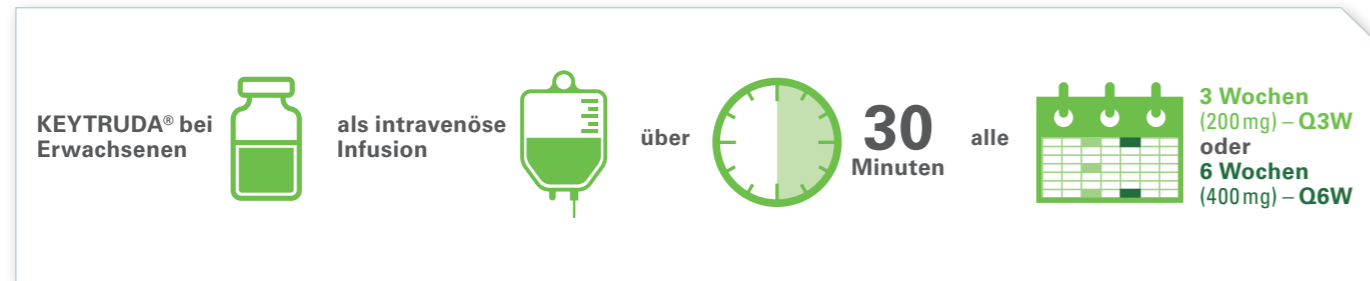




Flexibilität durch das Q3W/Q6W-Dosierungsschema bei Erwachsenen



Dosierungsintervalle (Wochen) ausgewählter PD-1-Inhibitoren*	Anzahl Infusionen pro Jahr
Q6W KEYTRUDA®	9
Q4W**	13
Q3W KEYTRUDA®	17
Q2W**	26

* Beispielfhaft, bei einer Therapie über 12 Monate | ** Z. B. Nivolumab

➤ **Sie haben die Wahl! Mit KEYTRUDA® jederzeit flexibel wechseln zwischen Q3W (200 mg) und Q6W (400 mg) bei Erwachsenen.**

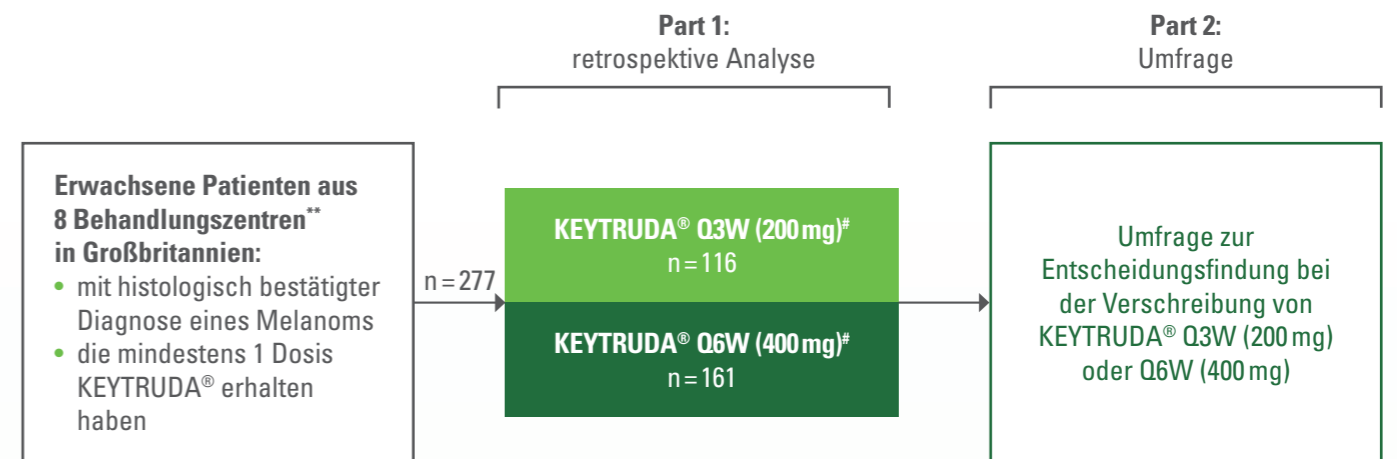
Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom:

2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten

Studie zum Vergleich der Verschreibungspraxis von KEYTRUDA® als Monotherapie mit 200 mg alle 3 Wochen vs. KEYTRUDA® 400 mg alle 6 Wochen

bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder reseziertem Melanom in Großbritannien*¹



Erstellt von MSD nach 1

Part 1: Retrospektive Analyse von Melanompatienten, die mit KEYTRUDA® behandelt wurden

Patientenauswahl

- Krankenakten überprüft und anonymisierte Daten auf Patientenebene gesammelt, darunter Patientendemografie, Ausgangstumormerkmale, verschriebenes Dosierungsschema von KEYTRUDA® (Q3W oder Q6W), Dauer der Behandlung mit KEYTRUDA®, etwaige Änderungen des Dosierungsschemas während der Behandlung, Toxizitätsergebnisse und radiologisches Ansprechen (gemäß RECIST-v1.1-Kriterien).
- Datenerfassung: 1.11.2020 bis 1.1.2022 in lokalen Zentren; Nachbeobachtungszeit: mindestens 3 Monate je Patient

Part 2: Fragebogen, der von einem leitenden Melanom-Onkologen aus jedem Behandlungszentrum ausgefüllt wurde, um einen Einblick in die Entscheidungsfindung bei der Verschreibung von KEYTRUDA® Q6W (400 mg) oder Q3W (200 mg) zu erhalten

* KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. | ** Einschlusskriterien für Behandlungszentren: Daten von mindestens 15 konsekutiv behandelten Patienten, die ihre erste Dosis KEYTRUDA® zwischen dem 4. April 2019 (Zulassung von Q6W in Großbritannien) und dem 31. August 2020 erhielten. Dabei mussten während der gesamten Studiendauer mindestens 5 Patienten die Behandlung mit dem Q6W-Intervall und mindestens 5 Patienten die Behandlung mit dem Q3W-Intervall begonnen haben. | # Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.





Ziele der Studie

- Bewertung der Akzeptanz des Q6W-Dosierungsintervalls[#] von KEYTRUDA[®] seit es zur Verschreibung zur Verfügung stand
- Identifizierung klinischer Grundcharakteristika (vor der Behandlung), die die Wahl des verschriebenen KEYTRUDA[®] Dosierungsschemas[#] beeinflussten
- Bestimmung möglicher Auswirkungen des KEYTRUDA[®] Dosierungsschemas[#] auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit.
Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und des rezidivfreien Überlebens (RFS) bei den Patienten mit reseziertem Melanom ermittelt.

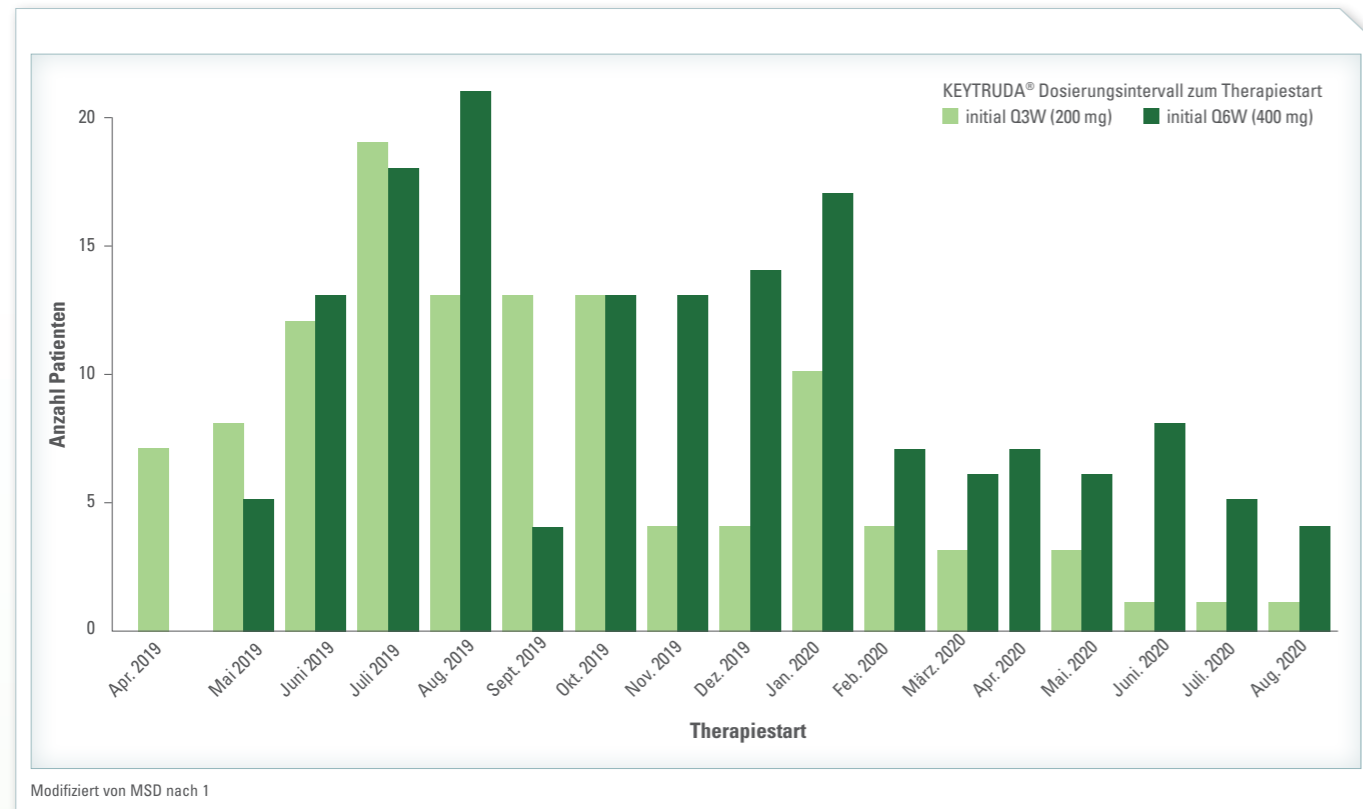
	Q3W (n=116)	Q6W (n=161)
Geschlecht, n (%)		
männlich	61 (53)	104 (65)
weiblich	55 (47)	57 (35)
Alter, n (%)		
≤ 70 Jahre	48 (41)	90 (56)
> 70 Jahre	68 (59)	71 (44)
ECOG-PS, n (%)		
0	64 (55)	106 (66)
1	44 (38)	47 (29)
2	8 (7)	8 (5)
Autoimmunerkrankung, n (%)		
ja	14 (12)	7 (4)
nein	102 (88)	154 (96)
Andere (nicht autoimmune) Komorbidität, n (%)		
ja	84 (72)	107 (66)
nein	32 (28)	54 (34)
Indikation, n (%)		
adjuvant	66 (57)	114 (71)
fortgeschritten	50 (43)	47 (29)
AJCC-Stadium, n (%)		
II	1 (1)	4 (2)
III	70 (60)	103 (64)
IV	45 (39)	54 (34)
BRAF-Status, n (%)		
BRAF Wildtyp	95 (82)	131 (81)
BRAF mutiert	19 (16)	26 (16)
unbekannt	2 (2)	4 (2)





Wahl des KEYTRUDA® Dosierungsschemas zum Therapiestart¹

Das KEYTRUDA® Dosierungsschema Q6W (400 mg) wurde im April 2019 für die Monotherapie zugelassen.²



- Die Wahl des initialen KEYTRUDA® Dosierungsschemas variierte erheblich zwischen den 8 Behandlungszentren.
- Verschreibung von Q6W lag zwischen 32 % und 88 % in den Behandlungszentren
- Über die Zeit wurden immer mehr Melanom-Patienten initial auf das Q6W Dosierungsschema eingestellt.
- 39,7 % (46/116) der Melanompatienten wurden innerhalb von 18 Wochen vom Q3W-Dosierungsschema auf das Q6W-Dosierungsschema umgestellt.

Einflussfaktoren bei der Wahl des Dosierungsschemas¹

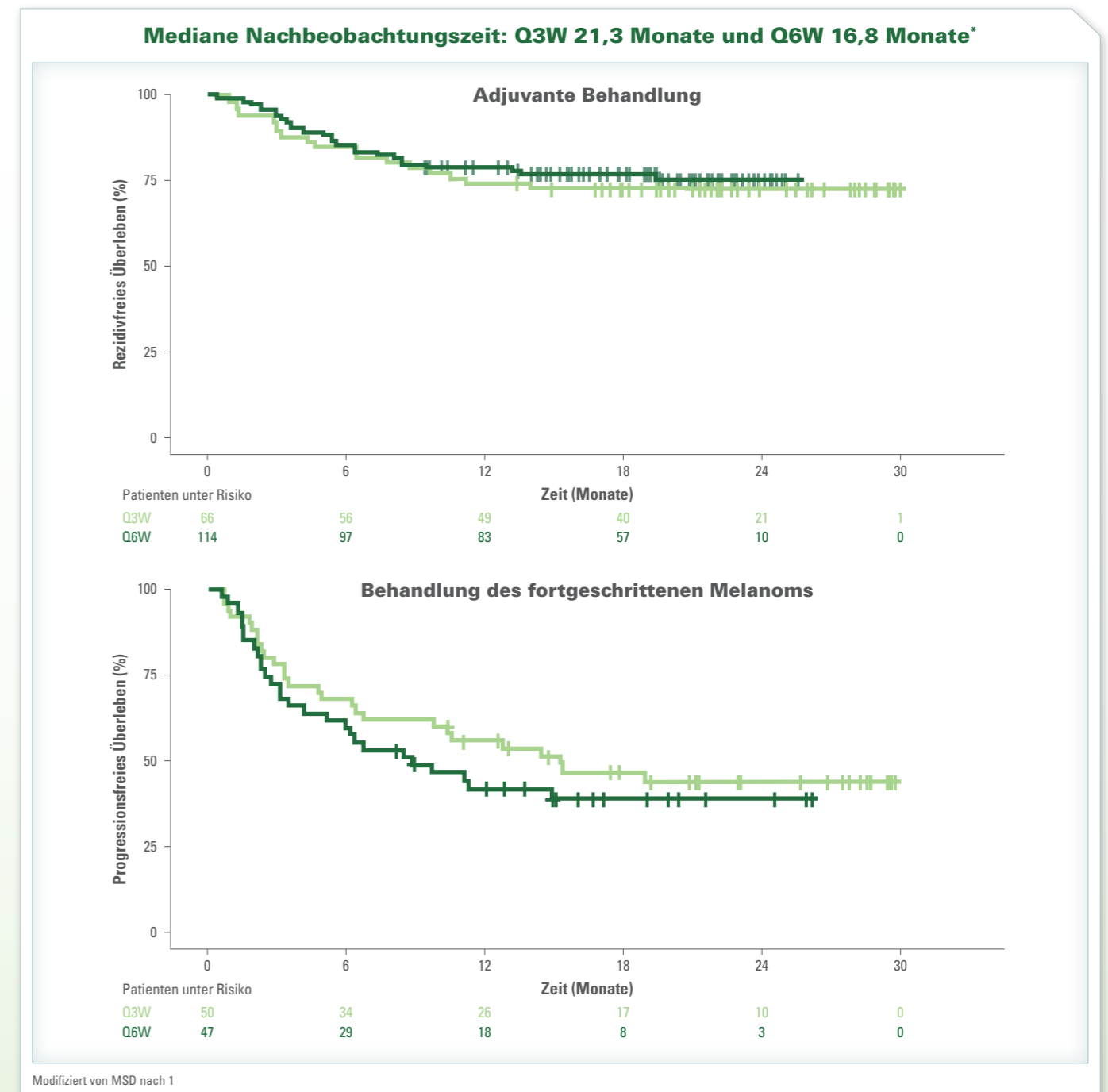
Es gab klinische Merkmale, die die Wahl des Dosierungsschemas entscheidend beeinflussten. Folgende Patientencharakteristika waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Verschreibung des Q3W-Dosierungsschemas assoziiert:

- höheres Alter (OR=0,56; 95 %-KI: 0,34–0,90; p=0,018)
- bereits bestehende Autoimmunkomorbidity (OR=0,33; 95 %-KI: 0,12–0,82; p=0,021)
- fortgeschrittene Erkrankung (OR=0,54; 95 %-KI: 0,33–0,90; p=0,017)
- weibliches Geschlecht (OR=0,61; 95 %-KI: 0,37–0,99; p=0,045)

Bei der Kombination all dieser Merkmale mittels multivariabler logistischer Regression waren die Autoimmunkomorbidity und die Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung die einzigen beiden Merkmale, die weiterhin signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Behandlung mit Q3W gegenüber Q6W verbunden waren.

Zusammenhang zwischen KEYTRUDA® Dosierungsschema und Wirksamkeit

Im Folgenden wird die Wirksamkeit von KEYTRUDA® als Monotherapie zur Behandlung des resezierten Melanoms (adjuvant, RFS) und zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (PFS) in den beiden Dosierungsintervallen im Vergleich gezeigt.



Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den beiden Dosierungsintervallen Q3W (200 mg) und Q6W (400 mg).^a

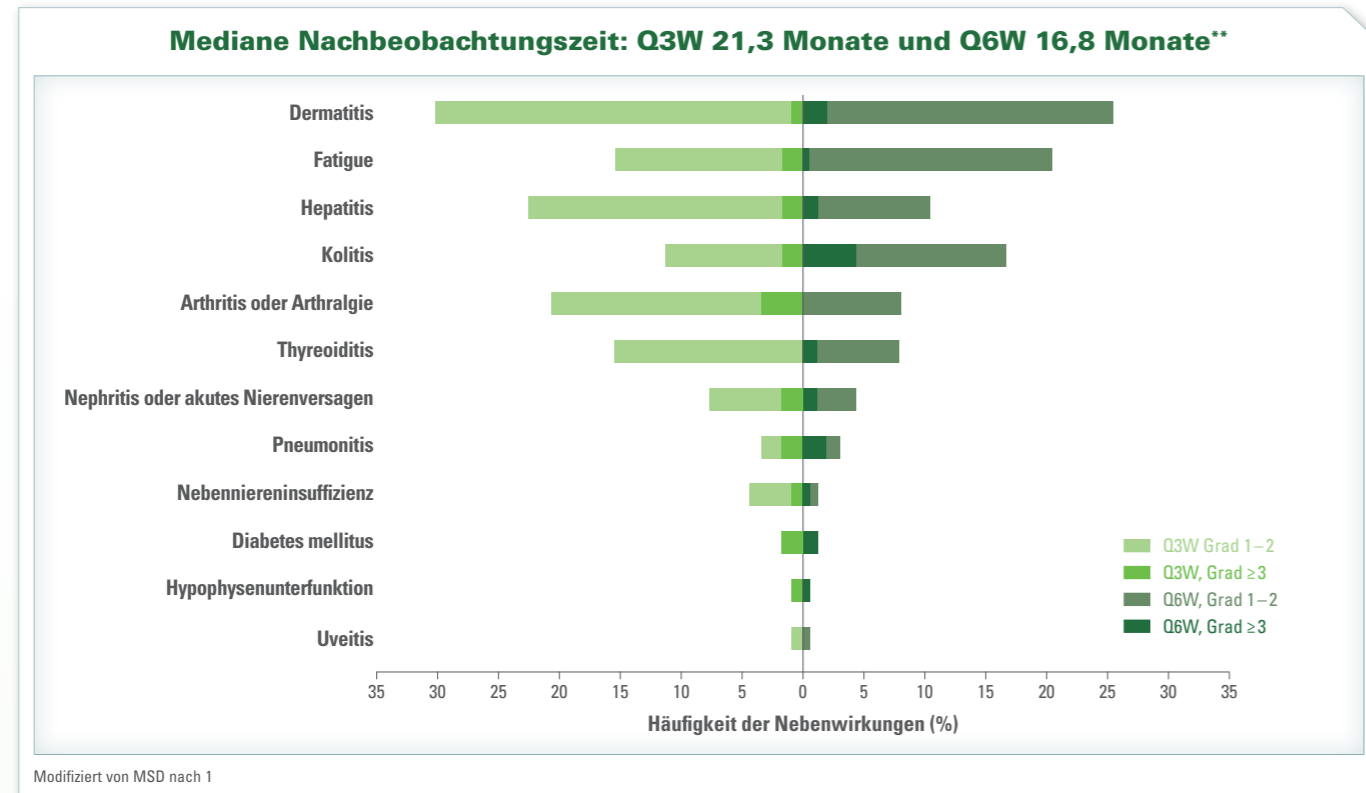
- adjuvante Behandlung, RFS: HR=0,93 (95 %-KI: 0,50–1,73; p=0,628)
- Behandlung fortgeschrittenes Melanom, PFS: HR=1,21 (95 %-KI: 0,67–2,18; p=0,378)

^a 116 Patienten starteten mit Q3W (mediane Nachbeobachtungszeit: 21,3 Monate; IQR: 14,8–26,7 Monate) und 161 Patienten starteten mit Q6W (mediane Nachbeobachtungszeit: 16,8 Monate; IQR: 12,4–20,5 Monate).
 a Verwendung der Kaplan-Meier-Methode zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach verordnetem Behandlungsschema. Wegen der unterschiedlichen Behandlungssettings wurden die Analysen nach Behandlungsindikation stratifiziert, d. h. die Analysen wurden für das adjuvante Setting und das fortgeschrittene Setting getrennt durchgeführt. Zusammenhänge zwischen dem anfangs verordneten Dosierungsschema und der ersten radiologischen Beurteilung (Rezidiv bzw. objektives Ansprechen) und dem Überleben (RFS bzw. PFS) wurden mit gemischten logistischen Regressions- bzw. Frailty-Cox-Proportional-Hazards-Modellen bestimmt, mit dem Behandlungszentrum als zufälligem Schnittpunkt. Alle Modelle wurden entsprechend den vordefinierten Patientencharakteristika angepasst.



Zusammenhang zwischen KEYTRUDA® Dosierungsschema und Toxizität

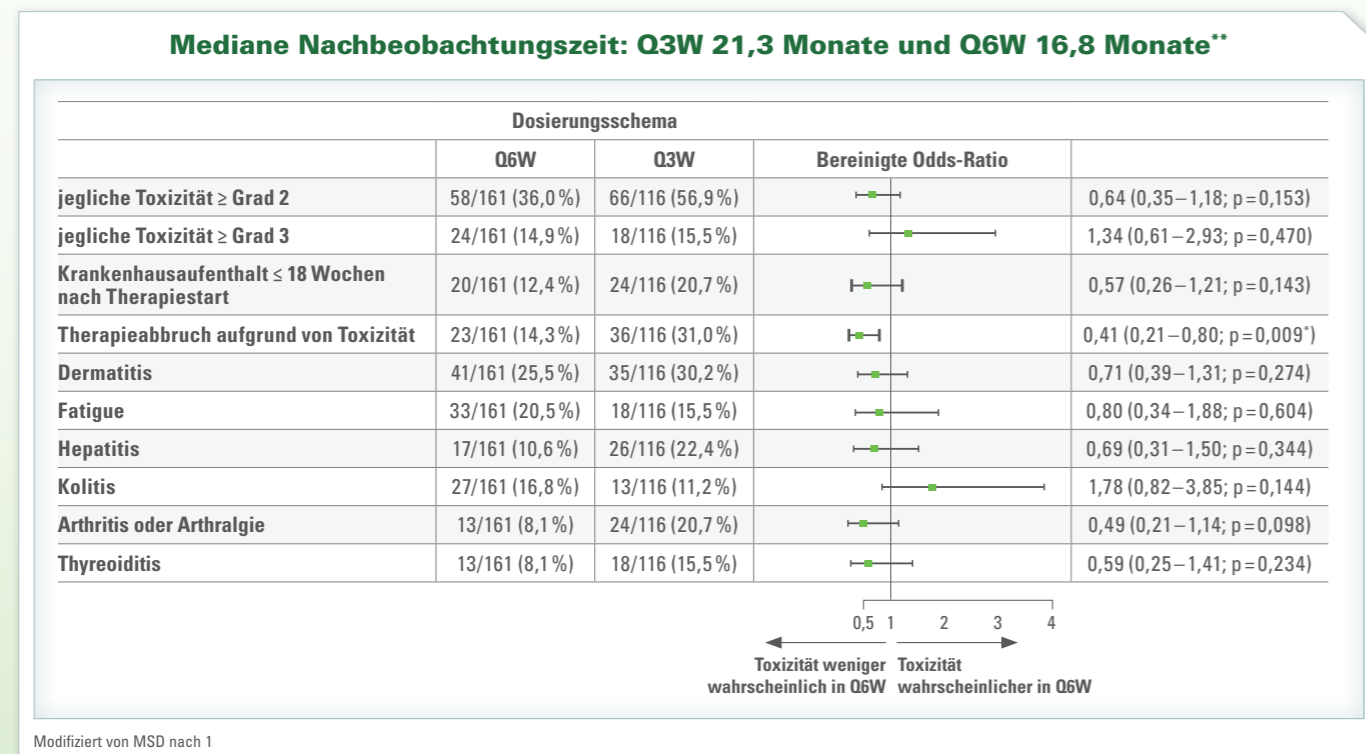
Es zeigten sich folgende Häufigkeiten der Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® als Monotherapie in den beiden Dosierungsschemata Q3W und Q6W.



Zusammenfassung der Sicherheitsdaten¹

- Die Inzidenz der Nebenwirkungen war bei Patienten, denen das Q3W- bzw. das Q6W-Schema verordnet wurde, vergleichbar.
- Das Dosierungsschema war nicht mit dem Schweregrad der Toxizität assoziiert.
- Trotz der beobachteten Unterschiede in der Inzidenz von immunvermittelten Nebenwirkungen zwischen Q3W und Q6W war die Wahl des Dosierungsschema nicht mit mehr oder weniger Autoimmun-Toxizität assoziiert, wenn man die Unterschiede in den klinischen Ausgangsdaten berücksichtigt.
- Die Krankenhauseinweisung war ebenfalls nicht mit dem Dosierungsschema assoziiert.
- Q3W war jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Toxizität assoziiert (Q3W: 31,0% gegenüber Q6W: 14,3%; OR: 0,40; 95%-KI: 0,21–0,80; p=0,009).

Im Folgenden wird ein geschätzter Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Toxizitätsergebnisse und den KEYTRUDA® Dosierungsschemata Q3W und Q6W gezeigt.^a



^asignifikanter Zusammenhang (p<0,05) | ^{**} 116 Patienten starteten mit Q3W (mediane Nachbeobachtungszeit: 21,3 Monate; IQR: 14,8–26,7 Monate) und 161 Patienten starteten mit Q6W (mediane Nachbeobachtungszeit: 16,8 Monate; IQR: 12,4–20,5 Monate) | ^a Geschätzter Zusammenhang zwischen den KEYTRUDA® Dosierungsschemata und den unterschiedlichen Toxizitätsergebnissen, angepasst an relevante Kovariaten durch eine logistische Regressionsanalyse mit gemischten Effekten. Signifikante Zusammenhänge (p<0,05) werden mit einem Sternchen angezeigt. Das Maß für die Mitte ist die Parameterschätzung und Fehlerbalken stellen 95%-KI dar.



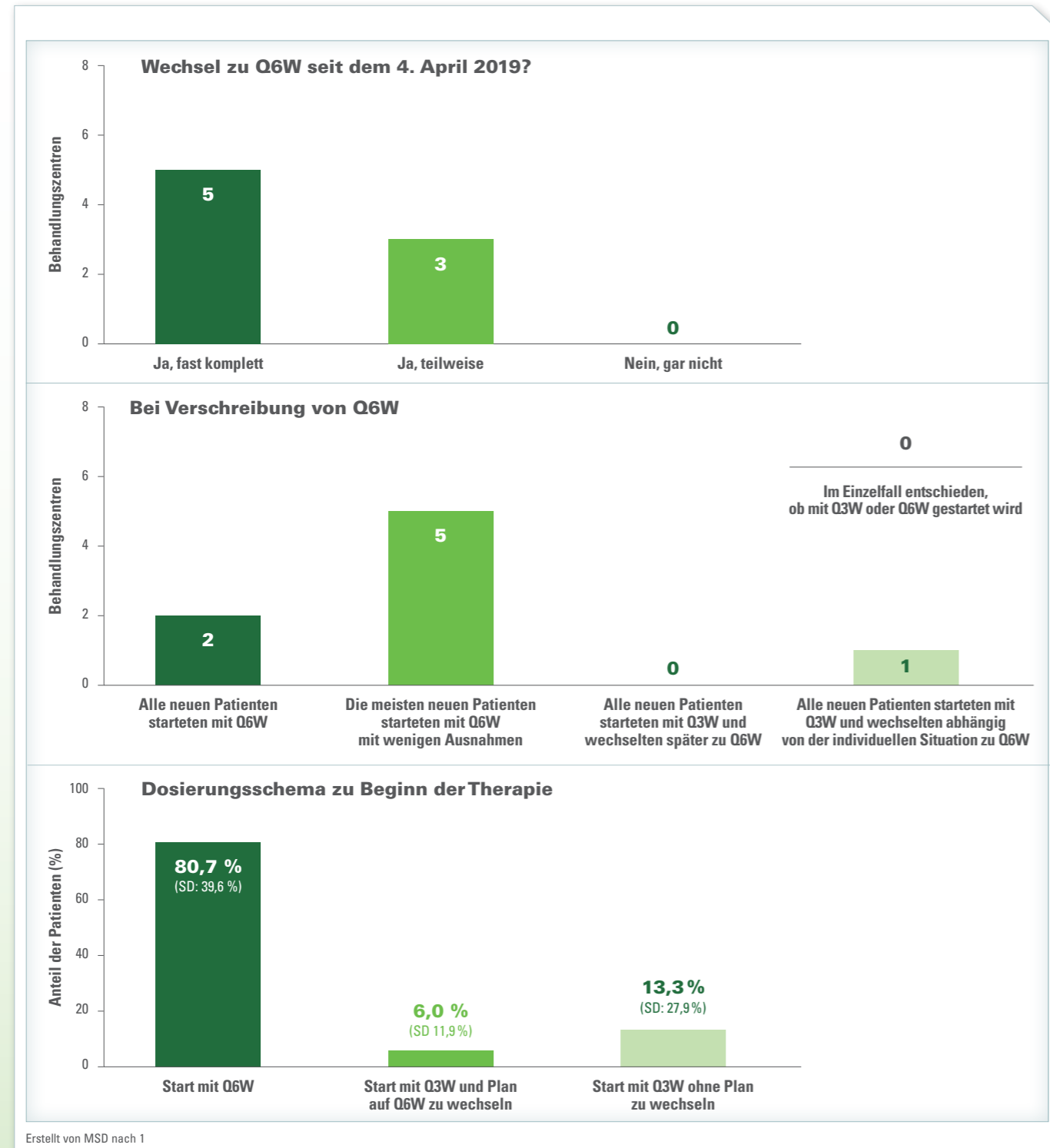


Fragebogen¹

An der Umfrage nahmen alle 8 Behandlungszentren* teil. Der Fragebogen wurde von einem leitenden Melanom-Onkologen aus jedem Behandlungszentrum zwischen Januar 2022 und März 2022 ausgefüllt. Über die Fragebögen sollten mögliche Einflussfaktoren, die bei der Entscheidung für ein Dosierungsschema eine Rolle spielten, herausgefunden werden.

Ergebnisse¹

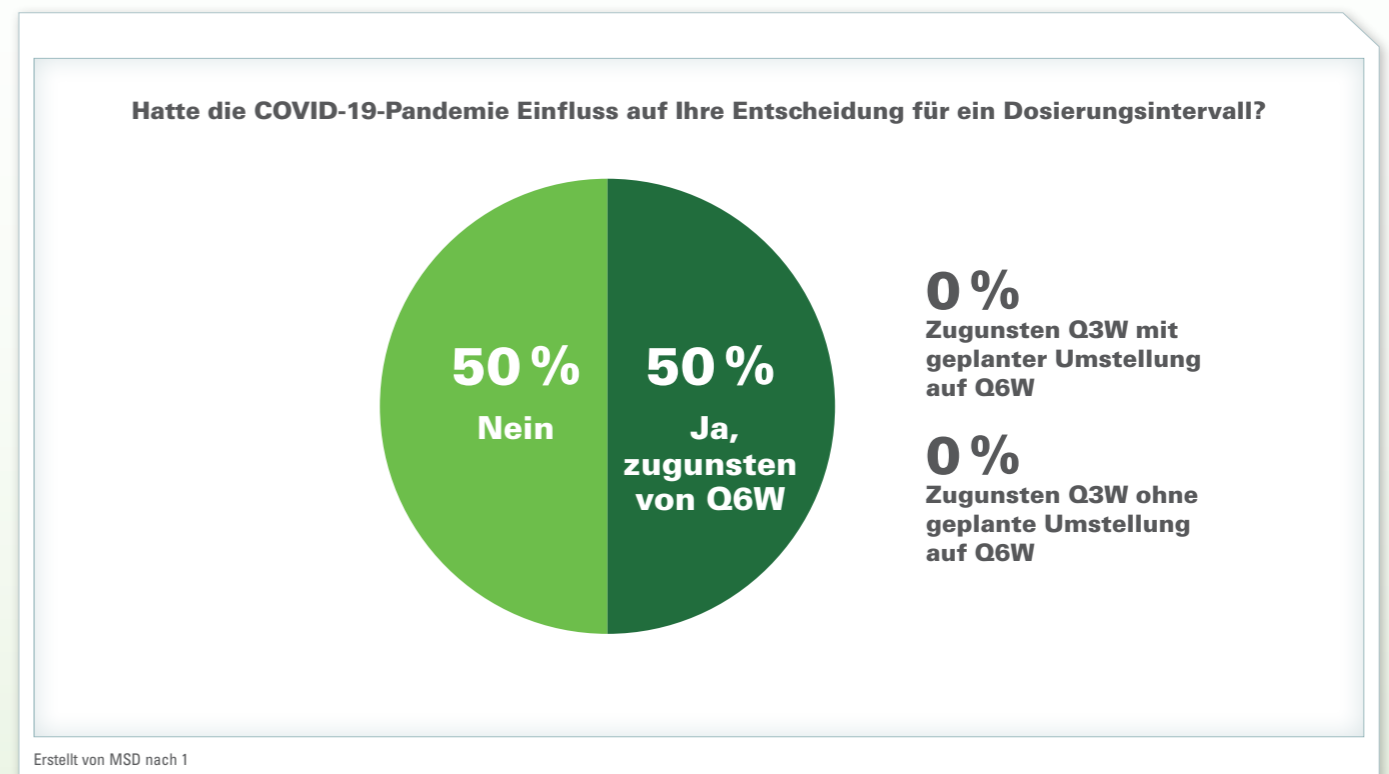
Alle 8 Behandlungszentren hatten während der Studie begonnen, KEYTRUDA® Q6W (400 mg) zu verschreiben.



Erstellt von MSD nach 1

Einflussfaktoren bei der Entscheidung für ein Dosierungsintervall	Behandlungszentren (n=8)
Autoimmunkomorbidityäten	5
Nicht-autoimmune Komorbidityäten	4
Alter	3
ECOG-PS	3
Entfernung des Patienten zum Behandlungsort	3
Tageskapazität (Infusionsplätze)	3
Patientenpräferenz	2
Pflegekräfte Ressourcen	2
Druck durch Apotheken	2
Bedenken hinsichtlich der Evidenzbasis für Q6W	1

Erstellt von MSD nach 1



Erstellt von MSD nach 1

* Einschlusskriterien für Behandlungszentren: Daten von mindestens 15 konsekutiv behandelten Patienten, die ihre erste Dosis KEYTRUDA® zwischen dem 4. April 2019 (Zulassung von Q6W in Großbritannien) und dem 31. August 2020 erhielten. Dabei mussten während der gesamten Studiendauer mindestens 5 Patienten die Behandlung mit dem Q6W-Intervall und mindestens 5 Patienten die Behandlung mit dem Q3W-Intervall begonnen haben.





Zusammenfassung der Ergebnisse der retrospektiven Studie und Umfrage zur Verschreibungspraxis in 8 Behandlungszentren in Großbritannien

> **Vergleichbare Wirksamkeit der beiden KEYTRUDA® Dosierungsschemata Q3W (200 mg) und Q6W (400 mg) bei Erwachsenen mit Melanom: Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit (PFS bzw. RFS) zwischen den KEYTRUDA® Dosierungsschemata.**

> **Vergleichbare Verträglichkeit der beiden KEYTRUDA® Dosierungsschemata Q3W (200 mg) und Q6W (400 mg) bei Erwachsenen mit Melanom: Sowohl Inzidenz als auch Schweregrad der Toxizität waren nicht mit dem Dosierungsschema assoziiert.**

> **Laut Umfrage wurden etwa 80% der erwachsenen Melanom-Patienten zu Beginn mit KEYTRUDA® Q6W (400 mg) behandelt.**

Aufgrund der geringen Größe und des retrospektiven Designs sollten die gezeigten Studienergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Freiräume durch das Q3W/Q6W-Dosierungsschema bei Erwachsenen für ...



5🕒% weniger Infusionen für Erwachsene bei Verabreichung von KEYTRUDA® 400 mg alle 6 Wochen im Vergleich zu 200 mg alle 3 Wochen*

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen (Q3W) oder 400 mg alle 6 Wochen (Q6W) als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen (Q3W) als intravenöse Gabe über 30 Minuten.





A series of horizontal dotted lines for writing notes on the left side of the page.

A series of horizontal dotted lines for writing notes on the right side of the page.

