als adjuvante behandeling voor RCC werd onderzocht in KEYNOTE-564. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 994 patiënten met een verhoogd risico (gedefinieerd als middelhoog of hoog) op een recidief, of M1 zonder bewijs van ziekte (NED, *no evidence of disease*). De categorie met middelhoog risico omvatte: pT2 met graad 4 of sarcomatoïde kenmerken; pT3, elke graad zonder nodale betrokkenheid (N0) of metastasen op afstand (M0). De categorie met hoog risico omvatte: pT4, elke graad N0 en M0; elke pT, elke graad met nodale betrokkenheid en M0. In de M1-NED-categorie zaten patiënten met gemetastaseerde ziekte die volledige resectie van de primaire en gemetastaseerde laesies hadden ondergaan. De patiënten moesten een partiële nefroprotectieve of radicale nefrectomie hebben ondergaan (en volledige resectie van solide, geïsoleerde, metastatische laesie(s) van weke delen bij M1-NED-deelnemers) met negatieve chirurgische marges ≥ 4 weken voorafgaand aan het moment van screening. Het onderzoek sloot patiënten uit met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening die immunosuppressie vereiste. Patiënten met RCC met een heldere celcomponent werden gerandomiseerd (1:1) naar elke 3 weken 200 mg pembrolizumab (n=496) of placebo (n=498) gedurende maximaal 1 jaar tot terugkeer van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd naar metastasestatus (M0, M1-NED). Binnen de M0-groep werd verder gestratificeerd naar ECOG PS (0,1) en geografische regio (VS, niet-VS). Vanaf randomisatie werd bij patiënten de eerste 2 jaar elke 12 weken een scan gemaakt. Van jaar 3 tot 5 werd elke 16 weken een scan gemaakt en in de jaren daarna elke 24 weken.

Van de 994 patiënten waren de uitgangswaarden: mediane leeftijd van 60 jaar (spreiding: 25 tot 84), 33 % was 65 jaar of ouder; 71 % man; 85 % had een ECOG PS van 0 en 15 % een ECOG PS van 1. 94 % had N0; 83 % had geen sarcomatoïde kenmerken; 86 % had pT2 met graad 4 of sarcomatoïde kenmerken of pT3; 8 % had pT4 of had nodale betrokkenheid; en 6 % had M1-NED. De kenmerken en demografische gegevens bij baseline waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de pembrolizumab- en de placebo-arm.

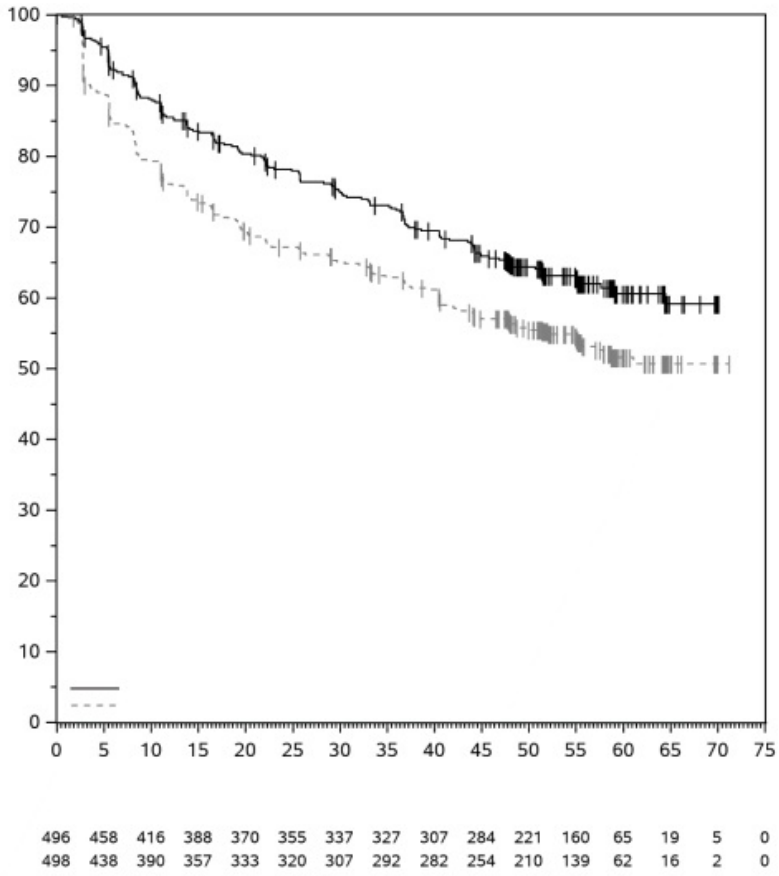
De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was door de onderzoeker beoordeelde ziektevrije overleving (DFS). De belangrijkste secundaire uitkomstmaat was OS. Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in DFS en OS aan voor patiënten die waren gerandomiseerd naar de pembrolizumab-arm in vergelijking met placebo. Bij de vooraf gedefinieerde tussentijdse analyse met een mediane follow-uptijd van 23,9 maanden was de DFS HR 0,68 (95 %-BI 0,53; 0,87, p-waarde = 0,0010). Resultaten voor de werkzaamheid met een mediane follow-uptijd van 55,8 maanden worden weergegeven in tabel 41 en figuur 38 en 39.

Tabel 41: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-564

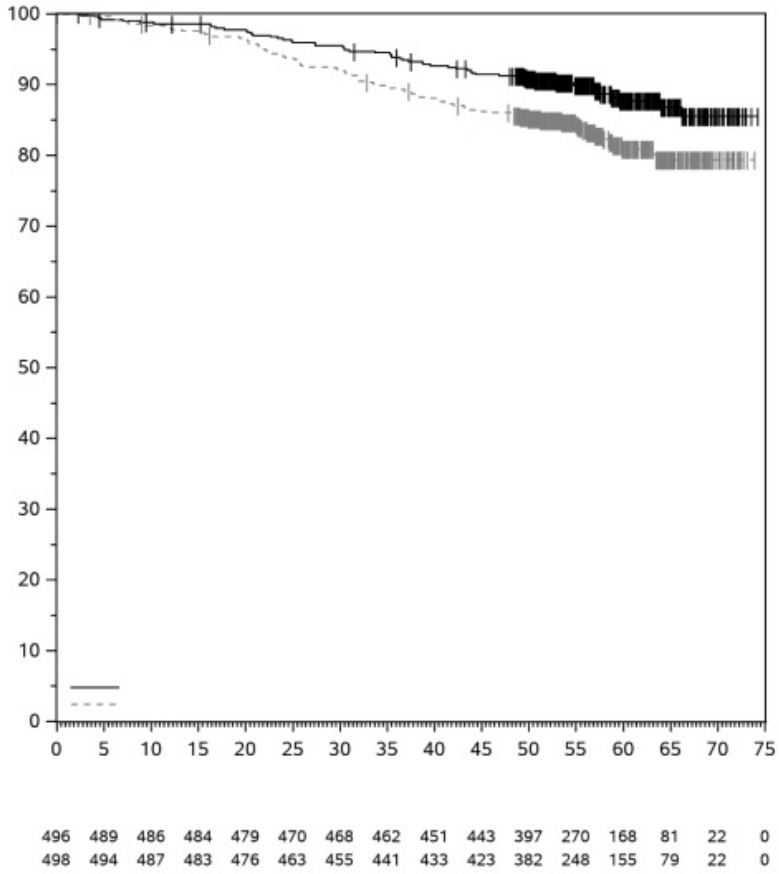
Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg iedere 3 weken n=496	Placebo n=498
DFS		
Aantal (%) patiënten met voorval	174 (35 %)	224 (45 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (54,9; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	55 (11 %)	86 (17 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-waarde†	0,0024	

* Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
† Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets
NB = niet bereikt

Figuur 38: Kaplan-Meier-curve voor ziektevrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-564 ('*intent to treat*'-populatie)



Figuur 39: Kaplan-Meier curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-564 ('*intent to treat*'-populatie)



MSI-H- of dMMR-tumoren
Colorectaalcarcinoom
KEYNOTE-177: Gecontroleerd onderzoek bij MSI-H of dRRM CRC-patiënten die niet eerder behandeld zijn in de gemetastaseerde setting
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-177, een multicenter, gerandomiseerd, open-label, actiefgecontroleerd onderzoek bij patiënten met niet eerder behandeld gemetastaseerd MSI-H of dMMR CRC. MSI- of MMR *(mismatch repair)*-tumorstatus werd lokaal bepaald met behulp van respectievelijk *polymerase chain reaction* (PCR) of IHC. Patiënten met een auto-immuunziekte of een medische aandoening waarbij immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking.

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar toediening van pembrolizumab 200 mg die elke 3 weken intraveneus werd gegeven of naar een van de volgende door de onderzoeker uitgekozen chemotherapiebehandelingen die alle elke 2 weken intraveneus werden gegeven:

- mFOLFOX6 (oxaliplatine, leucovorine, en FU) of mFOLFOX6 in combinatie met bevacizumab of cetuximab: oxaliplatine 85 mg/m^2, leucovorine 400 mg/m^2 (of levoleucovorine 200 mg/m^2), en FU 400 mg/m^2 bolus op dag 1, gevolgd door FU 2.400 mg/m^2 gedurende 46-48 uur. Bevacizumab 5 mg/kg lichaamsgewicht op dag 1 of cetuximab 400 mg/m^2 bij eerste infusie, gevolgd door wekelijks 250 mg/m^2.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorine, en FU) of FOLFIRI in combinatie met bevacizumab of cetuximab: irinotecan 180 mg/m^2, leucovorine 400 mg/m^2 (of levoleucovorine 200 mg/m^2), en FU 400 mg/m^2 bolus op dag 1, gevolgd door FU 2.400 mg/m^2 gedurende 46-48 uur. Bevacizumab 5 mg/kg lichaamsgewicht op dag 1 of cetuximab 400 mg/m^2 bij eerste infusie, gevolgd door wekelijks 250 mg/m^2.

Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot volgens RECIST v1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bevestigd door de onderzoeker of tot onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten onder behandeling met pembrolizumab zonder ziekteprogressie mochten tot maximaal 24 maanden worden behandeld. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd. Patiënten die gerandomiseerd waren naar chemotherapie kregen pembrolizumab aangeboden bij ziekteprogressie.

In totaal werden 307 patiënten geïncludeerd en ze werden gerandomiseerd naar pembrolizumab (n=153) of chemotherapie (n=154). De karakteristieken van deze patiënten bij aanvang waren als volgt: mediane leeftijd 63 jaar (variërend van 24 tot 93), 47 % 65 jaar of ouder; 50 % man; 75 % wit en 16 % Aziatisch; 52 % en 48 % met een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 of 1. Mutatiestatus: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Van de 143 patiënten die behandeld werden met chemotherapie, kreeg 56 % mFOLFOX6 met of zonder bevacizumab of cetuximab en kreeg 44 % FOLFIRI met of zonder bevacizumab of cetuximab.

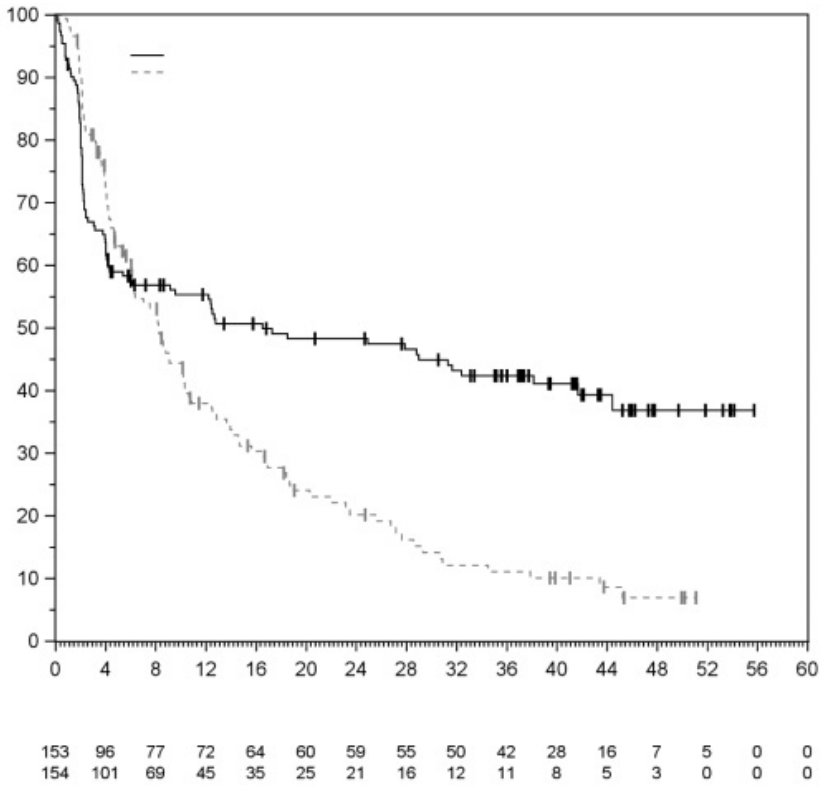
De primaire uitkomstmetingen voor werkzaamheid waren PFS beoordeeld door BICR, gebruikmakend van RECIST v1.1 en OS. De secundaire uitkomstmetingen waren ORR en responsduur. Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in PFS aan (HR 0,60; 95 %-BI 0,45; 0,80; p-waarde 0,0002) voor patiënten die waren gerandomiseerd naar de pembrolizumab-arm in vergelijking met chemotherapie bij de vooraf gespecificeerde eindanalyse voor PFS. Er was geen statistisch significant verschil tussen pembrolizumab en chemotherapie in de eindanalyse voor OS, waarbij 60 % van de patiënten die waren gerandomiseerd naar chemotherapie overgestapt was naar een van de daaropvolgende anti-PD-1/PD-L1-therapieën, waaronder pembrolizumab. In tabel 42 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven en in figuur 40 en 41 de Kaplan-Meier-curves van de op basis van de eindanalyse bijgewerkte PFS en OS met een mediane follow-uptijd van 38,1 maanden (variërend van 0,2 tot 58,7 maanden).

Tabel 42: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-177

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken n=153	Chemotherapie n=154
PFS*		
Aantal (%) patiënten met voorval	86 (56 %)	117 (76 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-waarde‡	0,0001	
OS§		
Aantal (%) patiënten met voorval	62 (41 %)	78 (51 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (49,2; NB)	36,7 (27,6; NB)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-waarde§	0,0359	
Objectieve responspercentage		
ORR % (95 %-BI)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
Complete respons	13 %	4 %
Partiële respons	32 %	29 %
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8;48,3+)
% met duur ≥ 24 maanden¶	84 %	34 %

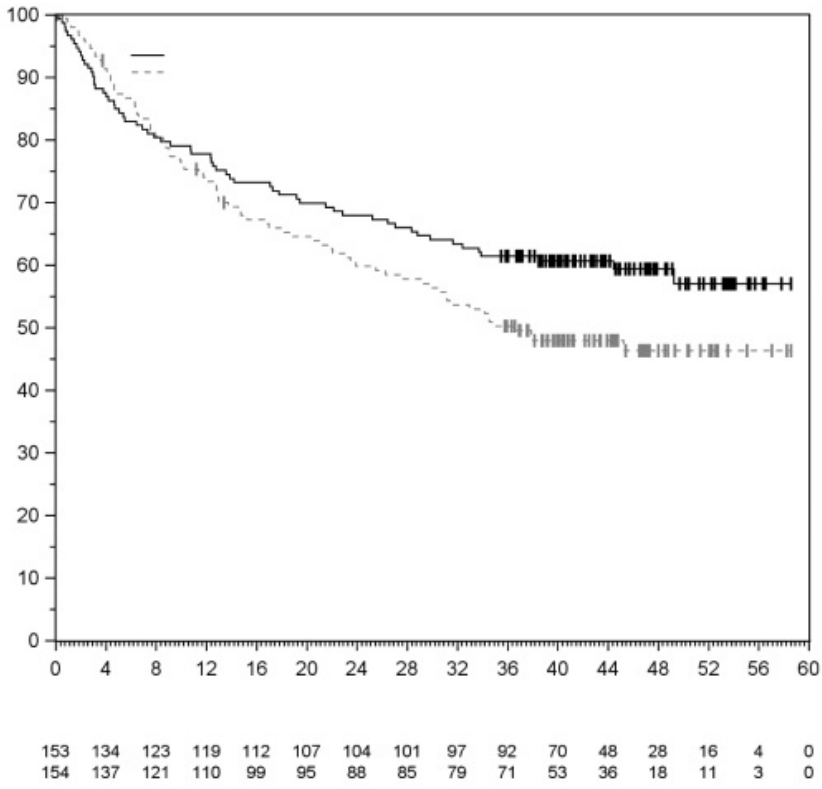
* Met 12 maanden extra follow-up na de vooraf gespecificeerde eindanalyse voor PFS
† Gebaseerd op het Cox-regressiemodel
‡ p-waarde is nominaal
§ Niet statistisch significant na correctie voor multipliciteit
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
NB = niet bereikt

Figuur 40: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm KEYNOTE-177 (‘*intent to treat*’-populatie)



ominale p-waarde

Figuur 41: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-177 (*'intent to treat'*-populatie)



* Niet statistisch significant na correctie voor multipliciteit

KEYNOTE-164: Open-label onderzoek bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd MSI-H- of dMMR-colorectaalcarcinoom die eerder behandeld zijn
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht in KEYNOTE-164, een multicenter, niet-gerandomiseerd fase II-onderzoek met meerdere cohorten. Hieraan namen patiënten deel met inoperabel of gemetastaseerd MSI-H- of dMMR-colorectaalcarcinoom met ziekteprogressie na fluoropyrimidinebevattende therapie in combinatie met irinotecan en/of oxaliplatine.

De patiënten kregen elke 3 weken 200 mg pembrolizumab tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Klinisch stabiele patiënten met eerste aanwijzingen voor ziekteprogressie mochten onder behandeling blijven tot de ziekteprogressie werd bevestigd. Patiënten zonder ziekteprogressie werden maximaal 24 maanden behandeld (maximaal 35 cycli). De tumorstatus werd elke 9 weken beoordeeld.

De baseline-karakteristieken van de 124 patiënten in KEYNOTE-164 waren: mediane leeftijd 56 jaar (35 % 65 jaar of ouder); 56 % man; 68 % wit, 27 % Aziatisch; 41 % en 59 % had een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 en 1. Twaalf procent (12 %) van de patiënten had BRAF-mutaties en 36 % had RAS-mutaties. Bij 39 % en 34 % was de aanwezigheid van respectievelijk BRAF- en RAS-mutaties onbekend. Zevenennegentig procent (97 %) van de patiënten had M1-ziekte en 3 % had M0-ziekte (lokaal gevorderd inoperabel). Zesenzeventig procent (76 %) van de patiënten had 2 of meer eerdere behandelingen gehad.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR met behulp van RECIST v1.1. De secundaire uitkomstmaten waren responsduur, PFS en OS. De mediane follow-uptijd was 37,3 maanden (spreiding: 0,1 tot 65,2). De werkzaamheidsresultaten staan in tabel 43.

Tabel 43: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-164

Eindpunt	**n=124**
Objectieve responspercentage*	
ORR % (95 %-BI)	34 % (25,6; 42,9)
Complete respons	10 %
Partiële respons	24 %
Responsduur*	
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (4,4; 58,5+)
% met duur ≥ 36 maanden#	92 %

* Gebaseerd op patiënten met beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
\# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
\+ Geeft aan dat er geen ziekteprogressie is op het moment van de laatste beoordeling van de ziekte
NB = niet bereikt

De waargenomen objectieve responsen waren onafhankelijk van BRAF- of RAS-mutatiestatus.

Niet-colorectaalcarcinomen
KEYNOTE-158: Open-label onderzoek bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd MSI-H- of dMMR-endometriumcarcinoom, -maagcarcinoom, -dunnedarmcarcinoom of -galweg-

of galblaascarcinoom die eerder behandeld zijn
De werkzaamheid van pembrolizumab werd onderzocht bij 377 patiënten met inoperabel of gemetastaseerd niet-colorectaalcarcinoom met solide MSI-H- of dMMR-tumoren. Aan dit multicenter, niet-gerandomiseerde, open-label, fase II-onderzoek (KEYNOTE-158) deden patiënten mee met endometriumcarcinoom, maagcarcinoom, dunnedarmcarcinoom, galweg- of galblaascarcinoom. MSI- of MMR-tumorstatus werd prospectief bepaald met PCR of IHC.

De patiënten kregen elke 3 weken 200 mg pembrolizumab tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Klinisch stabiele patiënten met eerste aanwijzingen voor ziekteprogressie mochten onder behandeling blijven tot de ziekteprogressie werd bevestigd. Patiënten zonder ziekteprogressie werden maximaal 24 maanden behandeld (maximaal 35 cycli). De tumorstatus werd in het eerste jaar elke 9 weken beoordeeld, daarna elke 12 weken.

De baseline-karakteristieken van de 83 patiënten met endometriumcarcinoom waren: mediane leeftijd 64 jaar (variërend van 42 tot 86); 46 % 65 jaar of ouder; 84 % wit, 6 % Aziatisch en 4 % zwart, en een ECOG-performancestatus van 0 (46 %) en 1 (54 %). Achtennegentig procent (98 %) van de patiënten had M1-ziekte en 2 % had M0-ziekte. Zevenenveertig procent (47 %) van de patiënten had 2 of meer eerdere behandelingen gehad.

De baseline-karakteristieken van de 67 patiënten met maagcarcinoom waren: mediane leeftijd 68 jaar (variërend van 41 tot 89); 61 % 65 jaar of ouder; 64 % man; 61 % wit, 25 % Aziatisch, en een ECOG-performancestatus van 0 (43 %) en 1 (57 %). Alle patiënten had M1-ziekte. Vijfenveertig procent (45 %) van de patiënten had 2 of meer eerdere behandelingen gehad.

De baseline-karakteristieken van de 33 patiënten met dunnedarmcarcinoom waren: mediane leeftijd 60 jaar (variërend van 21 tot 78); 39 % 65 jaar of ouder; 58 % man; 85 % wit, 9 % Aziatisch; en een ECOG-performancestatus van 0 (52 %) en 1 (48 %). Zevenennegentig procent (97 %) van de patiënten had M1-ziekte en 3 % had M0-ziekte. Drieendertig procent (33 %) van de patiënten had 2 of meer eerdere behandelingen gehad. Alle patiënten hadden de tumorhistologie van adenocarcinoom.

De baseline-karakteristieken van de 22 patiënten met galweg- of galblaascarcinoom waren: mediane leeftijd 61 jaar (variërend van 40 tot 77); 41 % 65 jaar of ouder; 73 % man; 91 % wit, 9 % Aziatisch; ECOG-performancestatus van 0 (45 %) en 1 (55 %). Tweeëntachtig procent (82 %) had M1-ziekte en 18 % had M0-ziekte. Eenenveertig procent (41 %) van de patiënten had 2 of meer eerdere behandelingen gehad.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ORR beoordeeld door BICR met behulp van RECIST v1.1. De secundaire uitkomstmaten waren responsduur, PFS en OS. De mediane follow-uptijd was 53,5 maanden (spreiding: 1,5 tot 99,4) voor endometriumcarcinoom, 12,9 maanden (spreiding: 1,0 tot 102,6) voor maagcarcinoom, 39,4 maanden (spreiding: 4,2 tot 103,0) voor dunnedarmcarcinoom en 19,4 maanden (spreiding: 1,1 tot 97,1) voor galweg- of galblaascarcinoom. De werkzaamheidsresultaten staan in tabel 44.

Tabel 44: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-158

Eindpunt	Endometrium-carcinoom n=83	Maagcarcinoom¶ n=65	Dunnedarm-carcinoom¶ n=32	Galweg- of galblaascarcinoom n=22
Objectieve responspercentage*				
ORR % (95 %-BI)	52 % (40,6; 62,9)	40 % (28,0; 52,9)	63 % (43,7; 78,9)	45 % (24,4; 67,8)
Complete respons	18 %	18 %	19 %	14 %
Partiële respons	34 %	22 %	44 %	32 %
Responsduur*				
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (2,9; 91,9+)	NB (1,9+; 96,1+)	NB (3,7+; 91,4+)	NB (6,2; 92,1+)
% met duur ≥ 12 maanden#	86 %	88 %	87 %	90 %
% met duur ≥ 60 maanden#	64 %	72 %	72 %	50 %

* Gebaseerd op patiënten met beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
\# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
\+ Geeft aan dat er geen ziekteprogressie is op het moment van de laatste beoordeling van de ziekte
NB = niet bereikt
¶ De populatie voor de werkzaamheidsanalyse bestond uit proefpersonen uit de 'Alle deelnemers zoals behandeld' (*All Participants as Treated;* ApaT)-populatie, die minimaal 26 weken voor de sluitingsdatum waren geïncludeerd

Oesofaguscarcinoom
KEYNOTE-590: gecontroleerd onderzoek van combinatietherapie bij patiënten met oesofaguscarcinoom die niet eerder behandeld zijn
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie werd onderzocht in KEYNOTE-590, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd carcinoom van de slokdarm, of carcinoom van maag-slokdarm-overgang (Siewert type I). Het onderzoek sloot patiënten uit met een actieve auto-immuunziekte, met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie noodzakelijk was of met een bekend HER-2-positief GEJ-adenocarcinoom. De randomisatie werd gestratificeerd naar tumorhistologie (plaveiselcelcarcinoom versus adenocarcinoom), geografische regio (Azië versus niet-Azië) en ECOG-performancestatus (0 versus 1).

De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Pembrolizumab 200 mg op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus in combinatie met cisplatine 80 mg/m^2 intraveneus op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus met een maximum van 6 cycli en 5-FU 800 mg/m^2 intraveneus per dag op dag 1 tot en met dag 5 van elke 3-weekse behandelcyclus, of toediening van 5-FU volgens de lokale standaard.
- Placebo op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus in combinatie met cisplatine 80 mg/m^2 intraveneus op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus met een maximum van 6 cycli en 5-FU 800 mg/m^2 intraveneus per dag op dag 1 tot en met dag 5 van elke 3-weekse behandelcyclus, of toediening van 5-FU volgens de lokale standaard.

Behandeling met pembrolizumab of chemotherapie werd voortgezet tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie of tot maximaal 24 maanden. Patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab mochten de behandeling voortzetten na de eerste volgens RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was, tot het eerste radiologische bewijs van ziekteprogressie die minimaal 4 weken later werd bevestigd met een tweede scan. De tumorstatus werd om de 9 weken beoordeeld.

Onder de 749 patiënten in KEYNOTE-590 hadden er 383 (51 %) tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een CPS ≥ 10. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De baseline-karakteristieken van deze 383 patiënten waren: mediane leeftijd 63 jaar (variërend van 28 tot 89); 41 % 65 jaar of ouder; 82 % man; 34 % wit en 56 % Aziatisch; een ECOG-performancestatus van 0 en 1 bij respectievelijk 43 % en 57 %. 93 % had het M1-stadium. 75 % had een tumorhistologie van plaveiselcelcarcinoom en 25 % had adenocarcinoom.

De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.1 bij patiënten met plaveiselcelhistologie, bij patiënten met CPS ≥ 10 en bij alle patiënten. Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering van OS en PFS zien bij alle vooraf gespecificeerde studiepopulaties. De OS HR was 0,73 (95 %-BI 0,62-0,86) en de PFS HR was 0,65 (95 %-BI 0,55-0,76) voor alle patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met alleen chemotherapie. De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.1. In tabel 45 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen van de vooraf gespecificeerde analyse weergegeven bij patiënten wiens tumoren PD-L1 tot expressie brachten met CPS ≥ 10 % in KEYNOTE-590 bij een mediane follow-uptijd van 13,5 maanden (variërend van 0,5 tot 32,7 maanden). De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS worden weergegeven in figuur 42 en

Tabel 45: Werkzaamheidsresultaten voor pembrolizumab plus chemotherapie in KEYNOTE-590 met PD-L1 expressie (CPS ≥ 10)

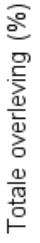
Eindpunt	Pembrolizumab chemotherapie met cisplatine 5-FU n=186	Standaardbehandeling* n=197
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Mediaan in maanden† (95 %-BI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazardratio‡ (95 %-BI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-waarde§	< 0,0001	
PFS¶		
Aantal patiënten (%) met voorval	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Mediaan in maanden† (95 %-BI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazardratio‡ (95 %-BI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-waarde§	< 0,0001	
Objectieve responspercentage¶		
ORR§ % (95 %-BI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Complete respons	5,9 %	2,5 %
Partiële respons	45,2 %	24,4 %
p-waarde#	< 0,0001	
Responsduur¶,Þ		
Mediaan in maanden (spreiding)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% met duur ≥ 6 maanden†	80,2 %	47,7 %
% met duur ≥ 12 maanden†	43,7 %	23,2 %
% met duur ≥ 18 maanden†	33,4 %	10,4 %

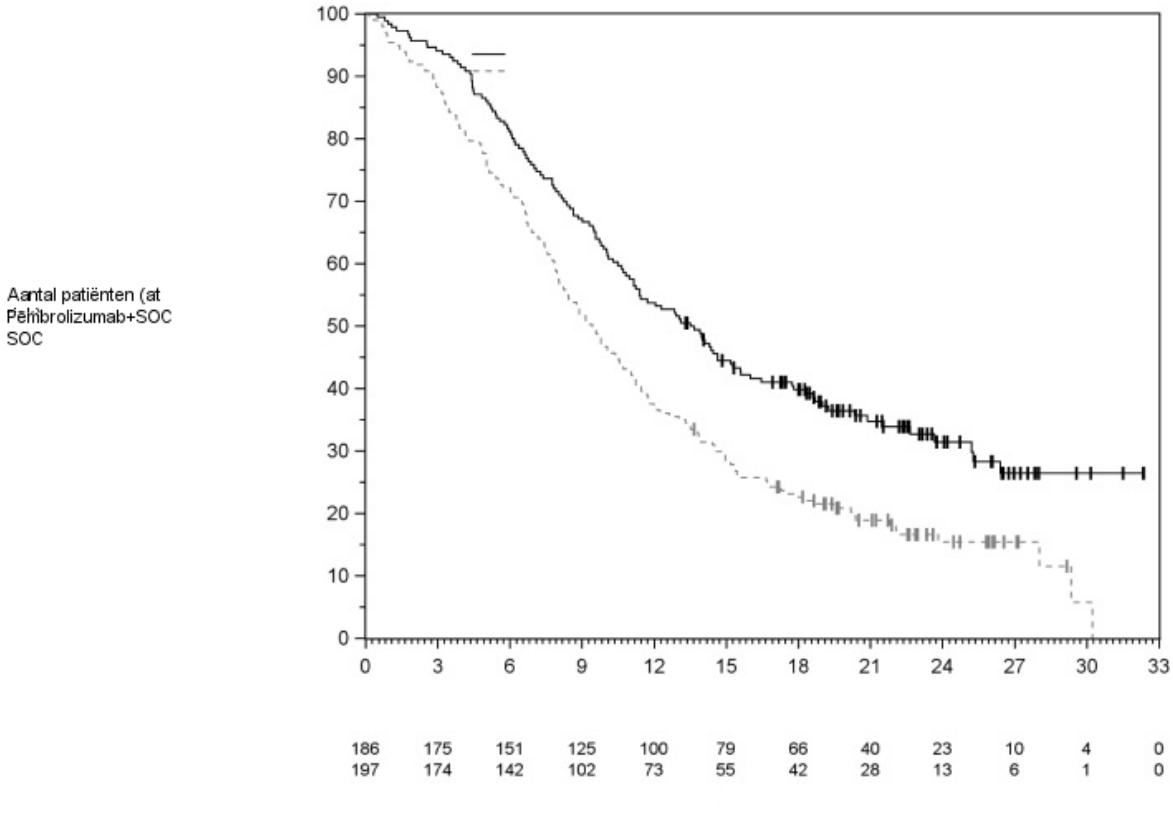
* Cisplatine en 5-FU
† Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
‡ Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
§ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de log-ranktoets gestratificeerd naar geografische regio (Azië versus 'rest van de wereld'), tumorhistologie (adenocarcinoom versus plaveiselcelcarcinoom) en ECOG-performancestatus (0 versus 1)
¶ Beoordeeld door onderzoeker aan de hand van RECIST 1.1
# Eenzijdige p-waarde voor test. H0: verschil in % = 0 versus H1: verschil in % > 0
Þ Beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons

In totaal werden 32 patiënten van 75 jaar of ouder met PD-L1 CPS ≥ 10 geïncludeerd in de KEYNOTE-590 (18 in de pembrolizumab-combinatie en 14 in de controlegroep). Gegevens over werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie zijn te beperkt bij deze patiëntenpopulatie.

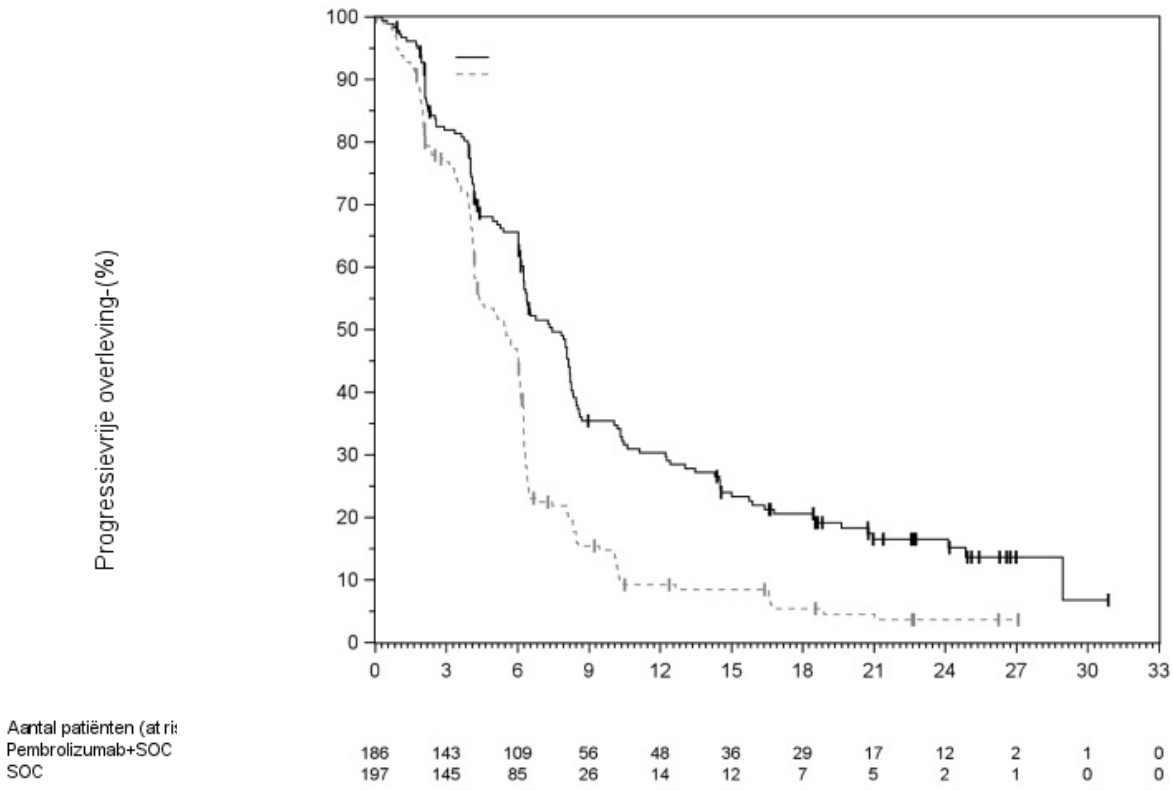
Figuur 42: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-590 met PD-L1 expressie (CPS ≥ 10)

Behandelingsarm	OS % bij 12 maanden	OS % bij 24 maanden	HR (95 %-BI) p-waarde
Pembrolizumab+SOC	54 %	31 %	0.62 (0.49:





Figuur 43: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-590 met PD-L1 expressie (CPS ≥ 10)



Triple-negatief mammacarcinoom
KEYNOTE-522: Gecontroleerd onderzoek naar neoadjuvante en adjuvante behandeling bij patiënten met lokaal gevorderd, inflammatoir of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief
KEYNOTE-522 is een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd de werkzaamheid van pembrolizumab onderzocht. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie. Als dit was geïndiceerd kregen patiënten een adjuvante bestraling vóór of tegelijk met adjuvante pembrolizumab of placebo. De belangrijkste inclusiecriteria voor dit onderzoek waren lokaal gevorderde, inflammatoire of vroegstadium TNBC met een hoog risico op een recidief (tumorgrootte > 1 cm maar ≤ 2 cm in diameter met nodale betrokkenheid of tumorgrootte > 2 cm in diameter ongeacht nodale betrokkenheid), ongeacht de PD-L1-expressie van de tumor. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte waarvoor binnen 2 jaar van de behandeling een systemische behandeling nodig was, of patiënten met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van het onderzoek. Randomisatie was gestratificeerd naar nodale betrokkenheid (positief versus negatief), tumorgrootte (T1/T2 versus T3/T4) en keuze voor carboplatine (elke 3 weken versus elke week). De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar pembrolizumab of placebo via intraveneuze infusie:

- 4 cycli met 200 mg pembrolizumab of placebo als neoadjuvans elke 3 weken op dag 1 van cyclus 1-4 van het behandelschema in combinatie met:

- carboplatine

- AUC 5 mg/ml/min elke 3 weken op dag 1 van cyclus 1-4 van het behandelschema

of AUC 1,5 mg/ml/min elke week op dag 1, 8 en 15 van cyclus 1-4 van het behandelschema **en**

- paclitaxel 80 mg/m^2 elke week op dag 1, 8, and 15 van cyclus 1-4 van het behandelschema

- gevolgd door 4 additionele cycli met 200 mg pembrolizumab of placebo als neoadjuvans elke 3 weken op dag 1 van cyclus 5-8 van het behandelschema in combinatie met:

- doxorubicine 60 mg/m^2 **of** epirubicine 90 mg/m^2 elke 3 weken op dag 1 van cyclus 5-8 van het behandelschema **en**
- cyclofosfamide 600 mg/m^2 elke 3 weken op dag 1 van cyclus 5-8 van het behandelschema

- na de operatie: 9 cycli met elke 3 weken 200 mg pembrolizumab of placebo als adjuvans.

De behandeling met pembrolizumab of placebo werd voortgezet tot de behandeling was voltooid (17 cycli), ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsloot, recidief in de adjuvante fase of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 1174 patiënten gerandomiseerd. De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: een mediane leeftijd van 49 jaar (variërend van 22 tot 80 jaar), 11 % was 65 jaar of ouder, 99,9 % was vrouw, 64 % was wit, 20 % was Aziatisch, 5 % was zwart en 2 % was een oorspronkelijke bewoner van Amerika. De ECOG-performancestatus was 0 (87 %) en 1 (13 %), 56 % was premenopauzaal en 44 % was postmenopauzaal, 7 % had een primaire tumorclassificatie T1, 68 % had T2, 19 % had T3 en 7 % had T4. 49 % had een nodale betrokkenheid van 0 (N0), 40 % had N1, 11 % had N2 en 0,2 % had N3. 1,4 % van de patiënten had inflammatoir mammacarcinoom, 75 % van de patiënten had stadium II en 25 % had stadium III.

De duale primaire werkzaamheidsresultaten waren pCR-percentage en EFS. pCR werd gedefinieerd als afwezigheid van een invasief carcinoom in de borst en lymfeklieren (ypT0/Tis ypN0). Dit werd beoordeeld door de geblindeerde lokale patholoog op het moment van de definitieve operatie. EFS werd gedefinieerd als de periode van randomisatie tot het eerste optreden van: ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsloot, lokaal recidief of recidief op afstand, tweede primaire maligniteit of overlijden ongeacht de oorzaak. Een secundair werkzaamheidsresultaat was OS.

Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering zien in pCR-percentage bij de vooraf gespecificeerde primaire analyse (n=602). De pCR-percentages waren 64,8 % (95 %-BI: 59,9 %; 69,5 %) in de pembrolizumab-arm en 51,2 % (95 %-BI: 44,1 %; 58,3 %) in de placebo-arm. Het verschil tussen de behandelingen was 13,6 % (95 %-BI: 5,4 %; 21,8 %; p-waarde 0,00055). Het onderzoek liet ook een statistisch significante verbetering zien in EFS bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse (mediane follow-upduur voor alle patiënten van 37,8 maanden (variërend van 2,7 tot 48,0 maanden), HR = 0,63 (95 %-BI: 0,48; 0,82; p-waarde 0,00031)). Bij een mediane follow-upduur voor alle patiënten van 73,1 maanden (bereik: 2,7 - 83,9 maanden) liet het onderzoek ook een statistisch significante verbetering in OS zien.

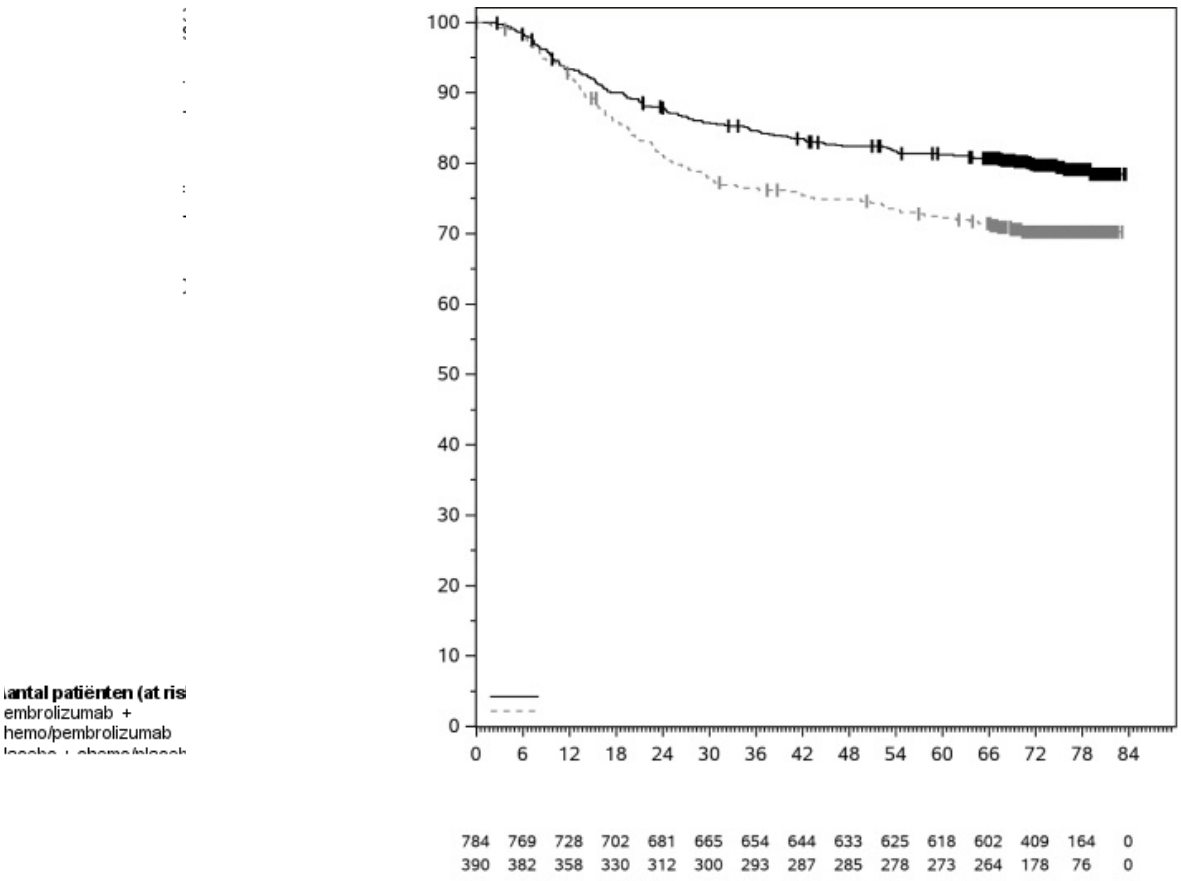
Resultaten uit de vooraf gespecificeerde pCR-eindanalyse (n=1002) en de belangrijkste werkzaamheidsmetingen uit de vooraf gespecificeerde tussentijdse EFS- en OS-analyses bij een mediane follow-upduur voor alle patiënten van 73,1 maanden (bereik: 2,7 - 83,9 maanden) staan samengevat in tabel 46. De Kaplan-Meier-curves voor EFS en OS staan in figuur 44 en 45.

Tabel 46: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-522

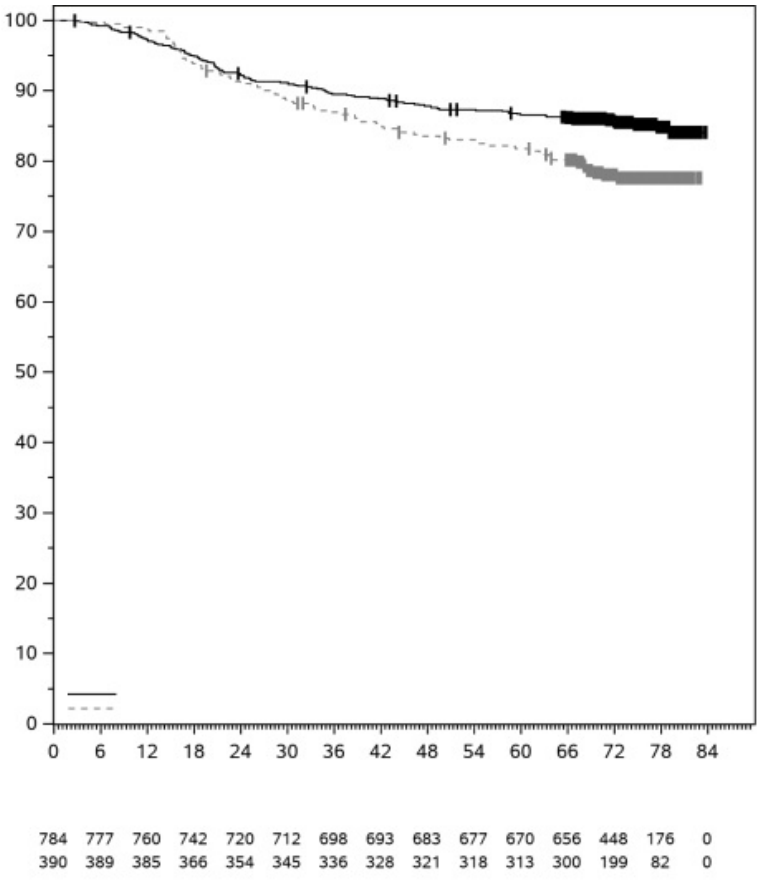
Eindpunt	**Pembrolizumab met chemotherapie/pembrolizumab**	**Placebo met chemotherapie/placebo**
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	**n=669**	**n=333**
Aantal patiënten met pCR	428	182
pCR-percentage (%) (95 %-BI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Schatting van verschil tussen behandelingen (%) (95 %-BI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-waarde‡	0,00221	
EFS	**n=784**	**n=390**
Aantal patiënten (%) met voorval	159 (20,3 %)	114 (29,2 %)
Hazardratio (95 %-BI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OSÞ	**n=784**	**n=390**
Aantal patiënten (%) met voorval	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Hazardratio (95 %-BI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-waarde#	0,00150	

* Gebaseerd op een vooraf gespecificeerde eindanalyse van pCR (vergeleken met een significatieniveau van 0,0028)
† Gebaseerd op de Miettinen- en Nurminen-methode gestratificeerd naar nodale betrokkenheid, tumorgrootte en keuze voor carboplatine
‡ Eenzijdige p-waarde voor de test. H0: verschil in % = 0 versus H1: verschil in % > 0
¶ Gebaseerd op het Cox-regressiemodel met de gelijke-stand-methode van Efron met behandeling als covariabele gestratificeerd naar nodale betrokkenheid, tumorgrootte en keuze voor carboplatine
Þ Gebaseerd op een vooraf gespecificeerde tussentijdse OS-analyse (vergeleken met een significantieniveau van 0,00503)
Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de log-rank test gestratificeerd naar nodale betrokkenheid, tumorgrootte en keuze voor carboplatine

Figuur 44: Kaplan-Meier-curve voor voorvalvrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-522 (‘*intent to treat*’-populatie)



Figuur 45: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-522 ('*intent to treat*'-populatie)



KEYNOTE-355: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij TNBC-patiënten die niet eerder behandeld zijn voor gemetastaseerde ziekte
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met paclitaxel, nab-paclitaxel, of gemcitabine en carboplatine werd onderzocht in KEYNOTE-355, een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebo-gecontroleerd onderzoek. De belangrijkste inclusiecriteria waren lokaal terugkerend inoperabel of gemetastaseerd TNBC, ongeacht PD-L1-expressie van de tumor, die niet eerder behandeld waren met chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte die hiervoor systemische therapie

binnen 2 jaar voor behandeling ondergingen, of patiënten met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig is, werden uitgesloten van het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd naar chemotherapiebehandeling (paclitaxel, of nab-paclitaxel vs. gemcitabine en carboplatine), PD-L1-expressie van de tumor (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1), en eerdere neoadjuvante behandeling met hetzelfde type chemotherapie (ja vs. nee). Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar een van de volgende behandelingsarmen via intraveneuze infusie:

- Pembrolizumab 200 mg op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus in combinatie met nab-paclitaxel 100 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 elke 28 dagen, of paclitaxel 90 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 elke 28 dagen, of gemcitabine 1000 mg/m^2 en carboplatine AUC 2 mg/ml/min op dag 1 en 8 elke 21 dagen.
- Placebo op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus in combinatie met nab-paclitaxel 100 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 elke 28 dagen, of paclitaxel 90 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 elke 28 dagen, of gemcitabine 1000 mg/m^2 en carboplatine AUC 2 mg/ml/min op dag 1 en 8 elke 21 dagen.

Behandeling met pembrolizumab of placebo, beide in combinatie met chemotherapie, werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie wat werd bepaald door de onderzoeker, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Chemotherapie kon worden voortgezet als standaardbehandeling. Toediening van pembrolizumab werd toegestaan na volgens RECIST vastgestelde ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en er klinisch baat bij had naar het oordeel van de onderzoeker. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd na week 8, 16 en 24, dan elke 9 weken tijdens het eerste jaar en gevolgd door elke 12 weken daarna.

Onder de 847 patiënten in KEYNOTE-355 hadden er 636 (75 %) tumoren met PD-L1-expressie van CPS ≥ 1 en 323 (38 %) hadden tumoren met PD-L1-expressie van CPS ≥ 10. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De baseline-karakteristieken van de 323 patiënten met tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een CPS ≥ 10 waren: mediane leeftijd 53 jaar (variërend van 22 tot 83); 20 % 65 jaar of ouder; 100 % vrouw; 69 % wit, 20 % Aziatisch en 5 % zwart; een ECOG-performancestatus van 0 (61 %) en 1 (39 %); 67 % was postmenopauzaal; 3 % had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen; en 20 % had een ziektevrije periode van < 12 maanden.

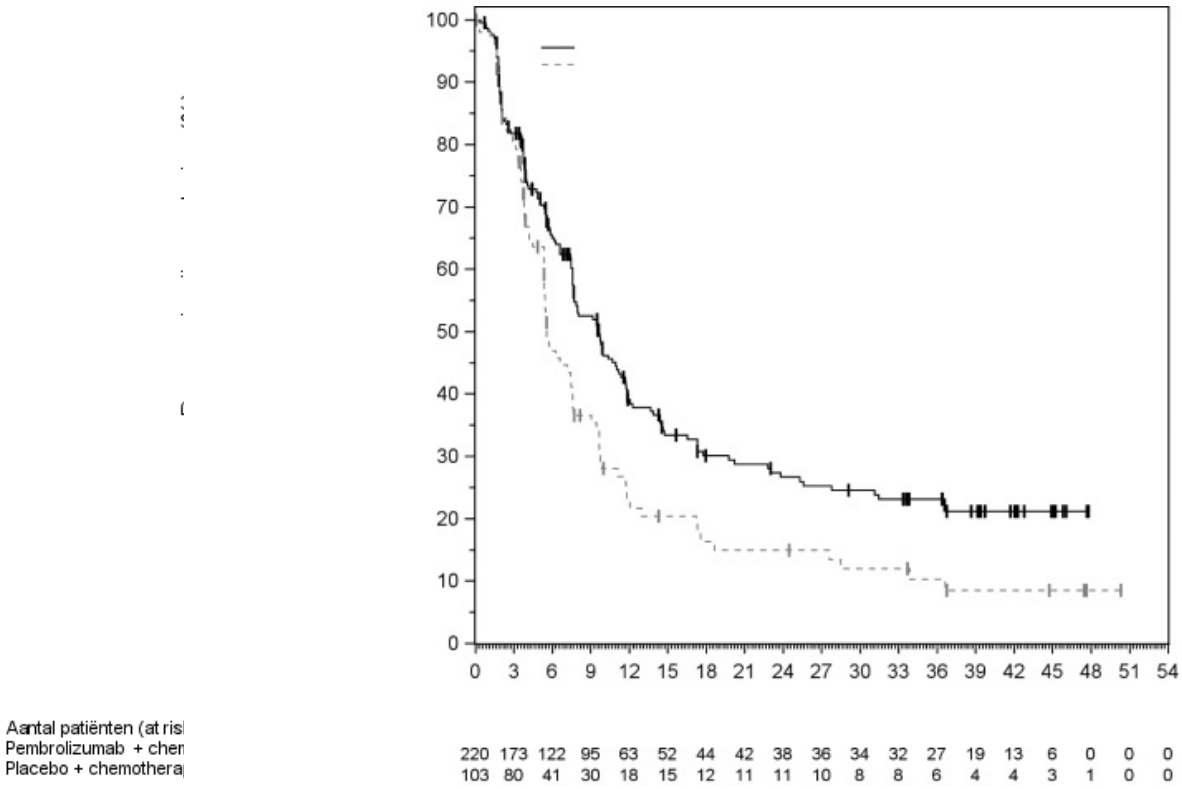
Het duale primaire werkzaamheidsresultaat was PFS zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1 en OS. De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering zien van PFS bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse (HR 0,65; 95 %-BI 0,49 - 0,86; p-waarde 0,0012) en van OS bij de eindanalyse voor patiënten met tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een CPS ≥ 10, die gerandomiseerd waren naar de pembrolizumab-plus-chemotherapie-arm in vergelijking met placebo-plus-chemotherapie. In tabel 47 worden de belangrijkste werkzaamheidsmetingen weergegeven. In figuur 46 en 47 worden de Kaplan-Meier-curves voor PFS en OS weergegeven gebaseerd op de eindanalyse met een mediane follow-up van 20,2 maanden (variërend van 0,3 tot 53,1 maanden) voor patiënten met tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een CPS ≥ 10.

Tabel 47: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-355 voor patiënten met CPS ≥ 10

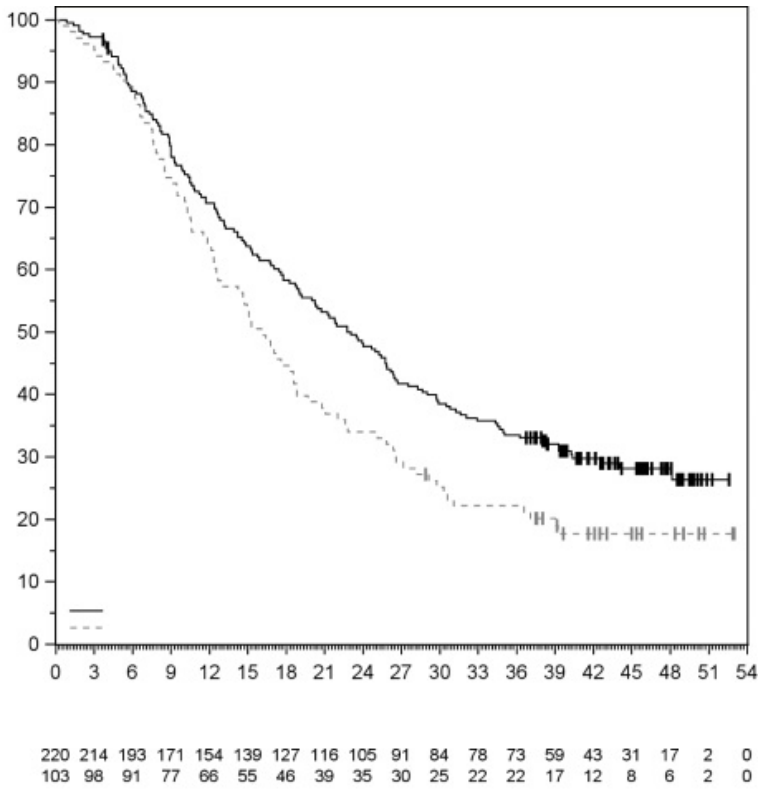
Eindpunt	**Pembrolizumab met chemotherapie* n=220**	**Placebo met chemotherapie* n=103**
PFS†		
Aantal (%) patiënten met voorval	144 (65 %)	81 (79 %)
Hazardratio‡ (95 %-BI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-waarde§	0,0018	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Aantal (%) patiënten met voorval	155 (70 %)	84 (82 %)
Hazardratio‡ (95 %-BI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-waarde¶	0,0093	
Mediaan in maanden (95 %-BI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objectieve responspercentage†		
ORR % (95 %-BI)	53 % (46; 59)	41 % (31; 51)
Complete respons	17 %	14 %
Partiële respons	35 %	27 %
Responsduur†		
Mediaan in maanden (spreiding)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% patiënten met duur ≥ 6 maanden#	82 %	60 %
% patiënten met duur ≥ 12 maanden#	56 %	38 %

* Chemotherapie: paclitaxel, nab-paclitaxel, of gemcitabine en carboplatine
† Beoordeeld door BICR aan de hand van RECIST 1.1
‡ Gebaseerd op het Cox-regressiemodel met de gelijke-stand-methode van Efron met behandeling als covariabele gestratificeerd naar de onderzochte chemotherapie (taxaan vs. gemcitabine en carboplatine) en eerdere neoadjuvante behandeling met hetzelfde type chemotherapie (ja vs. nee).
§ Nominale p-waarde gebaseerd op de log-rank test gestratificeerd naar de onderzochte chemotherapie (taxaan vs. gemcitabine en carboplatine) en eerdere neoadjuvante behandeling met hetzelfde type chemotherapie (ja vs. nee). Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse van PFS (mediane follow-uptijd van 19,2 maanden), statistisch significante superioriteit was behaald voor PFS door pembrolizumab + chemotherapie te vergelijken met placebo + chemotherapie p-waarde 0,0012
¶ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de log-rank test gestratificeerd naar de onderzochte chemotherapie (taxaan vs. gemcitabine en carboplatine) en eerdere neoadjuvante behandeling met hetzelfde type chemotherapie (ja vs. nee). OS-resultaten met een vooraf gespecificeerde werkzaamheidsgrens van 0,0113 voor statistische significantie
# Uit product-limit-methode (Kaplan-Meier) voor gecensureerde data
\+ Geeft aan dat er geen ziekteprogressie is op het moment van de laatste evaluatie van de ziekte.

Figuur 46: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-355 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 10)



Figuur 47: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-355 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 10)



Endometriumcarcinoom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met primair gevorderd of terugkerend EC

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met paclitaxel en carboplatine werd onderzocht in KEYNOTE-868 (NRG-GY018). Dit was een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 810 patiënten met gevorderd of terugkerend endometriumcarcinoom. Hieronder vielen ook patiënten met dMMR- en pMMR-tumoren. De patiënten hadden geen eerdere systemische behandeling gekregen of waren eerder behandeld met chemotherapie in de adjuvante setting. Patiënten die eerder adjuvante chemotherapie hadden gekregen, kwamen in aanmerking als dit minstens 12 maanden geleden was. Patiënten met een endometriumsarcoom, inclusief carcinosarcoom, of patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van dit onderzoek. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van MMR-status, ECOG-PS (0 of 1 versus 2), en eerdere adjuvante chemotherapie. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- 200 mg pembrolizumab elke 3 weken, 175 mg/m^2 paclitaxel en carboplatine AUC 5 mg/ml/min gedurende 6 cycli, gevolgd door maximaal 14 cycli met 400 mg pembrolizumab elke 6 weken.
- Placebo elke 3 weken, 175 mg/m² paclitaxel en carboplatine AUC 5 mg/ml/min gedurende 6 cycli, gevolgd door maximaal 14 cycli met placebo elke 6 weken.

Alle onderzoeksmedicatie werd toegediend via een intraveneus infuus op dag 1 van elke behandelcyclus. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 20 cycli (tot ongeveer 24 maanden). Patiënten met meetbare ziekte waarbij volgens RECIST de ziekte stabiel was of die een gedeeltelijke respons hadden bij voltooiing van cyclus 6, mochten doorgaan met paclitaxel en carboplatine met pembrolizumab of placebo tot maximaal 10 cycli, zoals bepaald door de onderzoeker. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 9 weken uitgevoerd gedurende de eerste 9 maanden, en daarna elke 12 weken.

Van de 810 gerandomiseerde patiënten hadden 222 (27 %) een dMMR-tumorstatus en 588 (73 %) een pMMR-tumorstatus.

De kenmerken van de dMMR-populatie waren: mediane leeftijd van 66 jaar (variërend van 37 tot 86), 55 % 65 jaar of ouder, 79 % wit, 9 % zwart, 3 % Aziatisch en 5 % Latijns-Amerikaans. 64 % had een ECOG-PS van 0, 33 % een ECOG-PS van 1 en 3 % een ECOG-PS van 2. 61 % had terugkerende ziekte en 39 % had primaire of persisterende ziekte, 5 % had eerder adjuvante chemotherapie gekregen en 43 % had eerder radiotherapie gekregen. De histologische subtypes waren endometrioïde carcinoom (24 % graad 1, 43 % graad 2 en 14 % graad 3), adenocarcinoom niet anderszins gespecificeerd (*Not Otherwise Specified;* NOS) (11 %) en overige (8 % inclusief gedifferentieerd/ongedifferentieerd, sereus en gemengd epitheliaal).

De kenmerken van de pMMR-populatie waren: mediane leeftijd van 66 jaar (variërend van 29 tot 94), 54 % 65 jaar of ouder, 72 % wit, 16 % zwart, 5 % Aziatisch en 6 % Latijns-Amerikaans. 67 % had een ECOG-PS van 0, 30 % een ECOG-PS van 1 en 3 % een ECOG-PS van 2. 56 % had terugkerende ziekte en 44 % had primaire of persisterende ziekte. 26 % had eerder adjuvante chemotherapie gekregen en 41 % had eerder radiotherapie gekregen. De histologische subtypes waren endometrioïde carcinoom (17 % graad 1, 19 % graad 2 en 16 % graad 3), sereus (26 %), adenocarcinoom NOS (10 %), 'clear cell'-carcinoom (7 %) en overige (5 % inclusief gemengd epitheliaal en gedifferentieerd/ongedifferentieerd).

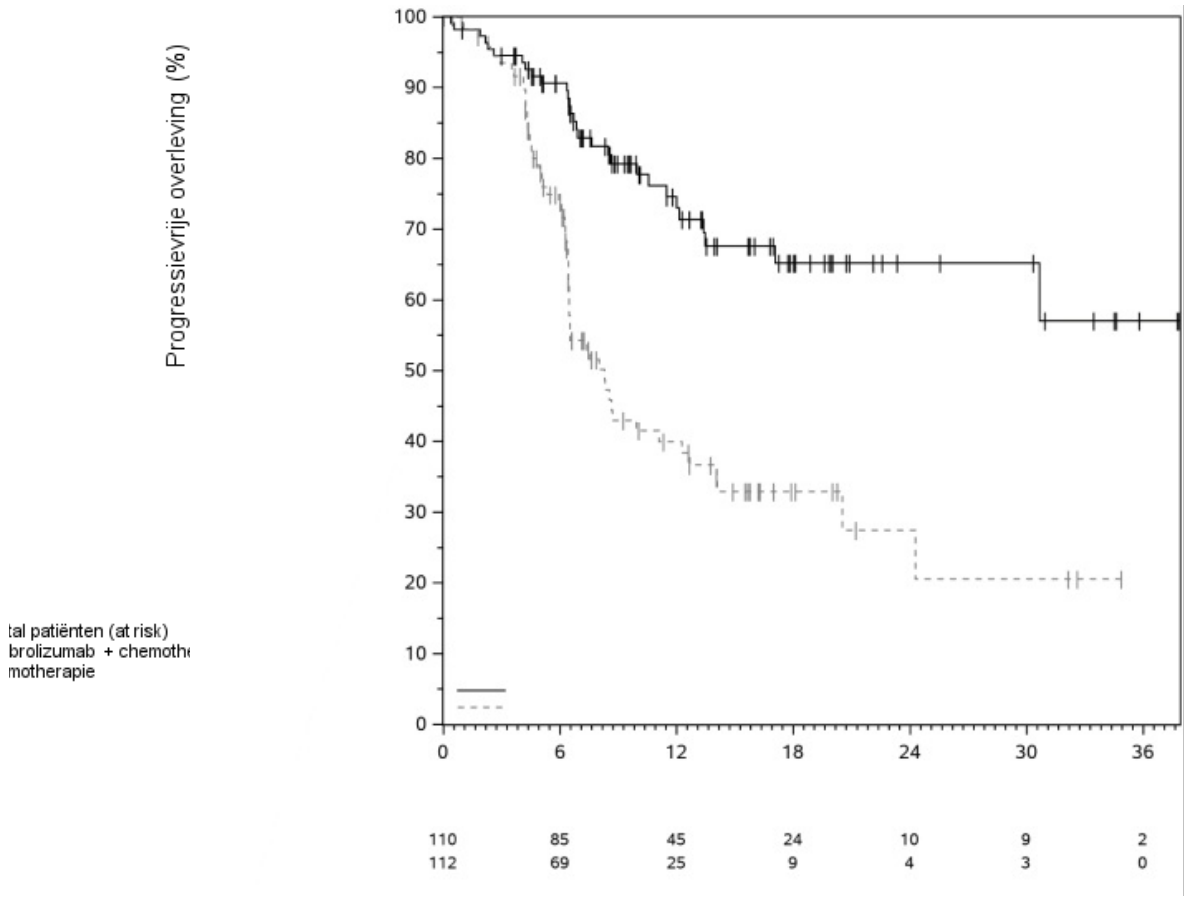
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid in de dMMR- en pMMR-populaties was PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid in de dMMR- en pMMR-populaties waren onder andere OS, ORR en responsduur. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen in PFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met placebo in combinatie met chemotherapie in zowel de dMMR- als pMMR-populaties. De mediane follow-up tijd was 13,6 maanden (variërend van 0,6 tot 39,4 maanden) en 8,7 maanden (variërend van 0,1 tot 37,2 maanden) in respectievelijk de dMMR- en pMMR-populaties. Het OS-eindpunt werd niet formeel beoordeeld binnen de multipliciteitscontrole. De OS-resultaten waren nog niet volledig. De werkzaamheidsresultaten naar MMR-status zijn samengevat in tabel 48. De Kaplan-Meier-curves voor PFS naar MMR-status zijn weergegeven in respectievelijk figuur 48 en 49.

Tabel 48: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

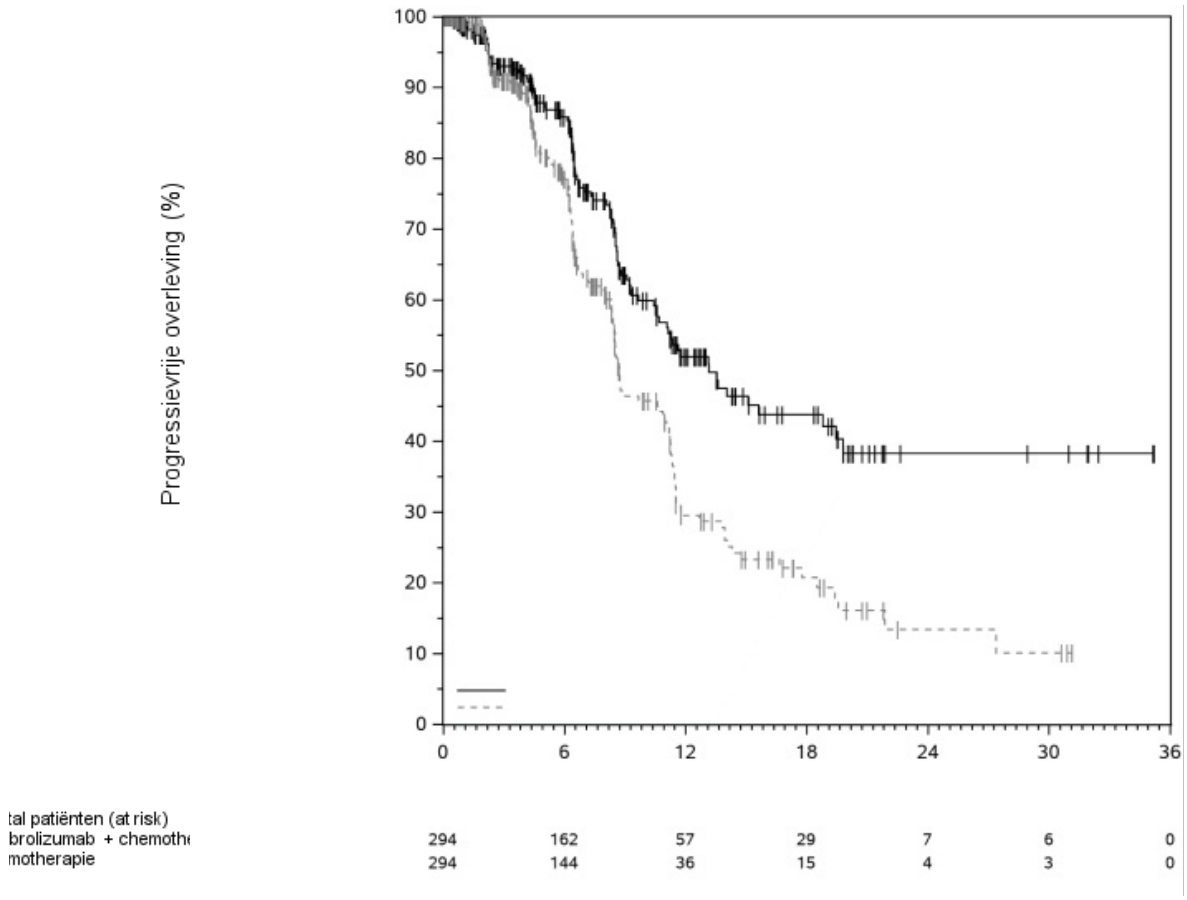
Eindpunt	**dMMR-populatie**		**pMMR-populatie**	
	Pembrolizumab met chemotherapie* n=110	**Placebo met chemotherapie* n=112**	**Pembrolizumab met chemotherapie* n=294**	**Placebo met chemotherapie* n=294**
PFS				
Aantal patiënten met voorval (%)	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (30,7; NB)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-waarde‡	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Aantal patiënten met voorval (%)	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)	28,0 (21,4; NB)	27,4 (19,5; NB)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objectieve responspercentage				
Aantal patiënten met meetbare ziekte bij aanvang	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR¶ % (95 %-BI)	78 % (68; 86)	69 % (59; 79)	61 % (55; 68)	51 % (45; 58)
Responsduur				
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Chemotherapie (paclitaxel en carboplatine)
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets (vergeleken met een alfa-grens van 0,00207 voor dMMR en 0,00116 voor pMMR)
¶ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
NB = niet bereikt

Figuur 48: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving in KEYNOTE-868 (NRG-GY018) in de dMMR-populatie



Figuur 49: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving in KEYNOTE-868 (NRG-GY018) in de pMMR-populatie



KEYNOTE-775: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met gevorderd EC die eerder zijn behandeld met systemische chemotherapie
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met lenvatinib werd onderzocht in KEYNOTE-775, een gerandomiseerd, multicenter, open-label, onderzoek met werkzame controle, uitgevoerd bij patiënten met gevorderd EC die eerder waren behandeld met ten minste één eerdere platinumbevattende chemotherapie in elke setting, waaronder de neoadjuvante en adjuvante setting. Deelnemers kunnen in totaal tot 2 platinumbevattende therapieën hebben gekregen, zolang er één werd gegeven in de neoadjuvante of adjuvante behandelingssetting. Het onderzoek sloot patiënten uit met endometriumsarcoom, carcinosarcoom, bestaande graad ≥ 3 fistel, ongecontroleerde bloeddruk (> 150/90 mmHg), significante cardiovasculaire stoornis of gebeurtenis in de afgelopen 12 maanden, of patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening die immunosuppressie vereiste. Randomisatie werd gestratificeerd naar MMR-status (dMMR of pMMR [mismatch repair proficient]) met behulp van een gevalideerde IHC-test. De pMMR-groep werd verder

gestratificeerd naar ECOG-performancestatus, geografische regio en voorgeschiedenis van bekkenbestraling. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- 200 mg pembrolizumab intraveneus elke 3 weken in combinatie met 20 mg lenvatinib oraal eenmaal daags;
- naar keuze van de onderzoeker ofwel elke 3 weken 60 mg/m^2 doxorubicine, ofwel wekelijks 80 mg/m^2 paclitaxel, 3 weken op/1 week af.

De behandeling met pembrolizumab en lenvatinib werd voortgezet tot de volgens RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie zoals geverifieerd door BICR, onaanvaardbare toxiciteit, of voor pembrolizumab, maximaal 24 maanden. Toediening van de onderzoeksbehandeling werd toegestaan na de volgens RECIST gedefinieerde ziekteprogressie als de behandelend onderzoeker van mening was dat de patiënt klinisch voordeel behaalde en de behandeling werd verdragen. In totaal werden 121/411 (29 %) van de behandelde patiënten met pembrolizumab en lenvatinib na de volgens RECIST gedefinieerde ziekteprogressie verder behandeld met de onderzoekstherapie. De mediane duur van de behandeling na ziekteprogressie was 2,8 maanden. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 8 weken uitgevoerd.

In totaal werden 827 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar pembrolizumab in combinatie met lenvatinib (n=411) of naar keuze van de onderzoeker naar doxorubicine (n=306) of paclitaxel (n=110). De kenmerken van deze patiënten bij aanvang waren: mediane leeftijd van 65 jaar (spreiding: 30 tot 86), 50 % 65 jaar of ouder; 61 % wit, 21 % Aziatisch en 4 % zwart; ECOG-PS van 0 (59 %) of 1 (41 %) en 84 % met pMMR-tumorstatus en 16 % met dMMR-tumorstatus. De histologische subtypes waren endometrioïde carcinoom (60 %), sereus (26 %), 'clear cell'-carcinoom (6 %), gemengd (5 %) en overige (3 %). Alle 827 patiënten kregen eerdere systemische therapie voor EC: 69 % kreeg er één, 28 % kreeg er twee en 3 % had drie of meer eerdere systemische therapieën gekregen. 37 % van de patiënten kreeg alleen eerdere neoadjuvante of adjuvante therapie.

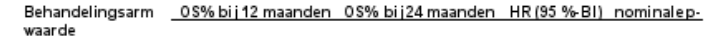
De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS en PFS (beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1). Secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren onder meer ORR, beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. Bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse was de mediane follow-uptijd 11,4 maanden (variërend van 0,3 tot 26,9 maanden). In deze analyse liet het onderzoek een statistisch significante verbetering zien van OS en PFS. De vooraf gespecificeerde eindanalyse van OS had ongeveer 16 maanden extra follow-updduur na de tussentijdse analyse (de totale mediane follow-uptijd was 14,7 maanden [variërend van 0,3 tot 43,0 maanden]). Deze was uitgevoerd zonder correctie voor multipliciteit. De werkzaamheidsresultaten per MMR-subgroep waren consistent met de algemene onderzoeksresultaten. De resultaten van PFS, ORR en responsduur in de tussentijdse analyse en OS-uitkomsten bij de eindanalyse zijn samengevat in tabel 49. De Kaplan-Meier-curves voor de OS-eindanalyse en tussentijdse PFS-analyses zijn weergegeven in respectievelijk figuur 50 en 51.

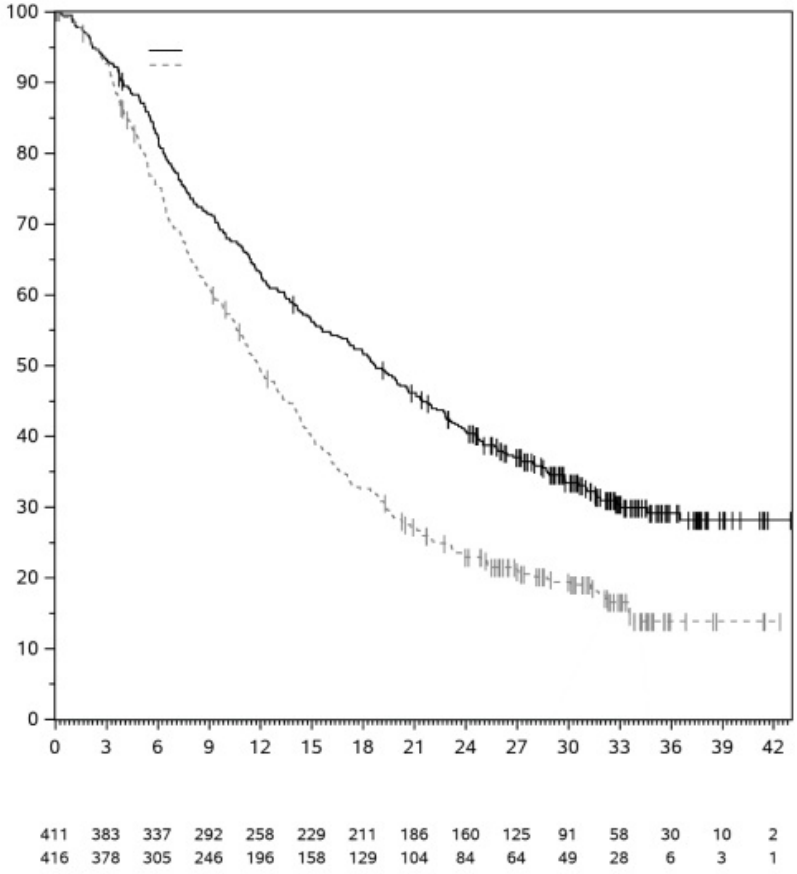
Tabel 49: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-775

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg iedere 3 weken Lenvatinib n=411**	**Chemotherapie[*] n=416**
OS		
Aantal patiënten met voorval (%)	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-waarde[Þ]	< 0,0001	
PFS[ß]		
Aantal patiënten met voorval (%)	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-waarde‡	< 0,0001	
Objectieve responspercentage[ß]		
ORR§ % (95 %-BI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Complete respons	7 %	3 %
Partiële respons	25 %	12 %
p-waarde¶	< 0,0001	
Responsduur[ß]		
Mediaan in maanden[#] (spreiding)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

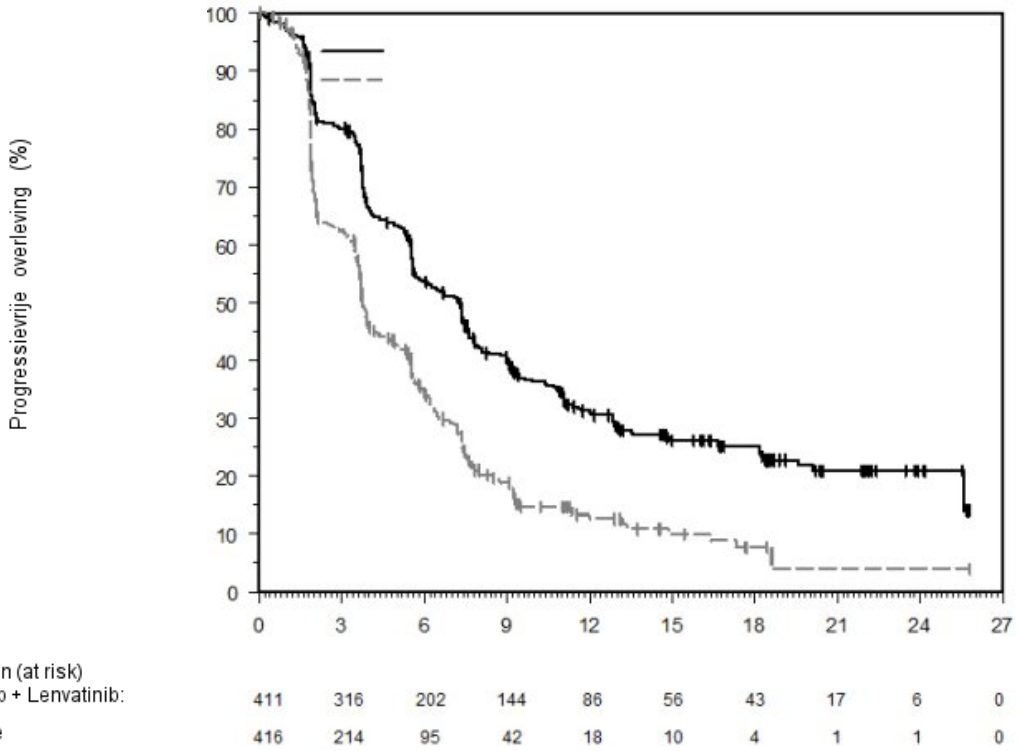
* Doxorubicine of paclitaxel
† Gebaseerd op het gestratificeerde Cox-regressiemodel
Þ Eenzijdige, nominale p-waarde voor de eindanalyse is gebaseerd op de gestratificeerde log-rank-test. In de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse van OS was de mediane follow-uptijd 11,4 maanden (variërend van 0,3 tot 26,9 maanden). Statistisch significante superioriteit voor OS werd bereikt door vergelijking van de combinatie van pembrolizumab en lenvatinib met chemotherapie (HR: 0,62 [95 %-BI: 0,51; 0,75] p-waarde < 0,0001).
ß In de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank-test
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
¶ Gebaseerd op de Miettinen- en Nurminen-methode, gestratificeerd naar MMR-status, ECOG-performancestatus, geografische regio en voorgeschiedenis van bekkenbestraling
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 50: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-775 ('*intent to treat*'-populatie)





Figuur 51: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-775 ('*intent to treat*'-populatie)



Cervixcarcinoom

KEYNOTE-A18: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie met CRT bij patiënten met lokaal gevorderd cervixcarcinoom

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met cisplatine en uitwendige bestraling (*external beam radiation therapy*; EBRT) gevolgd door brachytherapie (BT) werd onderzocht in KEYNOTE-A18. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In totaal werden 1060 patiënten met lokaal gevorderd cervixcarcinoom geïncludeerd. Zij hadden niet eerder een definitieve operatie, bestraling of systemische therapie voor cervixcarcinoom gekregen. Er waren 601 patiënten met FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014-stadium III - IVA (tumorinvasie van de lagere vagina met of zonder uitbreiding naar de bekkenwand, hydronefrose, niet-functionerende nier of uitzaaiing naar aangrenzende bekkenorganen) met of zonder lymfeklier-positieve ziekte. 459 patiënten hadden FIGO 2014-stadium IB2 - IIB (tumorlaesies > 4 cm of klinisch zichtbare laesies die zich hebben uitgebreid tot buiten de baarmoeder, maar nog niet tot aan de bekkenwand of het onderste derde deel van de vagina zijn uitgezaaid) met lymfeklier-positieve ziekte. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen de 2 jaar van de behandeling systemische therapie nodig was of met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking voor dit onderzoek. Randomisatie werd gestratificeerd naar gepland type EBRT (*intensity-modulated radiation therapy* [IMRT] of *volumetric modulated arc therapy* [VMAT] versus niet-IMRT en niet-VMAT), het stadium van het cervixcarcinoom bij screening (FIGO 2014-stadium IB2 - IIB versus stadium III - IVA) en de geplande totale bestralingsdosis ([EBRT+BT-dosis] van < 70 Gy versus ≥ 70 Gy volgens de equivalente dosis [EQD2]). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende twee behandelingsarmen:

- 200 mg intraveneus pembrolizumab elke 3 weken (5 cycli) gelijktijdig met 40 mg/m^2 intraveneus cisplatine wekelijks (5 cycli, een optioneel zesde infuus kon volgens de lokale

standaard worden toegediend) en radiotherapie (EBRT gevolgd door BT), gevolgd door 400 mg intraveneus pembrolizumab elke 6 weken (15 cycli).

- Placebo intraveneus elke 3 weken (5 cycli) gelijktijdig met 40 mg/m^2 intraveneus cisplatine wekelijks (5 cycli, een optioneel zesde infuus kon volgens lokale standaard worden toegediend) en radiotherapie (EBRT gevolgd door BT), gevolgd door placebo intraveneus elke 6 weken (15 cycli).

De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie vastgesteld volgens RECIST v1.1, zoals bepaald door de onderzoeker of tot onaanvaardbare toxiciteit. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 12 weken uitgevoerd gedurende de eerste twee jaar, elke 24 weken in het derde jaar en vervolgens jaarlijks.

Van de 601 patiënten met ziekte in FIGO 2014-stadium III - IVA die deelnamen aan KEYNOTE-A18 waren de kenmerken bij aanvang: mediane leeftijd was 51 jaar (variërend van 22 tot 87), 16 % was 65 jaar of ouder, 36 % was wit, 1 % zwart, 34 % Aziatisch en 38 % Latijns-Amerikaans. 68 % had een ECOG-performancestatus van 0 en 32 % had een ECOG-performancestatus van 1. 93 % had een CPS ≥ 1, 71 % had positieve bekken- en/of para-aortale lymfeklieren, 29 % had geen positieve bekken- en geen para-aortale lymfeklieren, 86 % kreeg IMRT- of VMAT-EBRT, 90 % kreeg ≥ 70 Gy (EQD2). 84 % had plaveiselcelcarcinoom en 16 % had niet-plaveiselcelhistologie.

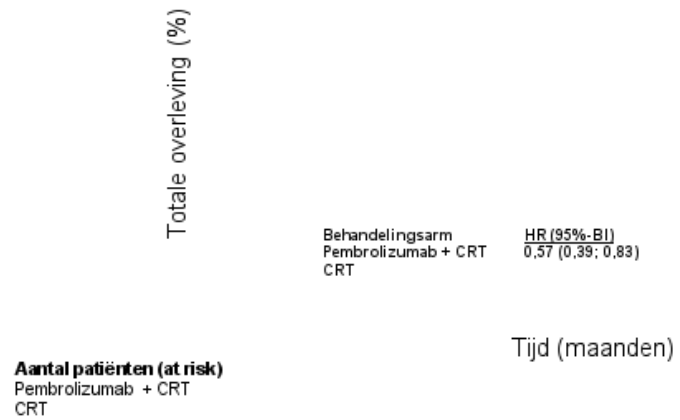
De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren PFS (zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 of histopathologische bevestiging) en OS. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen in PFS (0,70 [95 %-BI: 0,55; 0,89; p-waarde: 0,0020]) bij de eerste vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse en in OS (0,67 [95 %-BI: 0,50; 0,90; p-waarde: 0,0040]) bij de tweede vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse in de totale populatie bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab met CRT in vergelijking met placebo met CRT. Tabel 50 vat de belangrijkste werkzaamheidsmetingen samen van de tweede vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse bij patiënten met ziekte in FIGO 2014-stadium III - IVA met een mediane follow-uptijd van 26,6 maanden (variërend van 0,9 tot 41,7 maanden). De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS op basis van deze analyse bij patiënten met ziekte in FIGO 2014-stadium III - IVA worden weergegeven in respectievelijk figuur 52 en 53.

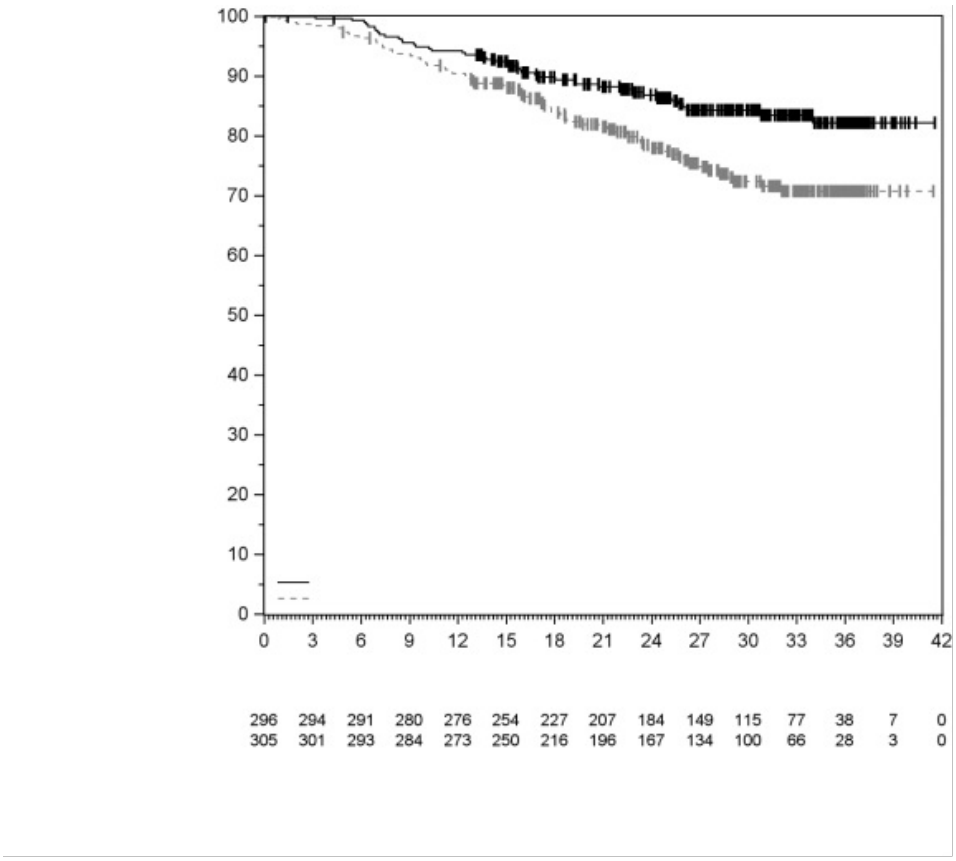
Tabel 50: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-A18 bij patiënten met cervixcarcinoom in FIGO 2014-stadium III - IVA

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken en 400 mg elke 6 weken met CRT n=296**	**Placebo met CRT n=305**
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	43 (15 %)	73 (24 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS door de onderzoeker		
Aantal patiënten (%) met voorval	79 (27 %)	125 (41 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	NB (NB; NB)	NB (26,3; NB)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,57 (0,43; 0,76)	

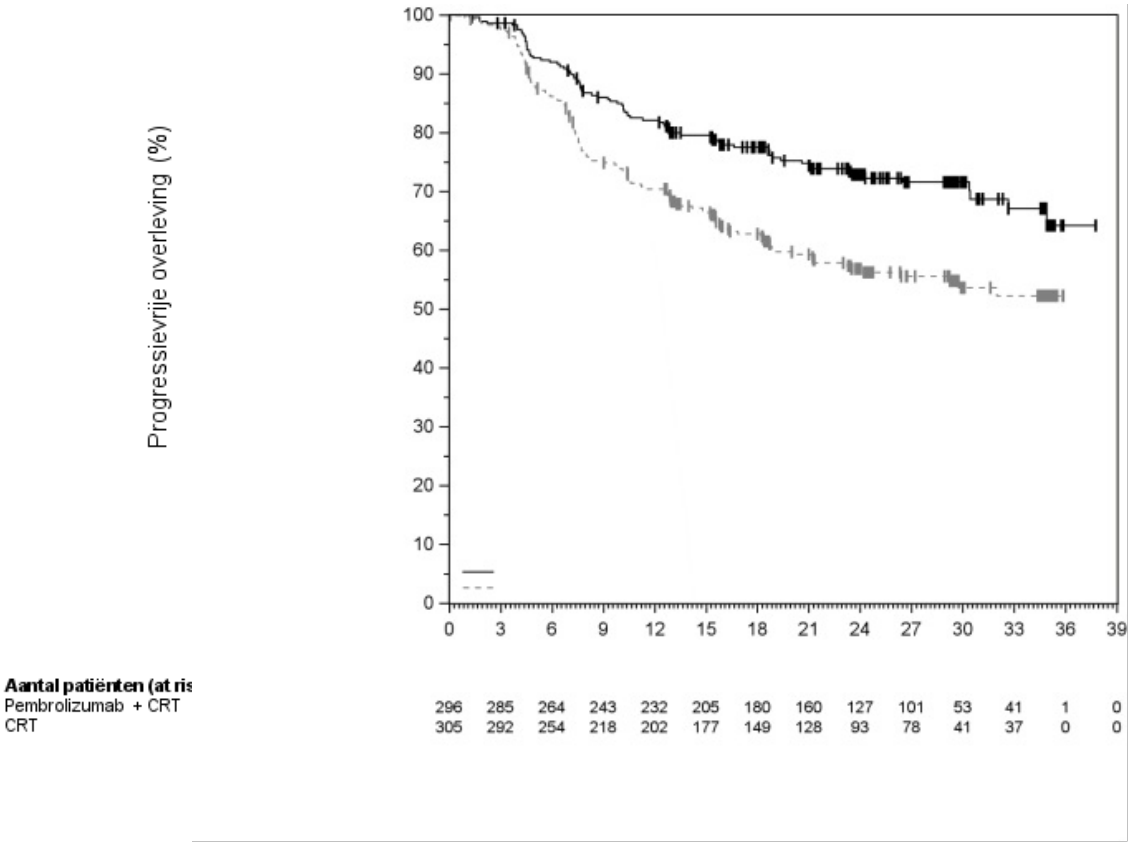
* Gebaseerd op het ongestratificeerde 'Cox-proportional hazards'-model
CRT = Chemoradiotherapie
NB = niet bereikt

Figuur 52: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-A18 bij patiënten met cervixcarcinoom in FIGO 2014-stadium III - IVA





Figuur 53: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-A18 bij patiënten met cervixcarcinoom in FIGO 2014-stadium III - IVA



KEYNOTE-826: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met aanhoudende, terugkerend of gemetastaseerd cervixcarcinoom
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en carboplatine, met of zonder bevacizumab werd onderzocht in KEYNOTE-826. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 617 patiënten met aanhoudende, terugkerende of eerstelijns gemetastaseerde baarmoederhalskanker, die niet eerder behandeld waren met chemotherapie, tenzij het tegelijk gebruikt werd als radiosensitizer. Patiënten waren geïncludeerd ongeacht de PD-L1-expressie van de tumor. Patiënten met een auto-immuunziekte die hiervoor korter dan 2 jaar voor de behandeling een systemische therapie kregen, of patiënten met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd naar M-status bij de eerste diagnose, naar bevacizumab naar keuze van de onderzoeker en PD-L1-expressie van de tumor (CPS < 1 vs. CPS 1 tot < 10 vs. CPS ≥ 10). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen:

- Behandelingsarm 1: pembrolizumab 200 mg plus chemotherapie met of zonder bevacizumab
- Behandelingsarm 2: placebo plus chemotherapie met of zonder bevacizumab.

De onderzoeker koos een van de volgende vier behandeling vóór randomisatie:

1. paclitaxel 175 mg/m^2 + cisplatine 50 mg/m^2
2. paclitaxel 175 mg/m^2 + cisplatine 50 mg/m^2 + bevacizumab 15 mg/kg
3. paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatine AUC 5 mg/ml/min
4. paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatine AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Alle onderzoeksmiddelen werden via intraveneuze infusie toegediend. Alle onderzoeksmiddelen werden toegediend op dag 1 van elke 3-weekse behandelcyclus. Cisplatine kon worden toegediend op dag 2 van elke 3-weekse behandelcyclus. De keuze voor bevacizumab door de onderzoeker vond vóór randomisatie plaats. Behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Toediening van pembrolizumab werd toegestaan na volgens RECIST vastgestelde ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en er klinisch baat bij had naar het oordeel van de onderzoeker. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd in week 9 en dan elke 9 weken tijdens het eerste jaar, gevolgd door elke 12 weken daarna.

Van de 617 deelnemende patiënten hadden 548 (89 %) tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. Van deze 548 deelnemende patiënten met tumoren met PD-L1-expressie, werden 273 patiënten gerandomiseerd naar pembrolizumab met chemotherapie met of zonder bevacizumab. 275 patiënten werden gerandomiseerd naar placebo met chemotherapie met of zonder bevacizumab. De baseline-karakteristieken van deze 548 patiënten waren: mediane leeftijd 51 jaar (variërend van 22 tot 82), 16 % 65 jaar of ouder; 59 % wit, 18 % Aziatisch, 1 % zwart, 37 % Latijns-Amerikaans, 56 % en 43 % met een ECOG-performancestatus van respectievelijk 0 en 1, 63 % kreeg bevacizumab als onderzoeksmiddel, 21 % had adenocarcinoom en 5 % had een adenosquameuze tumorhistologie. Van de patiënten met aanhoudende of terugkerende ziekte met of zonder afstandsmetastase had 39 % alleen eerdere chemoradiotherapie gekregen en 17 % had eerdere chemoradiotherapie en een operatie gekregen.

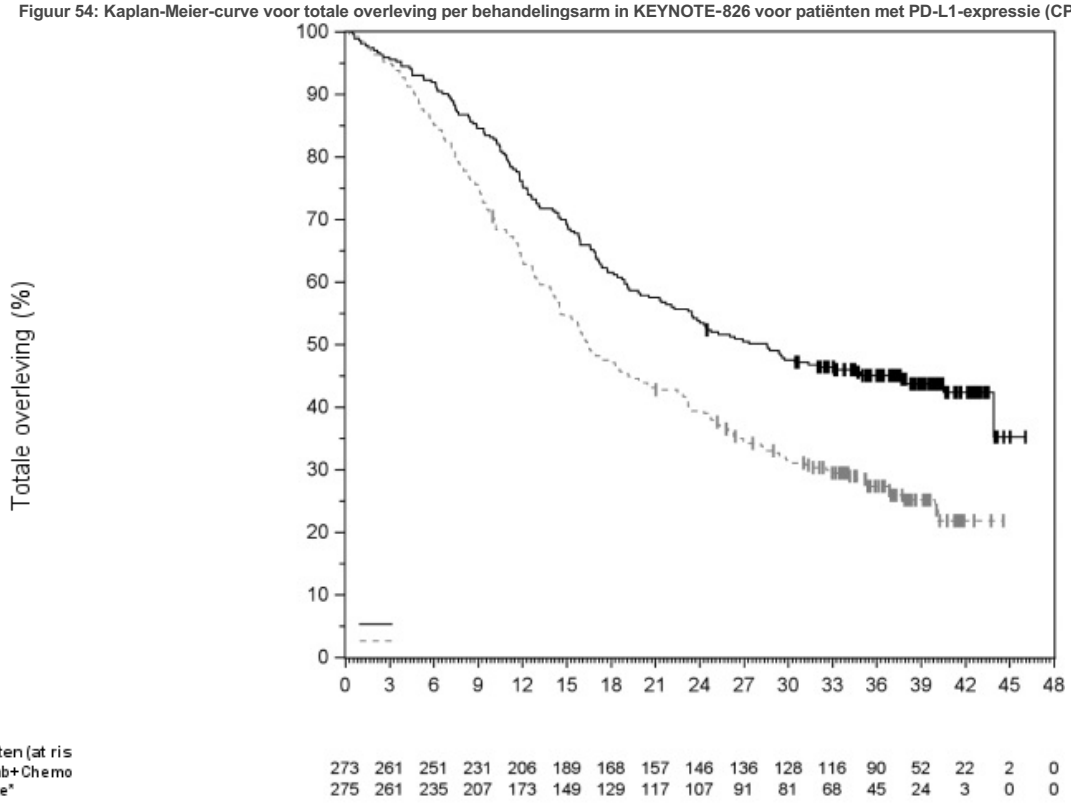
De primaire werkzaamheidsresultaten waren OS en PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.1. De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.1. Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse liet het onderzoek een statistisch significante verbetering zien van OS (HR 0,64; 95 %-BI 0,50; 0,81; p-waarde = 0,0001) en PFS (HR 0,62; 95 %-BI 0,50; 0,77; p-waarde < 0,0001) voor patiënten met tumoren met PD-L1-expressie met een CPS van ≥ 1 die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab met chemotherapie met of zonder bevacizumab in vergelijking met placebo met chemotherapie met of zonder bevacizumab. Het onderzoek liet ook statistisch significante verbeteringen zien in OS en PFS in de totale populatie. In tabel 51 staan de belangrijkste werkzaamheidsmetingen voor patiënten met tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1 in KEYNOTE-826 bij de eindanalyse met een mediane follow-upduur van 21,3 maanden. De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS gebaseerd op de eindanalyse staan in figuur 54 en 55.

Tabel 51: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-826 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	**Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken plus chemotherapie* met of zonder bevacizumab n=273**	**Placebo plus chemotherapie* met of zonder bevacizumab n=275**
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	153 (56 %)	201 (73 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	28,6 (22,1, 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-waarde‡	< 0,0001	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	171 (63 %)	220 (80 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-waarde‡	< 0,0001	
Objectieve responspercentage		
ORR¶ % (95 %-BI)	69 % (63, 74)	51 % (45, 57)
Complete respons	26 %	15 %
Partiële respons	43 %	36 %
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% met duur ≥ 12 maanden#	56	45
% met duur ≥ 24 maanden#	48	30

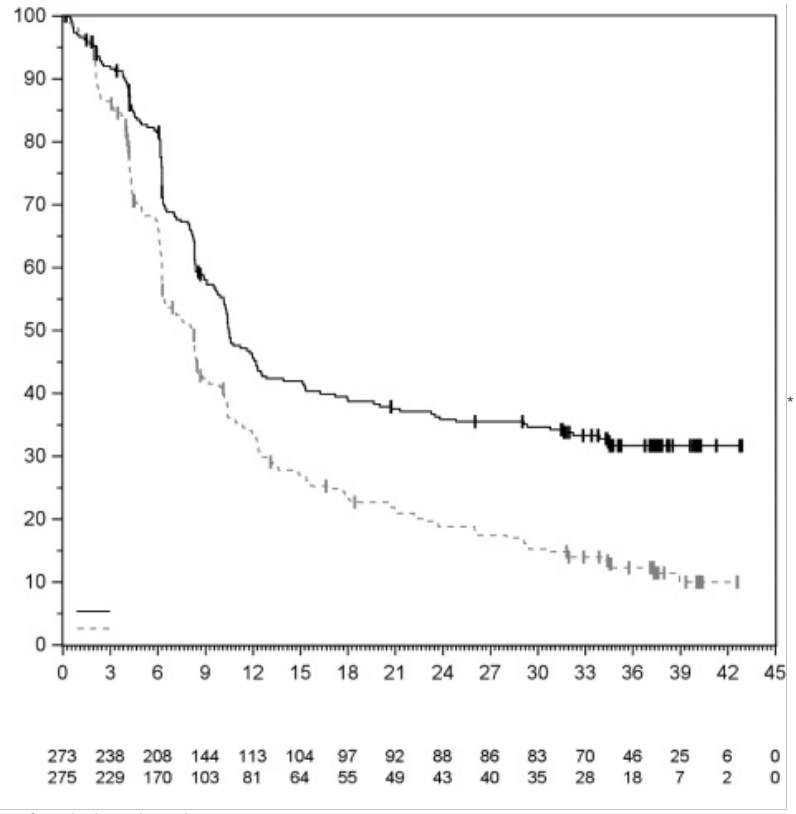
* Chemotherapie (paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en carboplatine)
† Gebaseerd op gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Nominale p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank-test
¶ Respons: Beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
# Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 54: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-826 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



* Chemotherapie (paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en carboplatine) met of zonder bevacizumab

Figuur 55: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-826 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



* Chemotherapie (paclitaxel en cisplatine of paclitaxel en carboplatine) met of zonder bevacizumab

Adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang (GEJ-adenocarcinoom)
KEYNOTE-811: gecontroleerd onderzoek van combinatietherapie bij patiënten met lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd HER-2-positief adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang die niet eerder behandeld zijn
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met trastuzumab plus fluoropyrimidine- en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht in KEYNOTE-811. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 698 patiënten met gevorderd HER-2-positief adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang die niet eerder een systemische behandeling hadden gekregen tegen gemetastaseerde ziekte. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht de PD-L1-expressie van de tumor. Patiënten met een auto-immuunziekte die hiervoor korter dan 2 jaar voor de behandeling een systemische behandeling kregen, of patiënten met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van het onderzoek.

De randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressie van de tumor (CPS ≥ 1 of < 1), soort chemotherapie (5-FU plus cisplatine [FP] of capecitabine plus oxaliplatine [CAPOX]) en geografische regio (Europa/Israël/Noord-Amerika/Australië, Azië of 'rest van de wereld'). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen; alle onderzoeksmiddelen, behalve capecitabine via de mond, werden via intraveneuze infusie toegediend voor elke 3-weekse behandelcyclus:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg bij de eerste infusie en 6 mg/kg in volgende cycli, gevolgd door de combinatiechemotherapie, die door de onderzoeker gekozen

was. Dit was cisplatine 80 mg/m^2 met een maximum van 6 cycli en 5-FU 800 mg/m^2/dag gedurende 5 dagen (FP) of oxaliplatine 130 mg/m^2 met een maximum van 6-8 cycli en capecitabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen (CAPOX). Pembrolizumab werd op dag 1 van elke cyclus voor trastuzumab en chemotherapie toegediend.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg bij de eerste infusie en 6 mg/kg in volgende cycli, gevolgd door de combinatiechemotherapie, die door de onderzoeker gekozen was. Dit was cisplatine 80 mg/m^2 met een maximum van 6 cycli en 5-FU 800 mg/m^2/dag gedurende 5 dagen (FP) of oxaliplatine 130 mg/m^2 met een maximum van 6-8 cycli en capecitabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen (CAPOX). Placebo werd op dag 1 van elke cyclus voor trastuzumab en chemotherapie toegediend.

Behandeling met pembrolizumab, trastuzumab en chemotherapie of placebo, trastuzumab en chemotherapie werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door BICR, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 6 weken uitgevoerd.

Van de 698 patiënten gerandomiseerd in KEYNOTE-811 hadden 594 (85 %) tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De baseline-karakteristieken van deze 594 patiënten met tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1 waren: mediane leeftijd 63 jaar (variërend van 19 tot 85), 43 % 65 jaar of ouder; 80 % man; 63 % wit, 33 % Aziatisch en 0,7 % zwart; 42 % met een ECOG-performancestatus van 0 en 58 % met een ECOG-performancestatus van 1. 98 % van de patiënten had gemetastaseerde ziekte (stadium IV) en 2 % had lokaal gevorderd inoperabele ziekte. 95 % (n=562) had tumoren die niet MSI-H waren, 1 % (n=8) had MSI-H-tumoren en bij 4 % (n=24) was de status niet bekend. 85 % van de patiënten kreeg CAPOX.

De primaire werkzaamheidsresultaten waren PFS gebaseerd op BICR met behulp van RECIST 1.1 en OS. De secundaire werkzaamheidsresultaten waren ORR en responsduur, gebaseerd op BICR met behulp van RECIST 1.1. Bij de tweede interimanalyse van de hele populatie liet het onderzoek een statistisch significante verbetering zien van PFS (HR 0,72; 95 %-BI 0,60 - 0,87; p-waarde 0,0002) voor patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab met trastuzumab en chemotherapie in vergelijking met placebo met trastuzumab en chemotherapie. Bij deze interimanalyse was er geen statistisch significant verschil te zien in OS. De mediane follow-uptijd was 15,4 maanden (variërend van 0,3 tot 41,6 maanden). Bij de eerste interimanalyse van de eerste 264 patiënten gerandomiseerd naar de hele populatie (133 patiënten in de pembrolizumab-arm en 131 in de placebo-arm) werd een statistisch significante verbetering gezien van ORR (74,4 % vs. 51,9 %, dit betekent een verschil van 22,7 % in ORR, [95 %-BI: 11,2 - 33,7]; p-waarde 0,00006).

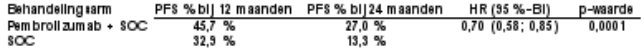
In tabel 52 staan de belangrijkste werkzaamheidsresultaten uit de tweede interimanalyse voor de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1. De Kaplan-Meier-curves voor PFS en OS staan in figuur 56 en 57.

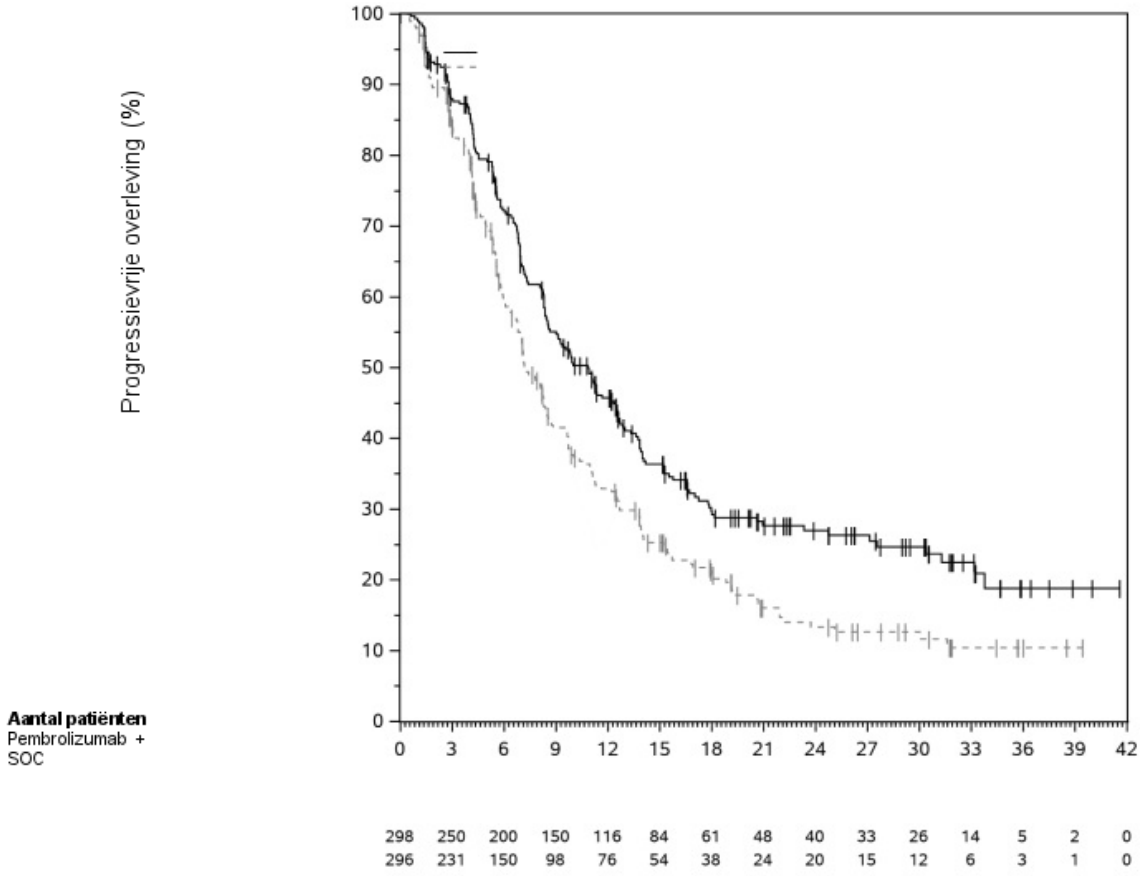
Tabel 52: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-811 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	**Pembrolizumab trastuzumab en chemotherapie n=298**	**Placebo trastuzumab en chemotherapie n=296**
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	199 (67 %)	215 (73 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-waarde†	0,0001	
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	167 (56 %)	183 (62 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-waarde†	0,0143	
Objectieve responspercentage		
ORR‡ % (95 %-BI)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
Complete respons	14 %	10 %
Partiële respons	59 %	49 %
p-waarde#	0,00008	
Responsduur		
Mediaan in maanden (spreiding)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% met duur ≥ 6 maanden¶	75 %	67 %
% met duur ≥ 12 maanden¶	49 %	41 %

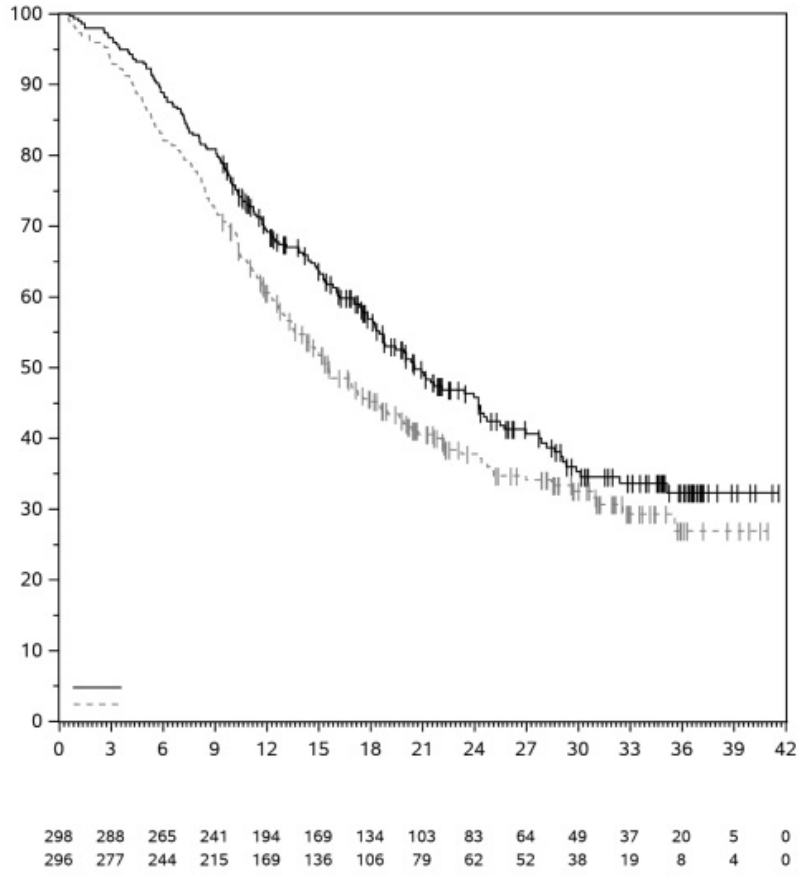
* Gebaseerd op niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model
† Nominale p-waarde gebaseerd op niet-gestratificeerde log-rank-test; er is geen formele test uitgevoerd bij patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)
‡ Respons: Beste objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
# Nominale p-waarde gebaseerd op de niet-gestratificeerde Miettinen- en Nurminen-methode; er is geen formele test uitgevoerd bij patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 56: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-811 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)





Figuur 57: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-811 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-859: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarm-overgang die niet eerder zijn behandeld

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met fluoropyrimidine en platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht in KEYNOTE-859. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan 1579 patiënten deelnamen met HER2-negatief gevorderd adenocarcinoom in de maag of van de maag-slokdarmovergang, ongeacht PD-L1-expressiestatus, die niet eerder systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen. Eerdere neoadjuvante en/of adjuvante therapie was toegestaan als deze ten minste 6 maanden vóór randomisatie was voltooid. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor binnen twee jaar na de behandeling systemische behandeling nodig was, met een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, of patiënten die eerder een behandeling met immuuncheckpointremmers hadden gekregen, kwamen niet in aanmerking.

De randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-expressie (CPS ≥ 1 of < 1), chemotherapie (5-FU plus cisplatine [FP] of capecitabine plus oxaliplatine [CAPOX]) en geografische regio (Europa/Israël/Noord-Amerika/Australië, Azië of de rest van de wereld).

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsarmen; alle onderzoeksmedicijnen, behalve oraal capecitabine, werden toegediend als een intraveneuze infusie tijdens elke behandelcyclus van 3 weken:

- Pembrolizumab 200 mg, keuze van de onderzoeker uit combinatiechemotherapie van cisplatine 80 mg/m^2 en 5-FU 800 mg/m^2/dag gedurende 5 dagen (FP) of oxaliplatine 130 mg/m^2 en capecitabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen (CAPOX) voor maximaal 35 cycli. De duur van de behandeling met cisplatine of oxaliplatine kon beperkt worden tot 6 cycli, conform de lokale richtlijnen van het land. Pembrolizumab werd voorafgaand aan chemotherapie toegediend op dag 1 van elke cyclus.
- Placebo, keuze van de onderzoeker uit combinatiechemotherapie van cisplatine 80 mg/m^2 en 5-FU 800 mg/m^2/dag gedurende 5 dagen (FP) of oxaliplatine 130 mg/m^2 en capecitabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen (CAPOX) voor maximaal 35 cycli. De duur van de behandeling met cisplatine of oxaliplatine kon beperkt worden tot 6 cycli, conform de lokale richtlijnen van het land. Placebo werd voorafgaand aan chemotherapie toegediend op dag 1 van elke cyclus.

De behandeling met pembrolizumab en chemotherapie of placebo en chemotherapie werd voortgezet tot door RECIST 1.1 vastgestelde ziekteprogressie zoals bepaald door BICR, onaanvaardbare toxiciteit, of tot maximaal 24 maanden. Beoordeling van de tumorstatus werd elke 6 weken uitgevoerd.

Van de 1579 patiënten in KEYNOTE-859 hadden 1235 (78 %) tumoren met PD-L1-expressie met een CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De uitgangskenmerken van de 1235 patiënten met tumor PD-L1-expressie CPS ≥ 1 waren onder meer: mediane leeftijd 62 jaar (variërend van 24 tot 86), 40 % 65 jaar of ouder; 70,4 % man; 55,5 % wit; 33,1 % Aziatisch; 36,5 % ECOG PS van 0 en 63,5 % ECOG PS van 1. 96 % van de patiënten had gemetastaseerde ziekte (stadium IV) en 4 % had lokaal gevorderde, inoperabele ziekte. 5 % (n=66) had tumoren die MSI-H waren. 86 % van de patiënten kreeg CAPOX.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was OS. Bijkomende secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren onder meer PFS, ORR en DOR, zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1.

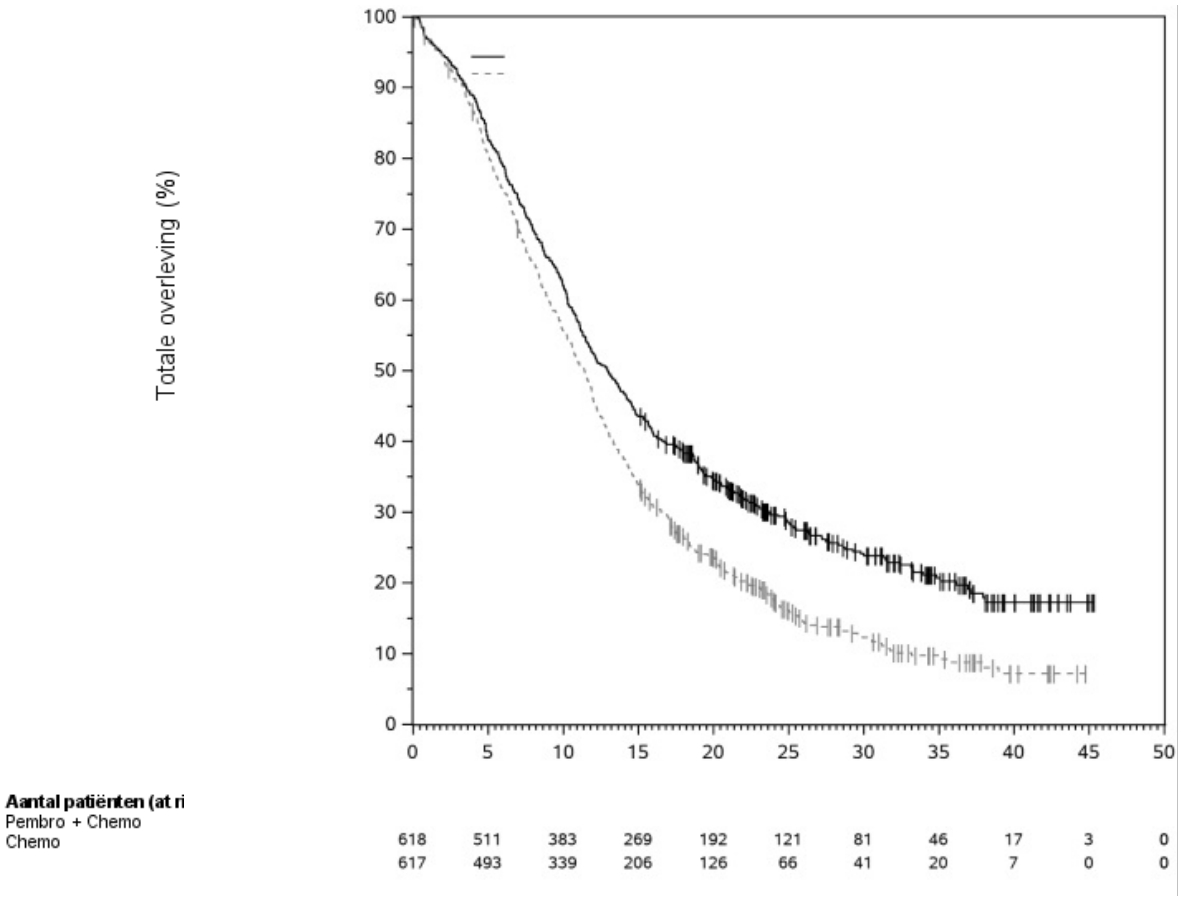
Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering aan in OS (HR 0,78; 95 %-BI 0,70; 0,87; p-waarde < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95 %-BI 0,67, 0,85; p-waarde < 0,0001) en ORR (51 % [95 %-BI 47,7; 54,8] versus 42 % [95 %-BI 38,5; 45,5]; p-waarde 0,00009) bij patiënten gerandomiseerd naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met placebo in combinatie met chemotherapie in de totale populatie. De mediane follow-uptijd was 12 maanden (variërend van 0,1 tot 45,9 maanden). Tabel 53 vat de belangrijkste werkzaamheidsresultaten samen voor de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met tumoren met PD-L1 expressie met een CPS ≥ 1 en Figuur 58 en 59 tonen de Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS.

Tabel 53: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-859 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

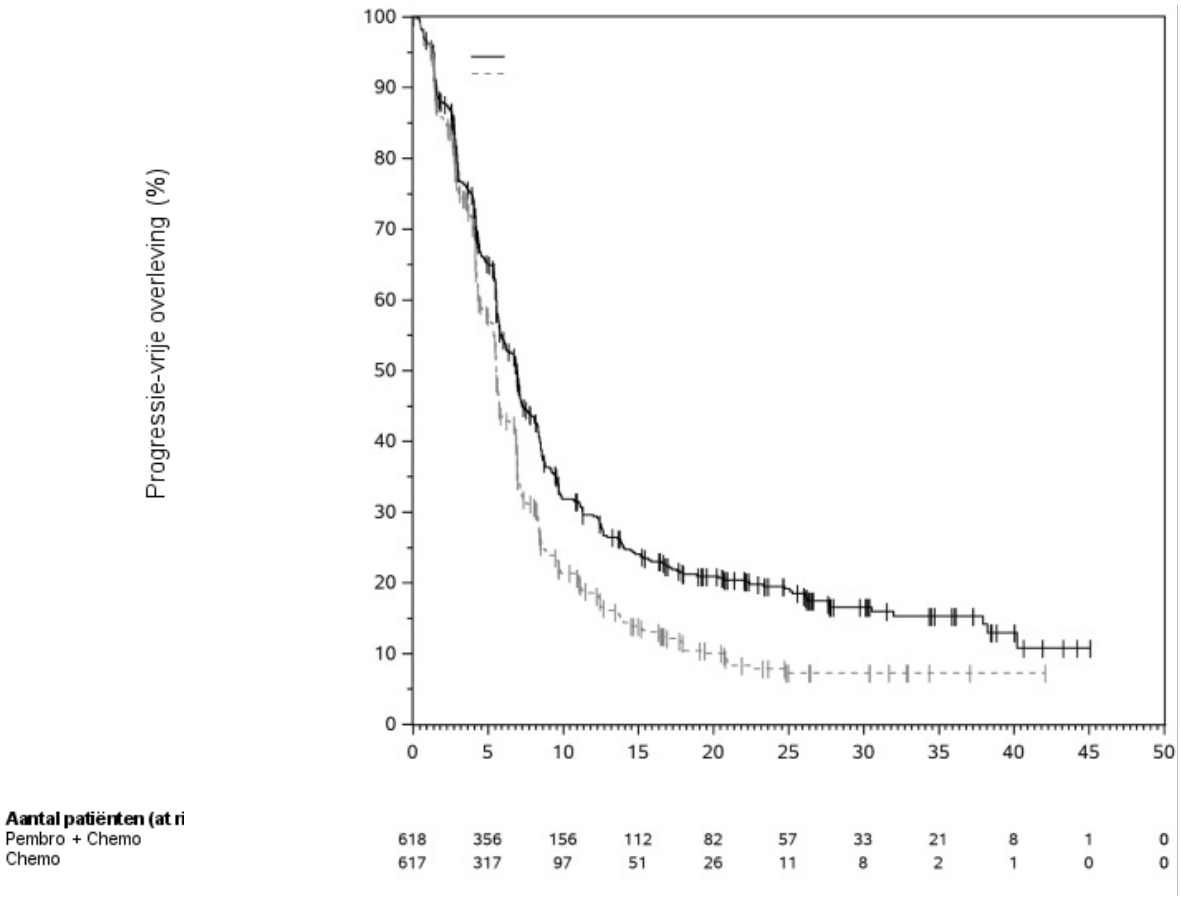
Eindpunt	**Pembrolizumab + Fluoropyrimidine en platinumbevattende chemotherapie n=618**	**Placebo + Fluoropyrimidine en platinumbevattende chemotherapie n=617**
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	464 (75 %)	526 (85 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-waarde‡	< 0,0001	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	443 (72 %)	483 (78 %)
Mediaan in maanden* (95 %-BI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-waarde‡	< 0,0001	
Objectieve responspercentage		
ORR§ % (95 %-BI)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
Complete respons	10 %	6 %
Partiële respons	42 %	37 %
p-waarde¶	0,00041	
Responsduur		
Mediaan in maanden* (spreiding)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% met duur ≥ 12 maanden*	41 %	26 %

* Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting
† Gebaseerd op het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank test
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons
¶ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde methode van Miettinen en Nurminen

Figuur 58: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1) in KEYNOTE-859



Figuur 59: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm bij patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1) in KEYNOTE-859



In KEYNOTE-859 werd een analyse uitgevoerd bij patiënten met tumoren met PD-L1 expressie met een CPS ≥ 1 tot < 10 of CPS ≥ 10 in beide armen (zie Tabel 54).

Tabel 54: Werkzaamheidsresultaten per PD L1-expressie in KEYNOTE-859

Eindpunt	Pembrolizumab combinatie-therapie n=337	Chemotherapie n=345	Pembrolizumab combinatietherapie n=279	Chemotherapie n=272
	CPS ≥ 1 tot < 10		**CPS ≥ 10**	
OS HR (95 %-BI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95 %-BI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95 %-BI)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Hazardratio (pembrolizumabcombinatietherapie vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model
† Hazard ratio (pembrolizumabcombinatietherapie vergeleken met chemotherapie) gebaseerd op gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model
§ Respons: beste objectieve respons als bevestigde complete of partiële respons

Galwegcarcinoom
KEYNOTE 966: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerde CCA
De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met gemcitabine en cisplatine werd onderzocht in KEYNOTE-966. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan 1069 patiënten deelnamen met lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerd CCA. De patiënten hadden niet eerder een systemische behandeling gekregen tegen de vergevorderde ziekte. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht de tumor-PD L1-expressie. Patiënten moesten aanvaardbare serumbilirubinewaarden hebben (≤ 1,5 x ULN of direct bilirubine ≤ ULN voor deelnemers met totale bilirubinewaarden > 1,5 x ULN). Elke klinisch significante galwegobstructie moest vóór randomisatie opgelost zijn. Patiënten met een auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was binnen 2 jaar van de behandeling of een medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, kwamen niet in aanmerking. De randomisatie werd gestratificeerd per geografische regio (Azië versus niet-Azië), lokaal gevorderd versus gemetastaseerd, en plaats van oorsprong (galblaas, intrahepatisch of extrahepatisch cholangiocarcinoom).

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de twee behandelgroepen:

- 200 mg pembrolizumab op dag 1 met 1000 mg/m^2 gemcitabine en 25 mg/m^2 cisplatine op dag 1 en dag 8 elke 3 weken
- Placebo op dag 1 met 1000 mg/m^2 gemcitabine en 25 mg/m^2 cisplatine op dag 1 en dag 8 elke 3 weken

Alle medicatie werd tijdens het onderzoek toegediend via intraveneuze infusie. De behandeling werd voortgezet tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Voor pembrolizumab werd de behandeling maximaal 35 cycli voortgezet, oftewel ongeveer 24 maanden. Voor cisplatine kon de behandeling maximaal 8 cycli worden toegediend. Voor gemcitabine kon de behandeling langer dan 8 cycli worden voortgezet. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd bij aanvang en vervolgens elke 6 weken tot en met 54 weken. Daarna elke 12 weken.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren een mediane leeftijd van 64 jaar (spreiding: 23 tot 85 jaar). 47 % was 65 jaar of ouder, 52 % was man, 49 % was wit en 46 % was Aziatisch. 46 % had een ECOG PS van 0 en 54 % een ECOG PS van 1. 31 % van de patiënten had een voorgeschiedenis van een hepatitis B-infectie en 3 % had een voorgeschiedenis van een hepatitis C-infectie.

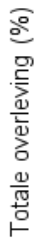
De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was OS. De secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren PFS, ORR en DOR zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1. Het onderzoek toonde bij de eindanalyse een statistisch significante verbetering aan in de OS bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met placebo in combinatie met chemotherapie. In tabel 55 staan de belangrijkste maten voor de werkzaamheid. De figuren 60 en 61 tonen de Kaplan Meier-curven voor PFS en OS op basis van de eindanalyse met een mediane follow-uptijd van 11,6 maanden (spreiding: 0,2 tot 37,5 maanden).

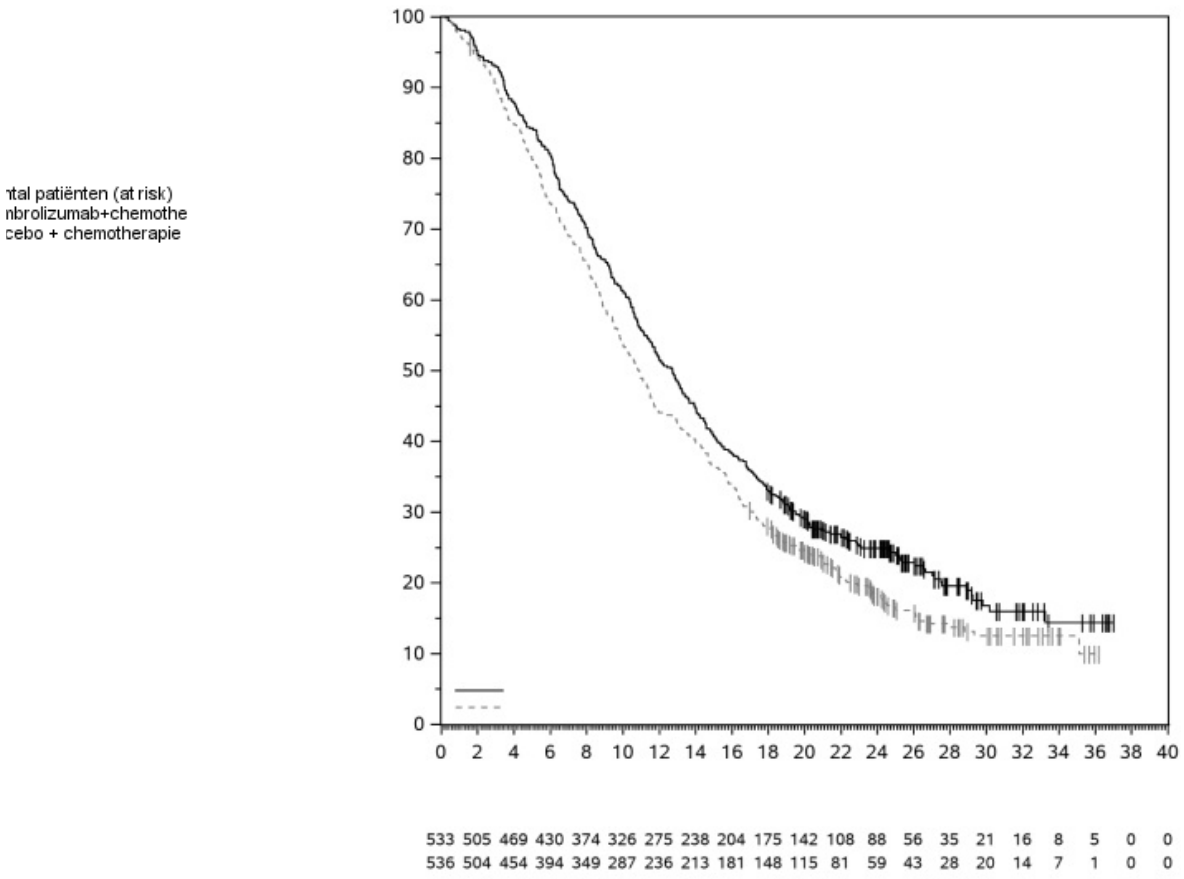
Tabel 55: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-966

Eindpunt	Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken met gemcitabine/cisplatine n=533	Placebo met gemcitabine/cisplatine n=536
OS		
Aantal patiënten (%) met voorval	414 (78 %)	443 (83 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-waarde†	0,0034	
PFS		
Aantal patiënten (%) met voorval	428 (80 %)	448 (84 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazardratio* (95 %-BI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-waarde†	0,0171	
Objectieve responspercentage		
ORR% (95 %-BI)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
Complete respons	2,6 %	1,7 %
Partiële respons	26,6 %	26,7 %
p-waarde$^{\alpha}$	0,3610	
Responsduur§, ¶		
Mediaan in maanden (spreiding)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% met duur ≥ 6 maanden¶	65 %	55 %
% met duur ≥ 12 maanden¶	38 %	27 %

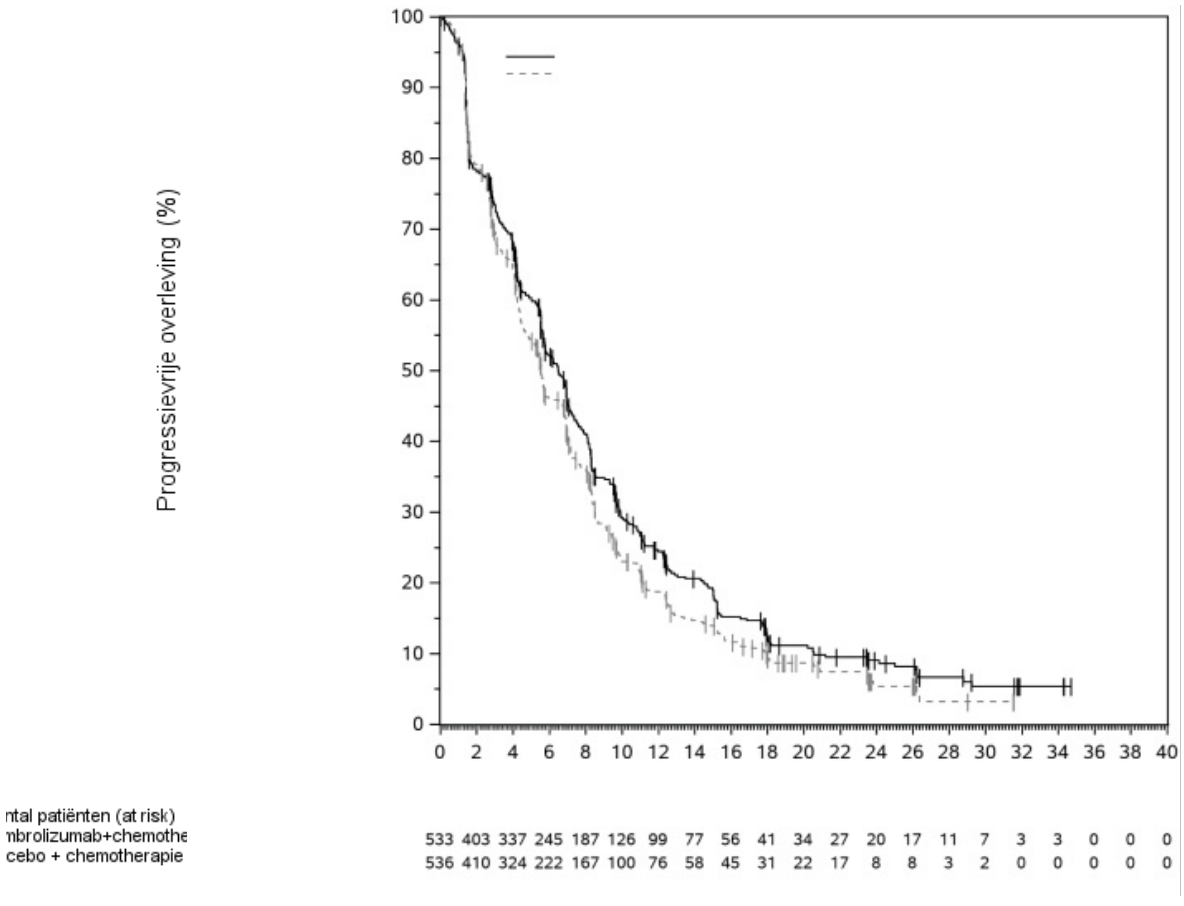
* Gebaseerd op gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model
† Eenzijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank-test. Het OS resultaat voldeed aan het vooraf gespecificeerde eenzijdige significantieniveau van 0,0200.
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank-test. Het PFS resultaat voldeed niet aan het vooraf gespecificeerde eenzijdige significantieniveau van 0,0125.
$^{\alpha}$ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde Miettinen- en Nurminen-methode. Het ORR resultaat voldeed niet aan het vooraf gespecificeerde eenzijdige significantieniveau van 0,0125.
§ Gebaseerd op patiënten met objectieve respons als bevestigde complete respons of partiële respons
¶ Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting

Figuur 60: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-966 ('*intent to treat*'-populatie)





Figuur 61: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-966 (‘*intent to treat*’-populatie)



Eierstokcarcinoom

KEYNOTE-B96: Gecontroleerd onderzoek naar combinatietherapie bij patiënten met platinumresistent eierstokcarcinoom

De werkzaamheid van pembrolizumab in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab werd onderzocht in KEYNOTE-B96. Dit was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waaraan 643 patiënten deelnamen met histologisch bevestigde epitheliaal eierstok-, eileider-, of primair peritoneaal carcinoom met één of twee eerdere systemische behandelingen. Eerdere behandeling moest ten minste één platinumbevattende behandeling omvatten met radiografisch bewijs van ziekteprogressie binnen 6 maanden na de laatste dosis. Eerdere behandeling met een anti-PD-1/PD-L1-remmer, PARP-remmer, of bevacizumab was toegestaan. Patiënten met een auto-immuunziekte die binnen 2 jaar voor de behandeling systemische behandeling vereiste of een medische aandoening die immunosuppressie vereiste en patiënten met primaire

platinum-refractaire ziekte kwamen niet in aanmerking voor het onderzoek.
Randomisatie werd gestratificeerd naar keuze van de onderzoeker om bevacizumab te gebruiken, geografische regio en PD-L1-status (CPS < 1 versus CPS 1 tot < 10 versus CPS ≥ 10). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de twee volgende behandelingsarmen:

- pembrolizumab 400 mg elke 6 weken plus paclitaxel 80 mg/m^2 met of zonder bevacizumab 10 mg/kg.
- placebo elke 6 weken plus paclitaxel 80 mg/m^2 met of zonder bevacizumab 10 mg/kg.

Alle onderzoeksmedicatie werd via intraveneuze infusie toegediend. Pembrolizumab 400 mg of placebo werden toegediend op dag 1 van elke 6 weken durende behandelingscyclus. Paclitaxel 80 mg/m^2 werd toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke 3 weken durende behandelingscyclus. Voorafgaand aan de randomisatie kon de onderzoeker kiezen voor de optie om bevacizumab te gebruiken. Bevacizumab 10 mg/kg werd toegediend op dag 1 van een tweewekelijkse behandelingscyclus. De behandeling met pembrolizumab werd voortgezet tot ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1, onaanvaardbare toxiciteit, of tot maximaal 24 maanden. De beoordeling van de tumorstatus vond plaats in week 9 en daarna elke 9 weken gedurende het eerste jaar, daarna gevolgd door elke 12 weken.

Van de 643 patiënten in KEYNOTE-B96 hadden er 466 (72 %) tumoren met PD-L1-expressie met CPS ≥ 1. De PD-L1-status werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. De kenmerken van deze 466 patiënten waren: mediane leeftijd van 62 jaar (variërend van 37 tot 85), 38 % was 65 jaar of ouder; 67 % wit, 20 % Aziatisch en 2 % zwart; 13 % Latijns-Amerikaans; 55 % met een ECOG-performancestatus van 0 en 44 % met een ECOG-performancestatus van 1; 73 % kreeg bevacizumab als onderzoeksbehandeling; 64 % kreeg twee eerdere behandelingen en 36 % van de patiënten kreeg één eerdere behandeling. Het percentage patiënten dat een eerdere systemische behandeling kreeg omvat: 46 % met bevacizumab, 39 % met een PARP-remmer en 3 % met een anti-PD-1/PD-L1-remmer. 89 % had hooggradige sereuze histologie.

Het primaire werkzaamheidsresultaat was PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1. Het secundaire werkzaamheidsresultaat was OS. Bij de eerste vooraf gespecificeerde interimanalyse liet het onderzoek een statistisch significante verbetering zien van PFS bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab in vergelijking met placebo in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab in de totale onderzoekspopulatie (HR = 0,70 [95 %-BI: 0,58; 0,84; p-waarde < 0,0001]; mediane follow-up-tijd van 11,8 maanden [bereik: 0,1 tot 27,0 maanden]) en bij patiënten met tumoren met een PD-L1-expressie van CPS ≥ 1. Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering zien in OS bij patiënten die gerandomiseerd waren naar pembrolizumab in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab in vergelijking met placebo in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab, met tumoren met een PD-L1-expressie van CPS ≥ 1 bij de tweede vooraf gespecificeerde interimanalyse en in de totale populatie (HR = 0,82 [95 %-BI: 0,69; 0,97; p-waarde 0,0115]) bij de eindanalyse met een mediane follow-up-tijd van 15,6 maanden (bereik: 0,1 tot 44,1 maanden).

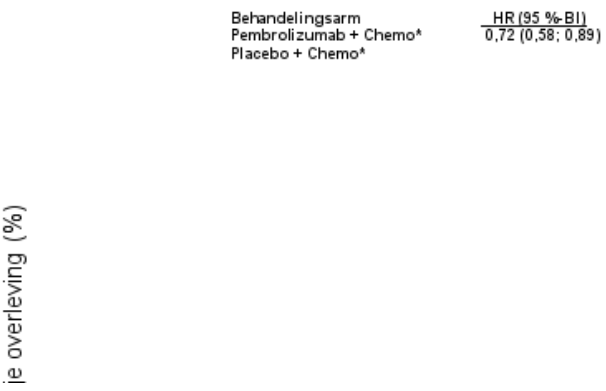
De werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumoren met een PD-L1-expressie van CPS ≥ 1 zijn samengevat in tabel 56. De Kaplan-Meier-curves voor PFS en OS zijn weergegeven in figuren 62 en 63.

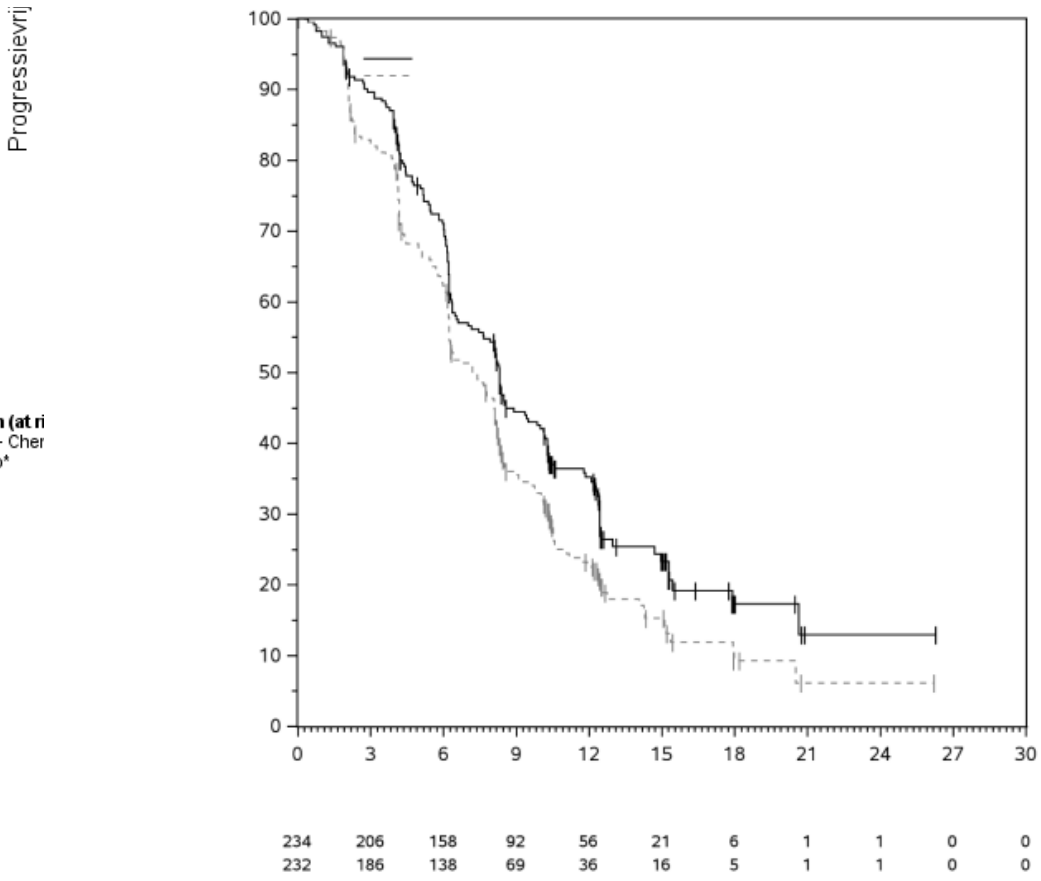
Tabel 56: Werkzaamheidsresultaten in KEYNOTE-B96 bij patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)

Eindpunt	**Pembrolizumab 400 mg elke 6 weken plus paclitaxel met of zonder bevacizumab n=234**	**Placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab n=232**
PFS*		
Aantal (%) patiënten met voorval	162 (69 %)	180 (78 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	8,3 (7,0;9,4)	7,2 (6,2; 8,1)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,72(0,58; 0,89)	
p-waarde‡	0,0014	
OS§		
Aantal (%) patiënten met voorval	157 (67 %)	175 (75 %)
Mediaan in maanden (95 %-BI)	18,2 (15,3; 21,0)	14,0 (12,5; 16,1)
Hazardratio† (95 %-BI)	0,76 (0,61;0,94)	
p-waarde¶	0,0053	

* Gebaseerd op de eerste vooraf gespecificeerde interimanalyse met een mediane follow-up-tijd van 12,0 maanden (bereik: 0,5 tot 27,0 maanden)
† Gebaseerd op het gestratificeerde Cox-regressiemodel
‡ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets (vergeleken met een alfa-grens van 0,0116)
§ Gebaseerd op de tweede vooraf gespecificeerde interimanalyse met een mediane follow-up-tijd van 15,8 maanden (bereik: 0,5 tot 38,0 maanden)
¶ Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktoets (vergeleken met een alfa-grens van 0,0083)

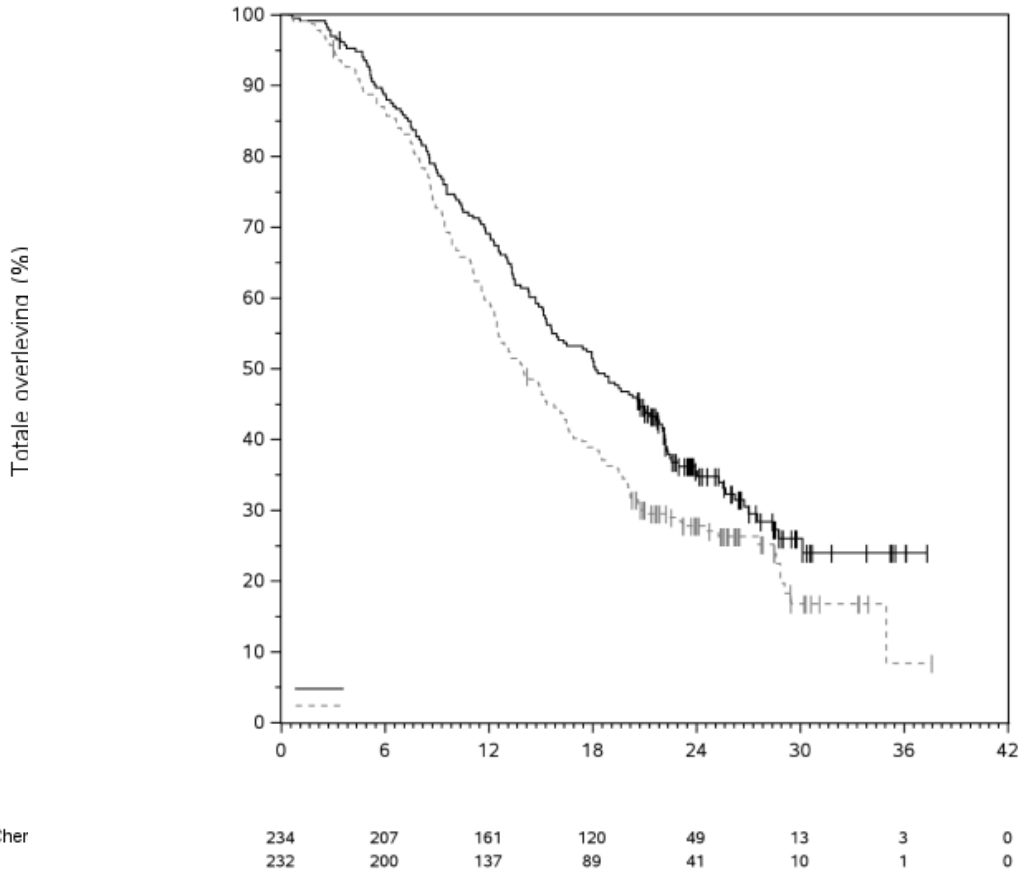
Figuur 62: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-B96 voor patiënten met PD-L1-expressie(CPS ≥ 1)





*Chemotherapie (paclitaxel) met of zonder bevacizumab

Figuur 63: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving per behandelingsarm in KEYNOTE-B96 voor patiënten met PD-L1-expressie (CPS ≥ 1)



*Chemotherapie (paclitaxel) met of zonder bevacizumab

Oudere patiënten
Er zijn geen verschillen in veiligheid waargenomen bij patiënten van ≥ 75 jaar vergeleken met jongere patiënten die pembrolizumabmonotherapie kregen. Gebaseerd op de beperkte veiligheidsgegevens in patiënten van ≥ 75 jaar liet pembrolizumab bij toediening in combinatie met chemotherapie een lagere verdraagbaarheid zien in patiënten van ≥ 75 jaar vergeleken met jongere patiënten. Werkzaamheidsgegevens voor patiënten van ≥ 75 jaar vindt u in het desbetreffende gedeelte van elke indicatie.

Pediatrische patiënten
In KEYNOTE-051 kregen 161 pediatrische patiënten (62 kinderen van 9 maanden tot 12 jaar en 99 jongeren van 12 tot en met 17 jaar) met gevorderd melanoom of PD-L1-positieve gevorderde, recidieve of refractaire solide tumoren of lymfoom elke 3 weken pembrolizumab 2 mg/kg lichaamsgewicht. Alle patiënten kregen pembrolizumab toegediend voor een mediaan van 4 doses (spreiding: 1-35 doses) en 138 patiënten (85,7 %) kregen 2 of meer doses pembrolizumab. Deelnemers werden geïncludeerd verdeeld over 28 tumortypes volgens primaire diagnose. De meest voorkomende tumortypes naar histologie waren hodgkinlymfoom (13,7 %), multiform glioblastoom (9,3 %), neuroblastoom (6,2 %), osteosarcoom (6,2 %) en melanoom (5,6 %). Van de 161 patiënten werden 137 in het onderzoek opgenomen met solide tumoren, 22 met hodgkinlymfoom en 2 met overige lymfomen. Bij patiënten met solide tumoren en overige lymfomen was het algehele responspercentage 5,8 %, had geen enkele patiënt een complete respons en hadden 8 patiënten (5,8 %) een partiële respons. In de hodgkinlymfoompopulatie (n=22) bij patiënten van 11 tot en met 17 jaar waren de baseline-karakteristieken als volgt: mediane leeftijd 15 jaar; 64 % man; 68 % wit; 77 % had een Lansky/Karnofsky-score van 90-100 en 23 % had een score van 70-80. Zesentachtig procent had twee of meer eerdere behandelingslijnen ondergaan en 64 % had stadium III of hoger. Beoordeeld door BICR volgens de IWG-2007-criteria was de ORR bij deze pediatrische patiënten met cHL 54,5 %, 1 patiënt (4,5 %) had een complete respons en 11 patiënten (50,0 %) hadden een partiële respons. Beoordeeld volgens de Lugano-2014-criteria was de ORR 63,6 %, en 4 patiënten (18,2 %) hadden een complete respons en 10 patiënten (45,5 %) hadden een partiële respons. Er zijn bijna geen gegevens uit klinische onderzoeken bij jongere patiënten met melanoom. Met extrapolatie van gegevens bij volwassenen is de werkzaamheid vastgesteld. Van de 5 jongere patiënten met gevorderd melanoom in KEYNOTE-051 had geen enkele patiënt een complete of partiële respons. Bij 1 patiënt was de ziekte stabiel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pembrolizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hodgkinlymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden bestudeerd bij 2993 patiënten met gemetastaseerd of inoperabel melanoom, NSCLC, of carcinoom die doses kregen in het bereik van 1 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken, 2 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken of 200 mg elke 3 weken.

Absorptie
Pembrolizumab wordt intraveneus toegediend en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie
Consistent met een beperkte extravasculaire distributie is het distributievolume van pembrolizumab bij *steady-state* klein (~6,0 l; CV: 20 %). Zoals verwacht voor een antilichaam geldt dat pembrolizumab niet op een specifieke manier bindt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie
Pembrolizumab wordt gekataboliseerd via niet-specifieke routes; het metabolisme draagt niet bij aan de klaring ervan.

Eliminatie
De CL (klaring) van pembrolizumab is ongeveer 23 % lager (geometrisch gemiddelde 195 ml/dag [CV %: 40 %]) na het bereiken van maximale verandering bij *steady-state* ten opzichte van de eerste dosis (252 ml/dag [CV %: 37 %]); deze afname in CL met de tijd wordt niet als klinisch van belang beschouwd. De geometrisch gemiddelde waarde (CV %) voor de terminale halfwaardetijd is 22 dagen (32 %) bij *steady-state*.

Lineariteit/non-lineariteit
Blootstelling aan pembrolizumab uitgedrukt als de piekconcentratie (C_{max}) of het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nam evenredig aan de dosis toe binnen het dosisbereik voor werkzaamheid. Steady-state-concentraties van pembrolizumab werden bereikt na 16 weken herhaalde toediening in een behandelschema van elke 3 weken en de systemische accumulatie was 2,1 maal zo hoog. De mediane dalconcentraties (C_{trough}) bij steady-state waren ongeveer 22 microgram/ml bij een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken en 29 microgram/ml bij een dosis van 200 mg elke 3 weken. Het mediane oppervlak onder de concentratie-tijdcurve bij steady-state gedurende 3 weken ($AUC_{0\text{-}3weken}$) was 794 microgram•dag/ml bij een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken en 1053 microgram•dag/ml bij een dosis van 200 mg elke 3 weken.

Na toediening van pembrolizumab 200 mg elke 3 weken bij patiënten met cHL was de waargenomen mediane C_{trough} bij *steady-state* tot 40 % hoger dan die bij andere tumortypes die behandeld werden met dezelfde dosering; het bereik van dalconcentraties is echter vergelijkbaar. Er zijn geen noemenswaardige verschillen in mediane C_{max} tussen cHL en andere tumortypes. Op basis van beschikbare veiligheidsgegevens bij cHL en andere tumortypes zijn deze verschillen klinisch niet van belang.

Speciale populaties
De effecten van verschillende covarianten op de farmacokinetische eigenschappen van pembrolizumab werden beoordeeld in populatiefarmacokinetische analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch belangrijk effect op de klaring van pembrolizumab: leeftijd (spreiding: 15-94 jaar), geslacht, etnische afkomst, lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis, lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis en tumorbelasting. De relatie tussen lichaamsgewicht en klaring ondersteunt het gebruik van ofwel een vaste dosis ofwel een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering om een adequate en vergelijkbare controle op blootstelling te bewerkstelligen. Blootstelling aan pembrolizumab met doseringen op basis van gewicht van 2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken bij pediatrische patiënten (≥ 3 tot en met 17 jaar) is vergelijkbaar met die van volwassenen met dezelfde dosering.

Nierfunctiestoornis
Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
Het effect van leverfunctiestoornis op de klaring van pembrolizumab werd beoordeeld door populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met lichte en matig ernstige leverfunctiestoornis (zoals gedefinieerd met gebruikmaking van de criteria van leverdisfunctie zoals opgesteld door het US National Cancer Institute) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van pembrolizumab tussen patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van pembrolizumab werd beoordeeld in een 1 maand en een 6 maanden durend toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij cynomolgusapen die intraveneuze doses toegediend kregen van 6, 40 of 200 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per week in het 1 maand durende onderzoek en eenmaal per twee weken in het 6 maanden durende onderzoek, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 4 maanden. Er werden geen bevindingen van toxicologische betekenis waargenomen en het *no observed adverse effect level* (NOAEL) in beide onderzoeken was ≥ 200 mg/kg lichaamsgewicht, hetgeen blootstellingveelvouden veroorzaakte van 19 en 94 maal de blootstelling bij de mens bij doses van respectievelijk 10 en 2 mg/kg lichaamsgewicht. De blootstellingveelvouden tussen het NOAEL en een 200 mg dosis bij de mens waren 74.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon
2 jaar.

Na bereiding van het infuus
De chemische en fysische 'in use'-stabiliteit is maximaal 42 dagen bij 2 °C tot 8 °C of bij 23 °C tot 27 °C.
Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Bewaar de verdunde oplossing niet in de vriezer. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de 'in use'-bewaartijden en -omstandigheden. Deze zijn normaal gesproken niet langer dan 7 dagen bij 2 °C tot 8 °C, of 12 uur bij kamertemperatuur, behalve als de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Laat de flacons en/of de infuuszakken voor gebruik op kamertemperatuur komen als ze in de koelkast zijn bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 ml concentraat in een Type I heldere glazen flacon van 10 ml met een gecoate grijze chloorbutyl of broombutyl stop en een aluminium sluiting met een donkerblauwe flip-off dop, die 100 mg pembrolizumab bevat.

Verpakkingsgroottes: één of twee flacons per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en toediening van de infusie

- De flacon niet schudden.
- Laat de flacon op kamertemperatuur komen (bij of beneden 25 °C).
- Voorafgaand aan de verdunning mag de flacon met vloeistof gedurende maximaal 24 uur buiten de koeling bewaard worden (temperatuur bij of beneden 25 °C).
- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat zij worden toegediend. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Trek de vereiste hoeveelheid tot 4 ml (100 mg) concentraat op en breng deze over in een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of glucose 50 mg/ml (5 %) om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 10 mg/ml. Elke flacon bevat een overmaat van 0,25 ml (totale inhoud van de flacon is 4,25 ml) om de opbrengst van 4 ml concentraat te waarborgen. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Laat de flacons en/of de infuuszakken voor gebruik op kamertemperatuur komen als ze in de koelkast zijn bewaard. In de verdunde oplossing kunnen doorzichtige tot witte eiwithoudende deeltjes zitten. Dien de infusieoplossing intraveneus in 30 minuten toe. Gebruik hierbij een steriel, niet-pyrogeen in-line of add-on filter van 0,2 tot 5 µm met een lage eiwitbinding.
- Dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde infusielijn.
- KEYTRUDA is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing die in de flacon is achtergebleven weg.

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

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1024/002
EU/1/15/1024/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2015
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

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