

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gebrochen-weißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Fortschreiten der

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

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

Siehe Tabelle 1

Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0–1 innerhalb von

Tabelle 1: Vorgaben für eine Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA

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

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

* Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben.

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



12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA abklingt

- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Melanom des Auges

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

KEYTRUDA sollte als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sicher gestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe

von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von

0,5–1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, optische Neuritis, Rhabdomyolyse, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Die nachfolgend aufgeführten Patienten waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: Patienten mit HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; einer Pneumonitis oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert [ULN]) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert [ULN]; $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert [ULN] ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

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

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder

andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtig-

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


keit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde bei 1.567 Patienten über drei Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien untersucht. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Pembrolizumab Müdigkeit/Erschöpfung (29 %), Hautausschlag (23 %), Pruritus (22 %), Diarrhö (15 %), Arthralgie (12 %) und Übelkeit (11 %). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen entsprachen Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die im Rahmen der klinischen Studien mit 1.567 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter der Behandlung mit Pembrolizumab berichtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/100); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis trat bei 32 (2,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 13 (0,8 %) bzw. 6 (0,4 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 4,3 Monate (Spanne 2 Tage bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne 2 Tage bis 15,1 Monate). Pneumonitis führte bei 9 (0,6 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Pneumonitis heilte bei 21 Patienten ab. Fälle von Grad 1, Grad 2 und Grad 3 persistierten bei 8 (0,5 %), 2 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Pembrolizumab in klinischen Studien

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

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis trat bei 31 (2,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 8 (0,5 %), 18 (1,1 %) bzw. 2 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 3,4 Monate (Spanne 10 Tage bis 9,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 7,2 Monate). Kolitis führte bei 14 (0,9 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Kolitis heilte bei 27 Patienten ab.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis trat bei 16 (1,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 2 (0,1 %), 11 (0,7 %) bzw. 2 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 0,8 Monate (Spanne 1,1 Wochen bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,2 Monate (Spanne 1,1 Wochen bis 4,7 Monate). Hepatitis führte bei 6 (0,4 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hepatitis heilte bei 14 Patienten ab.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis trat bei 7 (0,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 3 (0,2 %),

3 (0,2 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 5,1 Monate (Spanne 1,7 Wochen bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,1 Monate (Spanne 3 Tage bis 3,3 Monate). Nephritis führte bei 2 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Nephritis heilte bei 4 Patienten ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypophysitis trat bei 13 (0,8 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, Grad 3 oder Grad 4 bei 5 (0,3 %), 5 (0,3 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 3,3 Monate (Spanne 1 Tag bis 7,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,7 Monate (Spanne 1,7 Wochen bis 12,7 Monate). Hypophysitis führte bei 4 (0,3 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypophysitis heilte bei 7 Patienten ab; bei 4 Patienten blieben Folgeschäden.

Hyperthyreose trat bei 51 (3,3 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder Grad 3 bei 9 (0,6 %) bzw. 2 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 1,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 21,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,7 Monate (Spanne

1 Tag bis 12,8 Monate). Hyperthyreose führte bei 2 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hyperthyreose heilte bei 36 (71 %) Patienten ab.

Hypothyreose trat bei 127 (8,1 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 3 bei 2 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 3,3 Monate (Spanne 5 Tage bis 18,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 5,4 Monate (Spanne 6 Tage bis 24,3 Monate). Hypothyreose führte bei keinem der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypothyreose heilte bei 24 (19 %) Patienten ab.

Immunogenität

In klinischen Studien mit 1.529 Patienten unter Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen wurde ein Patient (0,3 %) von 376 untersuchten Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet. Bei diesem einen Fall handelte es sich um Pembrolizumab-neutralisierende Antikörper, ohne offensichtliche klinische Folgen.

In der Subgruppe der 345 Patienten unter Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen wurde keiner der 220 untersuchten Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

KEYTRUDA ist ein Antikörper, der an den „Programmed death-1“ (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt

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


ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Von den 834 Patienten waren 60 % Männer, 44 % waren ≥ 65 Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne: 18–89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 65 % der Patienten lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 9 % hatten Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, 66 % hatten keine vorhergehende systemische Therapie erhalten, während 34 % eine vorhergehende Therapie erhalten hatten. Bei 31 % lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor; bei 69 % lag ein ECOG-Performance-Status von 0 vor und 32 % hatten einen erhöhten LDH-Wert. BRAF-mutierte Tumoren wurden bei 302 Patienten (36 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren waren 139 Patienten (46 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden.

Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung („Progression Free Survival“ [PFS]), das mittels einer integrierten radiologischen und onkologischen Bewertung („Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] Review“) gemäß RECIST-Kriterien „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.1) bewertet wurde und das Gesamtüberleben („Overall Survival“ [OS]). Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren die Gesamtansprechrate („Overall Response Rate“ [ORR]) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitseindpunkte bei Ipilimumab-naïven Patienten; die Kaplan-Meier Kurven für Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Tabelle 3: Ansprechen auf Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen bei Ipilimumab-naïven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in KEYNOTE-006*

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n = 279	Ipilimumab n = 278
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Hazard-Ratio* (95 % Konfidenzintervall [KI])	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	–
p-Wert†	0,00358	0,00052	–
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (N.v., N.v.)	Nicht erreicht (N.v., N.v.)	Nicht erreicht (13, N.v.)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)			
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	–
p-Wert†	< 0,00001	< 0,00001	–
Median in Monaten (95 % KI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Bestes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	33 % (27; 39)	34 % (28; 40)	12 % (8; 16)
Vollständiges Ansprechen %	6 %	5 %	1 %
Partielles Ansprechen %	27 %	29 %	10 %
Dauer des Ansprechens‡			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 8,1+)	8,3 (1,4+; 8,3)	Nicht erreicht (1,1+; 7,9+)
% Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen	97 %	89 %	88 %

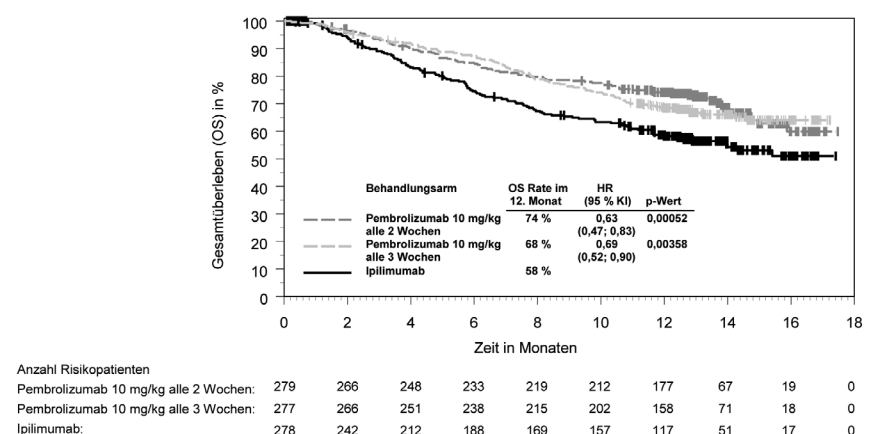
* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazard-Model“

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

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

N.v. = nicht verfügbar

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

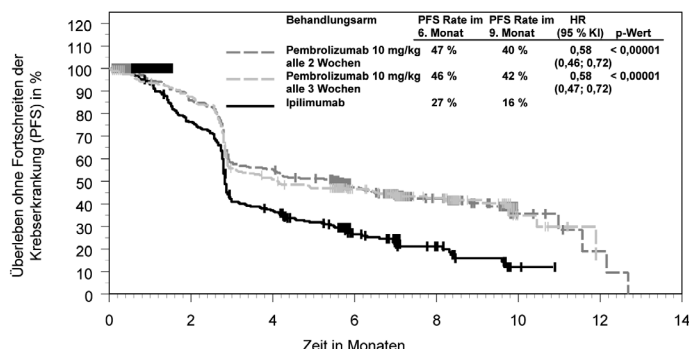


(PFS) sind in Abbildung 1 oben und Abbildung 2 auf Seite 7 dargestellt.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-002, einer multizentrischen, kontrollierten Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-vorbehandelten Pa-

tienten, die zusätzlich, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation, mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor vorbehandelt waren, untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1) Pembrolizumab in einer Dosis von 2 (n = 180) oder 10 mg/kg (n = 181) alle 3 Wochen oder Chemotherapie (n = 179; einschließlich Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Paclitaxel oder Carboplatin + Paclitaxel). Die Studie schloss Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder

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


Anzahl Risikopatienten

Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen:	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

Tabelle 4: Ansprechen auf Pembrolizumab 2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom in KEYNOTE-002

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n = 181	Chemotherapie n = 179
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Hazard-Ratio* (95 % Konfidenzintervall [KI])	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	–
p-Wert†	< 0,0001	< 0,0001	–
Median in Monaten (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (41 %)	69 (38 %)	78 (44 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	–
p-Wert†	0,2294	0,0664	–
Bestes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate (ORR) % (95 % KI)	21 % (15; 28)	25 % (19; 32)	4 % (2; 9)
Vollständiges Ansprechen %	2 %	3 %	0 %
Partielles Ansprechen %	19 %	23 %	4 %
Dauer des Ansprechens			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 11,5+)	Nicht erreicht (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% Anteil der Patienten mit anhaltendem Ansprechen	87 %	80 %	63 %

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

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

unter Immunsuppressiva aus; sowie Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 Toxizität oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderlich machte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung); sowie Patienten mit anhaltenden Nebenwirkungen \geq Grad 2 einer vorhergehenden Ipilimumab-Behandlung; ferner Patienten mit einer früheren schweren Überempfindlichkeit gegen andere monoklonale Antikörper; Patienten mit Pneumonitis oder in-

terstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese; Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion sowie Patienten mit einem ECOG-Performance Status \geq 2.

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

unter Chemotherapie, die ein von unabhängiger Seite bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung nach der ersten planmäßigen Beurteilung der Krebserkrankung aufwiesen, konnten die Therapie wechseln und erhielten doppel-verblindet 2 mg/kg oder 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen.

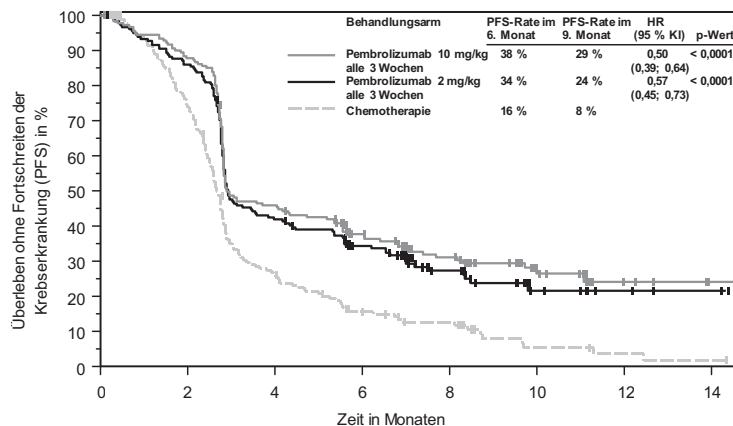
Von den 540 Patienten waren 61 % Männer, 43 % waren \geq 65 Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne 15–89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 82 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 73 % hatten zuvor mindestens zwei und 32 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien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

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS), das mittels „IRO“ gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet wurde, sowie das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 4 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten, Abbildung 3 auf Seite 8 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS). Beide Pembrolizumab-Arme waren bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) der Chemotherapie überlegen, zwischen den beiden Pembrolizumab-Dosierungen gab es keinen Unterschied. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Analyse der PFS-Daten noch unvollständig. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie in der vorläufigen, noch nicht an die potenziellen Störeffekte des Therapiewechsels („Crossover“) angepassten, OS-Analyse. Von den in der Chemotherapiearm randomisierten Patienten wechselten 48 % die Therapie und erhielten anschließend eine Behandlung mit Pembrolizumab.

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

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

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



Anzahl Risikopatienten

Pembrolizumab 10 mg/kg:

Pembrolizumab 2 mg/kg:

Chemotherapie:

181

180

179

158

153

128

82

74

43

55

53

22

39

26

15

15

15

15

15

9

4

5

4

2

5

4

2

1

2

1

Tabelle 5: Ansprechen auf Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom in KEYNOTE-001

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten n = 51
Bestes Gesamtansprechen* gemäß IRO†		
Gesamtansprechrate ORR %, (95 % Konfidenzintervall [KI])	25 % (16; 35)	33 % (21; 48)
Vollständiges Ansprechen	3 %	10 %
Partielles Ansprechen	21 %	24 %
Krankheitskontrollrate %‡	49 %	49 %
Dauer des Ansprechens§		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (2,8+; 14,3+)	Nicht erreicht (1,6+; 13,8+)
% Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen	86 %¶	82 %#
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)		
Median in Monaten (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
PFS-Rate nach 6 Monaten	43 %	50 %
Gesamtüberleben (OS)		
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (11; nicht verfügbar)	Nicht erreicht (14; nicht verfügbar)
Gesamtüberlebensrate (OS-Rate) nach 12 Monaten	60 %	72 %

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

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

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

§ basierend auf Patienten mit nach unabhängiger Prüfung bestätigtem Ansprechen, beginnend mit dem Zeitpunkt des ersten nachgewiesenen Ansprechens; n = 22 Ipilimumab-vorbehandelte Patienten; n = 17 Ipilimumab-naive Patienten

¶ Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, wurden mindestens 12 Monate nach Beginn der Therapie nachbeobachtet.

Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, wurden mindestens 15 Monate nach Beginn der Therapie nachbeobachtet.

zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der KEYNOTE-002-Studie.

Von den 89 Ipilimumab-vorbehandelten Patienten unter der 2 mg/kg Dosierung von

Pembrolizumab waren 53 % Männer, 33 % waren ≥ 65 Jahre, das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 18–88 Jahre). Bis auf zwei Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 84 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 8 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte.

Siebzig Prozent hatten mindestens zwei und 35 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-V600-Mutationen wurden bei 13 % der Studienpopulation berichtet. Alle Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation positiven) Tumoren wurden vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Von den 51 Ipilimumab-naiven Patienten unter der 2 mg/kg Dosierung von Pembrolizumab waren 63 % Männer, 35 % waren ≥ 65 Jahre, das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 35–80 Jahre). Bis auf einen Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 63 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 2 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte. Fünfundvierzig Prozent hatten keine Vortherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-Mutationen der Tumoren wurden bei 20 Patienten (39 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation positiven) Tumoren wurden 10 Patienten (50 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die mittels einer unabhängigen Bewertung gemäß RECIST 1.1 Kriterien bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Krankheitskontrollrate („disease control rate“ [DCR]; einschließlich vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen und stabiler Erkrankung), Dauer des Ansprechens, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) sowie Gesamtüberleben (OS). Das Tumor-Ansprechen wurde in 12-Wochen-Intervallen untersucht. In Tabelle 5 ist eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten oder Ipilimumab-naiven Patienten unter der empfohlenen Dosis Pembrolizumab dargestellt.

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

Subpopulationsanalysen

BRAF-V600-Mutations-Status

In KEYNOTE-002 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n = 415; 77 %) oder BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 125; 23 %) durchgeführt. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen] gepoolt versus Chemotherapie) entsprachen 0,51 (95 % KI: 0,41; 0,65) für den BRAF-Wildtyp und 0,56 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,85) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,51 (95 % KI: 0,39; 0,67) für den BRAF-Wildtyp

und 0,74 (95 % KI: 0,46; 1,18) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Chemotherapie entsprachen 0,83 (95 % KI: 0,60; 1,15) für den BRAF-Wildtyp und 0,82 (95 % KI: 0,47; 1,43) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,80 (95 % KI: 0,55; 1,18) für den BRAF-Wildtyp und 1,03 (95 % KI: 0,55; 1,91) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Gesamtansprechrate für Pembrolizumab gepoolt und Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprach 27 % bzw. 25 % versus 6 % für den BRAF-Wildtyp und 12 % bzw. 9 % versus 0 % für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung.

In KEYNOTE-006 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n = 525; 63 %), mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 163; 20 %) sowie mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n = 139; 17 %) durchgeführt. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen] gepoolt versus Ipilimumab) waren 0,57 (95 % KI: 0,45; 0,73) für den BRAF-Wildtyp, 0,50 (95 % KI: 0,32; 0,77) für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 0,73 (95 % KI: 0,48; 1,11) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab waren 0,61 (95 % KI: 0,46; 0,82) für den BRAF-Wildtyp, 0,69 (95 % KI: 0,33; 1,45) für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 0,75 (95 % KI: 0,45; 1,26) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Gesamtansprechrate für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab entsprach 34 % versus 13 % für den BRAF-Wildtyp, 41 % versus 13 % für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 21 % versus 6 % für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung.

PD-L1-Status

In KEYNOTE-002 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status („Allred Proportion Score“ von ≥ 2 , die eine PD-L1-Expression der Zellmembran in ≥ 1 % der Tumorzellen zeigten) versus negativem PD-L1-Status („Allred Proportion Score“ von 0 oder 1) durchgeführt. Die PD-L1-Expression wurde nachträglich mit einem experimentellen immunhistochemischen Test mit einem 22C3-anti-PD-L1-Antikörper untersucht. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1-Expression (78 %) in Frage kamen, waren 69 % (n = 291) PD-L1-positiv und 31 % (n = 130) PD-L1-negativ. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen] gepoolt

versus Chemotherapie) entsprachen 0,52 (95 % KI: 0,39; 0,68) für PD-L1-positive Patienten und 0,60 (95 % KI: 0,38; 0,94) für PD-L1-negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,54 (95 % KI: 0,39; 0,75) für PD-L1-positive Patienten und 0,89 (95 % KI: 0,53; 1,50) für PD-L1-negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Chemotherapie entsprachen 0,82 (95 % KI: 0,55; 1,23) für PD-L1-positive Patienten und 0,77 (95 % KI: 0,43; 1,37) für PD-L1-negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,93 (95 % KI: 0,58; 1,49) für PD-L1-positive Patienten und 1,19 (95 % KI: 0,58; 2,46) für PD-L1-negative Patienten. Die Gesamtansprechrate der gepoolten Pembrolizumab-Gruppe und Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus der Chemotherapie-Gruppe entsprach 26 % bzw. 23 % versus 4 % für PD-L1-positive Patienten und 15 % bzw. 11 % versus 8 % für PD-L1-negative Patienten.

In KEYNOTE-006 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status (n = 671; 80 %) versus negativem PD-L1-Status (n = 150; 18 %) durchgeführt. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1-Expression (98 %) in Frage kamen, waren 82 % PD-L1-positiv und 18 % PD-L1-negativ. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen] gepoolt versus Ipilimumab) waren 0,53 (95 % KI: 0,43; 0,65) für die PD-L1-positiven Patienten und 0,73 (95 % KI: 0,47; 1,11) für die PD-L1-negativen Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab waren 0,56 (95 % KI: 0,43; 0,73) für PD-L1-positive Patienten und 0,95 (95 % KI: 0,56; 1,62) für PD-L1-negative Patienten. Die Gesamtansprechrate der gepoolten Pembrolizumab-Gruppe versus der Ipilimumab-Gruppe war 37 % versus 12 % für PD-L1-positive Patienten und 18 % versus 11 % für PD-L1-negative Patienten.

Melanom des Auges

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pembrolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller in die Kategorie maligne Neoplasien fallenden Anwendungsgebiete (außer Nervensystem, hämatopoetische und lymphoide Gewebe) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde bei 1.622 Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem Melanom oder Karzinom im Dosisbereich von 1 bis 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen untersucht.

Resorption

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

Verteilung

In Übereinstimmung mit einer begrenzten extravaskulären Verteilung ist das Verteilungsvolumen von Pembrolizumab im Steady State gering (ca. 7 l; CV: 19 %). Wie bei Antikörpern erwartet, bindet Pembrolizumab nicht spezifisch an Plasmaproteine.

Biotransformation

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

Elimination

Die systemische Ausscheidung von Pembrolizumab beträgt ca. 0,2 l/Tag (CV: 37 %) und die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ca. 27 Tage (CV: 38 %).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition von Pembrolizumab angegeben durch die Spitzenkonzentration (C_{max}) oder als Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) nahm dosisproportional innerhalb des wirksamen Dosisbereichs zu. Bei wiederholter Gabe erwies sich die Ausscheidung von Pembrolizumab als zeitunabhängig und bei einer Gabe alle 3 Wochen betrug die systemische Akkumulation ungefähr das 2,2-Fache. Annähernde Steady-State-Konzentrationen von Pembrolizumab wurden nach 19 Wochen erreicht; die mittlere C_{min} nach 19 Wochen entsprach ungefähr 26 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkung verschiedener Parameter auf die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bewertet. Die Ausscheidung von Pembrolizumab nahm mit zunehmendem Körpergewicht zu; daraus resultierende Expositionsunterschiede werden durch die Gabe auf mg/kg-Körpergewicht-Basis angemessen berücksichtigt. Folgende Faktoren hatten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Ausscheidung von Pembrolizumab: Alter (Spanne 15–94 Jahre), Geschlecht, leichte oder moderate Einschränkung der Nierenfunktion, leichte Einschränkung der Leberfunktion sowie Tumormasse. Der Einfluss ethnischer Herkunft konnte durch die eingeschränkt verfügbaren Daten bei Nicht-Kauasiern nicht abgeschätzt werden.

Einschränkung der Nierenfunktion

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

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



samen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tierstudien zur Reproduktion wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt. Man vermutet, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg beteiligt ist, die Immuntoleranz gegen den Fötus während der Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Eine Blockade des PD-L1-Signalwegs zeigte bei trächtigen Mäusen eine Störung der Toleranz gegen den Fötus und eine Erhöhung der Abortrate. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von KEYTRUDA während der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus einschließlich erhöhter Abort- bzw. Totgeburtsraten verursachen kann.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Sucrose
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
2 Jahre

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2–5,8)-Lösung von KEYTRUDA zu erhalten.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der

Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.

- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den rekonstituierten Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucoselösung, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-Line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1024/001


9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSE

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

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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



MSD

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar

Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

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

KEY-GPC-50mg-2016 04 01/II/002

FACH-9000158-0003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt