

Mehr Flexibilität
Q3W (200 mg)/Q6W (400 mg)
bei Erwachsenen



KEYTRUDA®.

**Um die Chance auf
Heilung zu verbessern.**



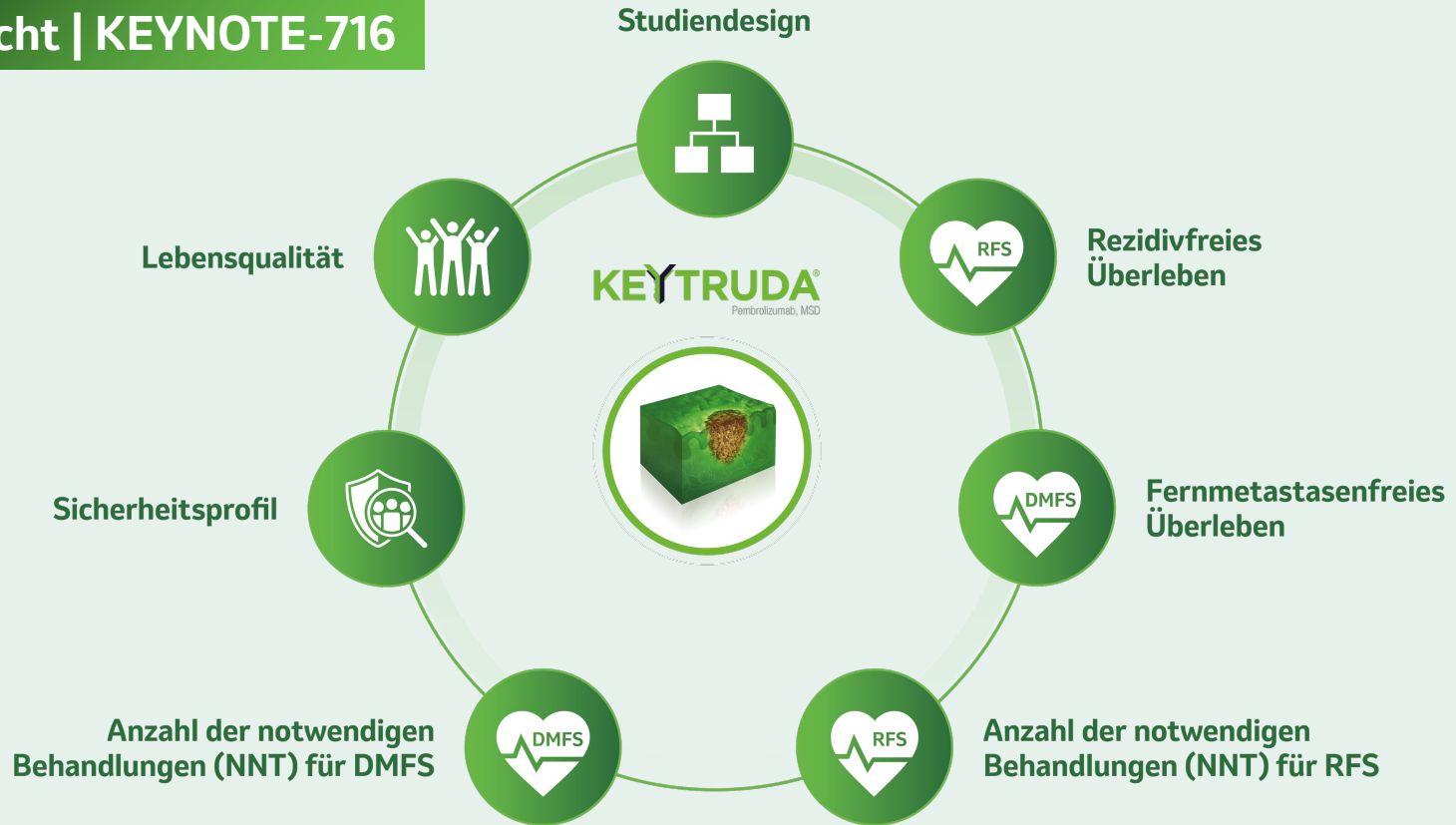
DE-00C-00620

KEYNOTE-716: STUDIENZUSAMMENFASSUNG

KEYTRUDA® vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Stadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion*

* 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.

Übersicht | KEYNOTE-716



[Allgemeine Informationen zur Sicherheit](#) | [Dosierung](#) | [Wirkmechanismus KEYTRUDA®](#)



Studiendesign¹ (1/2)

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten ≥ 12 Jahre mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB oder IIC¹

Part 1: ADJUVANT

Part 2: POST-REZIDIV

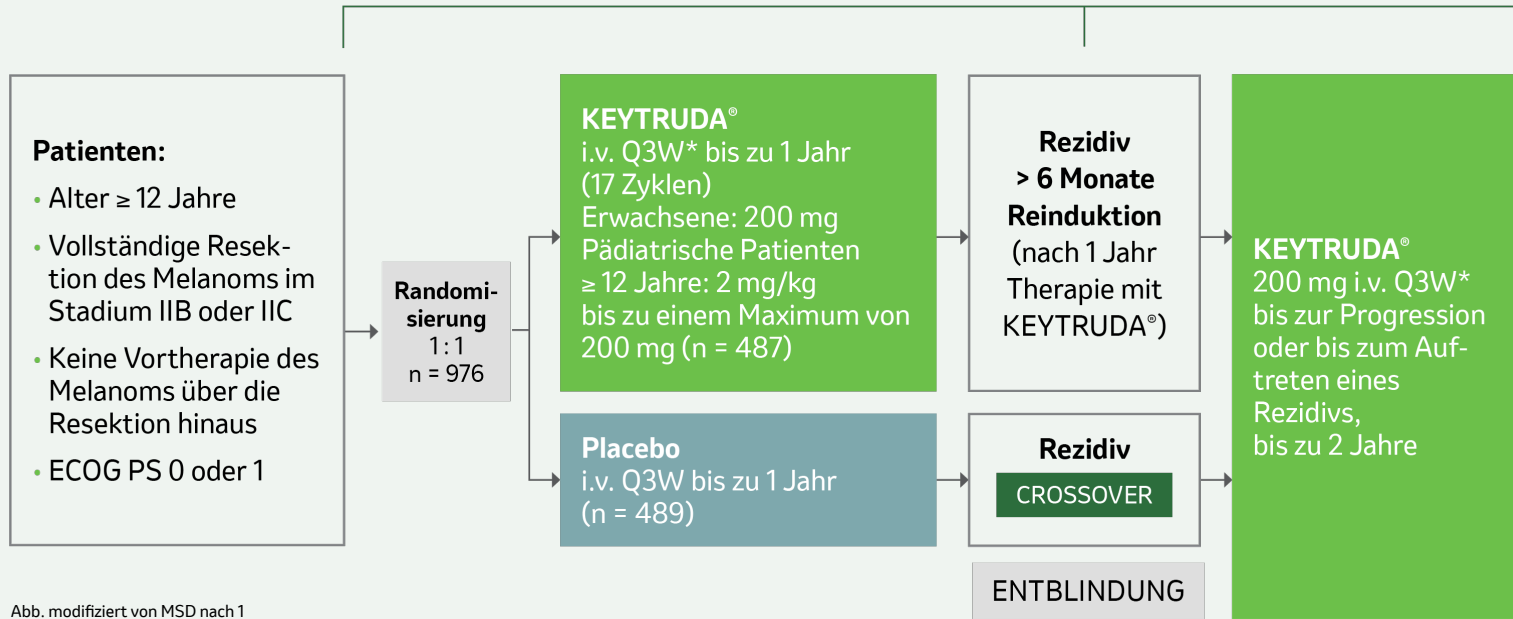


Abb. modifiziert von MSD nach 1

* 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. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2022;399(10336):1718-1729.



Studiendesign¹ (2/2)

KEYNOTE-716



Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten ≥ 12 Jahre mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB oder IIC¹

In Part 1 der KEYNOTE-716 wurde KEYTRUDA® bzw. Placebo bis zu einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität gegeben.

Randomisierung stratifiziert nach T-Kategorie (T3b, T4a oder T4b) bei Erwachsenen, mit einer separaten Einteilung für alle pädiatrischen Patienten (im Alter von 12-17 Jahren)

Primärer Endpunkt: rezidivfreies Überleben (RFS) in der Gesamtpopulation*

Sekundäre Endpunkte: fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtpopulation

Explorativer Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

* Vom Prüfarzt beurteilt, definiert als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional oder Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2022;399(10336):1718-1729.



Baseline-Patientencharakteristika der ITT-Population¹

KEYTRUDA® in der Adjuvanz beim Melanom Stadium IIB und IIC*

Patientencharakteristika, n (%)	KEYTRUDA® (n = 487)	Placebo (n = 489)
Tumorstadium^a		
IIA	1 (< 1)	0
IIB	309 (63)	316 (65)
IIC	171 (35)	169 (35)
IIIC	4 (1)	1 (< 1)
IV	0	2 (< 1)
unbekannt	2 (< 1)	1 (< 1)
T-Klassifikation^b		
T3a	2 (< 1)	0
T3b	200 (41)	201 (41)
T4a	113 (23)	116 (24)
T4b	172 (35)	172 (35)
Alter, Jahre		
< 65 Jahre	303 (62)	295 (60)
≥ 65 Jahre	184 (38)	194 (40)

Patientencharakteristika, n (%)	KEYTRUDA® (n = 487)	Placebo (n = 489)
Geschlecht		
Männlich	300 (62)	289 (59)
Weiblich	187 (38)	200 (41)
Ethnische Herkunft		
Kaukasisch	435 (89)	439 (90)
ECOG-Status		
0	454 (93)	452 (92)
1	32 (7)	35 (7)
2	0 (0)	1 (< 1)
unbekannt	1 (< 1)	1 (< 1)
Geografische Region		
USA	95 (20)	80 (16)
Nicht-USA	392 (81)	409 (84)

Tab. modifiziert von MSD nach 1

* 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. ¹ a Einteilung Tumorstadium nach AJCC 2017 (8. Edition) | ^b Patienten, die die Einschlusskriterien nach Randomisierung nicht erfüllten, wurden als Protokollabweichungen dokumentiert, aber in die ITT-Population mitaufgenommen. ² Patienten hatten T3a-Melanome. | ¹ Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2022; 399(10336): 1718-29.



Rezidivfreies Überleben (RFS) – Interimsanalyse 5 (IA5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 52,8 Monate (Spanne: 39,4–64,8)* | explorative Analyse¹

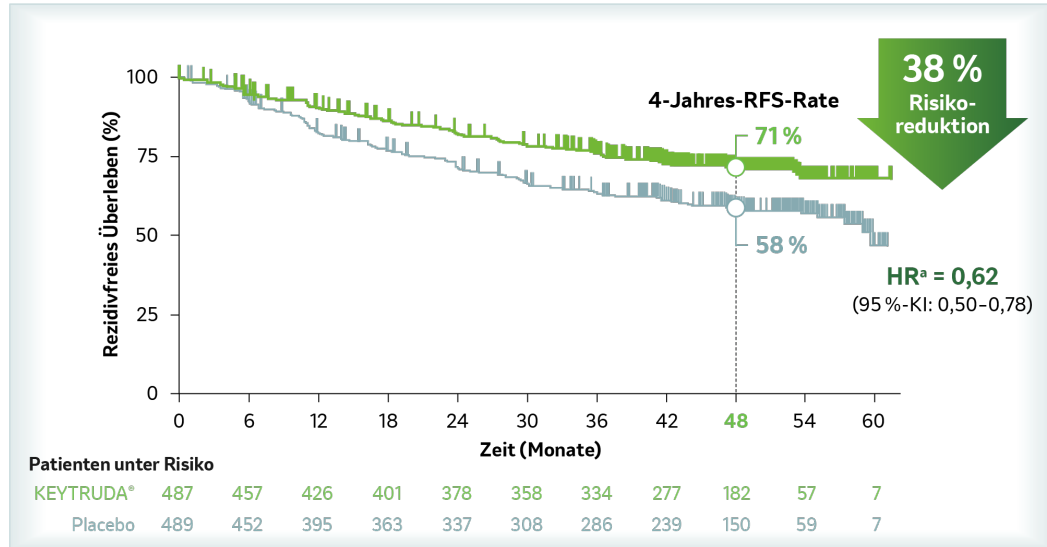


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Zulassungsrelevante Daten²

Die statistisch signifikante Verbesserung des RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo wurde in der präspezifizierten Interimsanalyse 1 (IA1) gezeigt (mediane Nachbeobachtungszeit 14,4 Monate [IQR: 10,2–18,7] bei KEYTRUDA® und 14,3 Monate [IQR: 10,1–18,7] bei Placebo):**

HR^a = 0,65 (95 %-KI: 0,46–0,92);
p^b = 0,00658

* Datenschnitt: 16. Februar 2024 | ** Datenschnitt: 4. Dezember 2020 | **a** Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell | **b** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO. | 2 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2022; 399(10336): 1718–29.



RFS* in den bisherigen Analysen der KEYNOTE-716 (IA1-IA4)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | ITT-Population

Signifikante Analyse	Explorative Analyse		
IA1** ¹	IA2 ^{#,1}	IA3 ^{##,2}	IA4 ^{§,3}
35 % Risikoreduktion	39 % Risikoreduktion	36 % Risikoreduktion	38 % Risikoreduktion
HR^a = 0,65 (95 %-KI: 0,46-0,92; p ^b = 0,00658)	HR^a = 0,61 (95 %-KI: 0,45-0,82; p ^b = 0,00046)	HR^a = 0,64 (95 %-KI: 0,50-0,84)	HR^a = 0,62 (95 %-KI: 0,49-0,79)

Der anhaltende Vorteil des RFS in der Interimsanalyse 5 (IA5) mit den längsten Nachbeobachtungsdaten in diesem klinischen Umfeld bestätigt den Paradigmenwechsel in der Behandlung des Melanoms in den **Stadien IIB** und **IIC**, der durch die KEYNOTE-716 eingeleitet wurde.⁴

* RFS wurde definiert als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional oder Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. | ** Datenschnitt: 4. Dezember 2020; mediane Nachbeobachtungszeit: 14,4 Monate (IQR: 10,2-18,7) unter KEYTRUDA® und 14,3 Monate (IQR: 10,1-18,7) unter Placebo | # Datenschnitt: 21. Juni 2021; mediane Nachbeobachtungszeit: 20,9 Monate (IQR: 16,7-25,3) unter KEYTRUDA® und 20,9 Monate (IQR: 16,6-25,3) unter Placebo | ## Datenschnitt: 4. Januar 2022; mediane Nachbeobachtungszeit: 27,4 Monate (IQR: 23,2-31,7) unter KEYTRUDA® und 27,3 Monate (IQR: 23,1-31,7) unter Placebo | § Datenschnitt: 4. Januar 2023; mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0-51,4)³ | a Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell | b Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2022;399(10336):1718-1729. | 2 Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(11):1378-1388. | 3 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024;42(14):1619-1624. | 4 Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO.



Rezidivfreies Überleben (RFS) in präspezifizierten Subgruppen¹

unter KEYTRUDA® vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 (IQR: 16,7-23,5) bzw. 20,9 Monate (IQR: 16,6-25,3)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | explorative Analyse

Subgruppe	Anzahl der Ereignisse/ Gesamtanzahl der Patienten		Hazard Ratio (95 %-KI)
	KEYTRUDA®	Placebo	
Gesamt	72/487	115/489	0,61 (0,46-0,82)
T-Klassifikation			
T3b	18/200	44/200	0,40 (0,23-0,69)
T4a	11/109	24/116	0,49 (0,24-1,00)
T4b	39/171	45/169	0,82 (0,54-1,26)
Alter, Jahre			
< 65	34/303	53/295	0,63 (0,41-0,97)
≥ 65	38/184	62/194	0,59 (0,40-0,89)
Geschlecht			
Männlich	45/300	74/289	0,56 (0,38-0,80)
Weiblich	27/187	41/200	0,72 (0,44-1,17)

Tab. modifiziert von MSD nach 1

Die Studie KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bei den individuellen Subgruppen zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse dieser explorativen Analysen mit Blick auf die geringe Anzahl der Patienten und eine mögliche Unausgewogenheit der Patientencharakteristika bei Studienbeginn mit Vorsicht interpretiert werden.

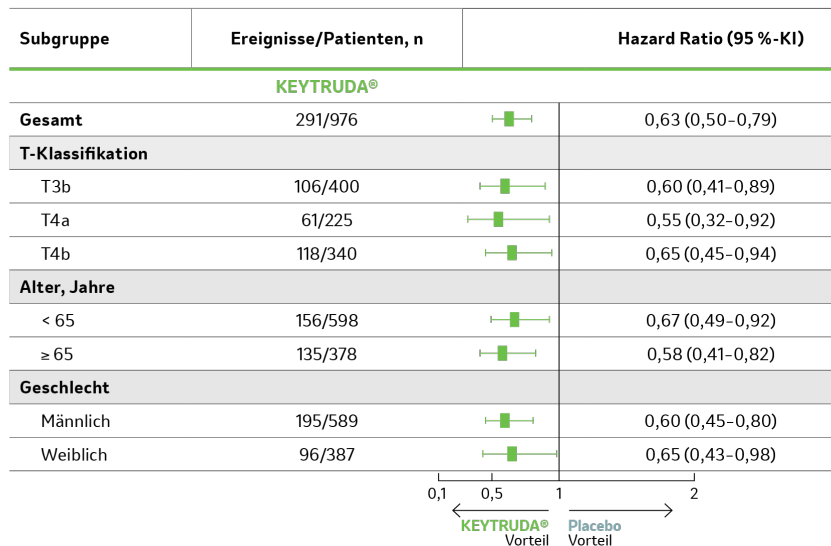
* KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | # Subgruppen mit einer Anzahl an Patienten < 10 % der ITT-Population (nicht-kaukasisch, unbekannte ethnische Herkunft, ECOG-Status 1) werden in der Abbildung gezeigt, die Daten sollten aber aufgrund der geringen Patientenzahl mit Vorsicht interpretiert werden. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2022; 399(10336): 1718-29.

Subgruppe	Anzahl der Ereignisse/ Gesamtanzahl der Patienten		Hazard Ratio (95 %-KI)
	KEYTRUDA®	Placebo	
Gesamt	72/487	115/489	0,61 (0,46-0,82)
Ethnische Herkunft			
Kaukasisch	68/435	101/452	0,67 (0,5-0,92)
Nicht-kaukasisch#	0/10	0/5	
Unbekannt#	4/42	14/45	0,26 (0,09-0,79)
ECOG-Status			
0	65/454	101/452	0,62 (0,46-0,85)
1#	7/32	14/35	0,53 (0,21-1,31)
Geografische Region			
USA	15/95	14/80	0,85 (0,41-1,75)
Nicht-USA	57/392	101/409	0,57 (0,42-0,80)



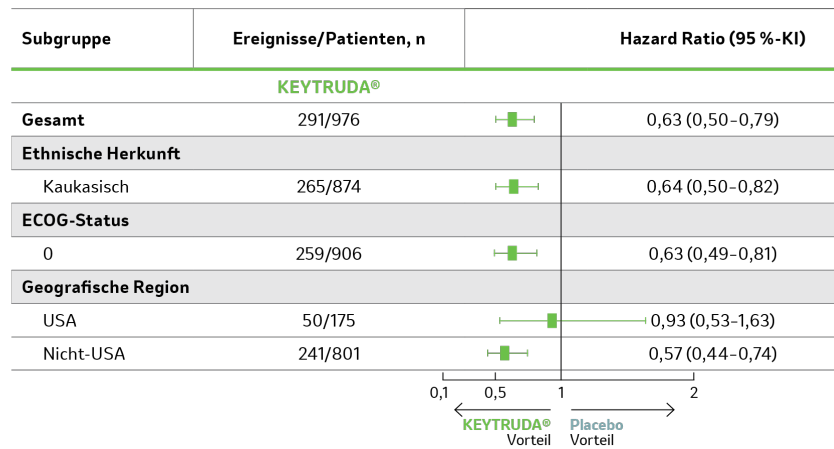
Rezidivfreies Überleben (RFS^a) in präspezifizierten Subgruppen¹

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0-51,4)** | vierte Interimsanalyse (IA4) | explorative Analyse



Tab. modifiziert von MSD nach 1

Die Studie KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bei den individuellen Subgruppen zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse dieser explorativen Analysen mit Blick auf die geringe Anzahl der Patienten und eine mögliche Unausgewogenheit der Patientencharakteristika bei Studienbeginn mit Vorsicht interpretiert werden.



* 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. | ** Datenschnitt: 4. Januar 2023 | a RFS wurde definiert als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional oder Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024 Mar 7; JCO2302355.



Rezidivmuster¹



unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 27,4 (IQR: 23,2-31,7) bzw. 27,3 Monate (IQR: 23,1-31,7)** | dritte Interimsanalyse (IA3) | explorative Analyse

Ereignis	KEYTRUDA [®] n = 487 n (%)	Placebo n = 489 n (%)
Patienten mit Rezidiv	95 (19,5)	139 (28,4)
lokales/regionales/ lokoregionäres Rezidiv ^a	46 (9,4)	56 (11,4)
Fernmetastasen ^b	45 (9,2)	77 (15,7)
Tod	4 (0,8)	6 (1,2)

Tab. modifiziert von MSD nach 1

Die Studie KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bei den individuellen Subgruppen zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse dieser explorativen Analysen mit Blick auf die geringe Anzahl der Patienten und eine mögliche Unaugewogenheit der Patientencharakteristika bei Studienbeginn mit Vorsicht interpretiert werden.

* 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. I** Datenschnitt: 4. Januar 2022 I a Umfasst Rezidive in unmittelbarer Nähe des Primärtumors (lokal), regionale Lymphknoten (regional) oder beide Formen in unmittelbarer Nähe des Primärtumors und regionalen Lymphknotenbefall ohne Ausbreitung über die regionalen Lymphknoten hinaus (lokoregionär). I b Umfasst Fernmetastasen, die innerhalb von 30 Tagen nach lokalen/regionalen/lokoregionären Rezidiven diagnostiziert wurden | 1 Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1378-1388.



Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) - IA5, sekundärer Endpunkt

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 52,8 Monate
(Spanne: 39,4-64,8)* | explorative Analyse¹



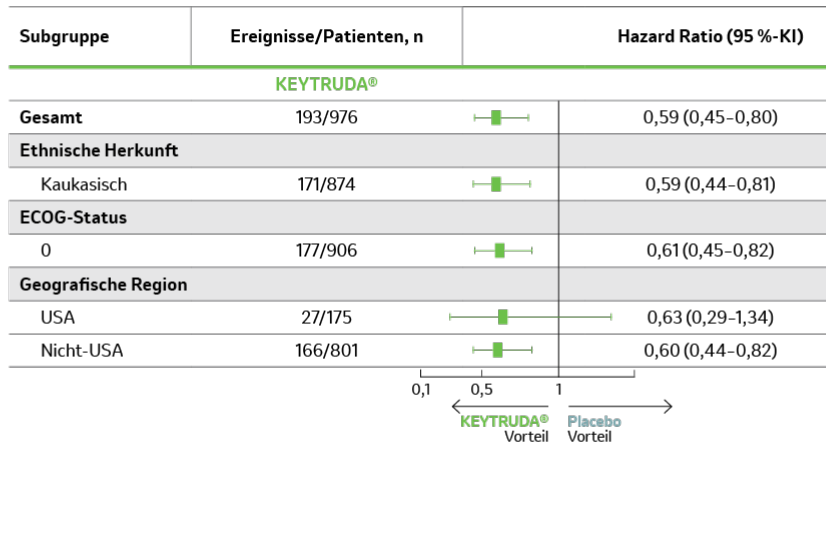
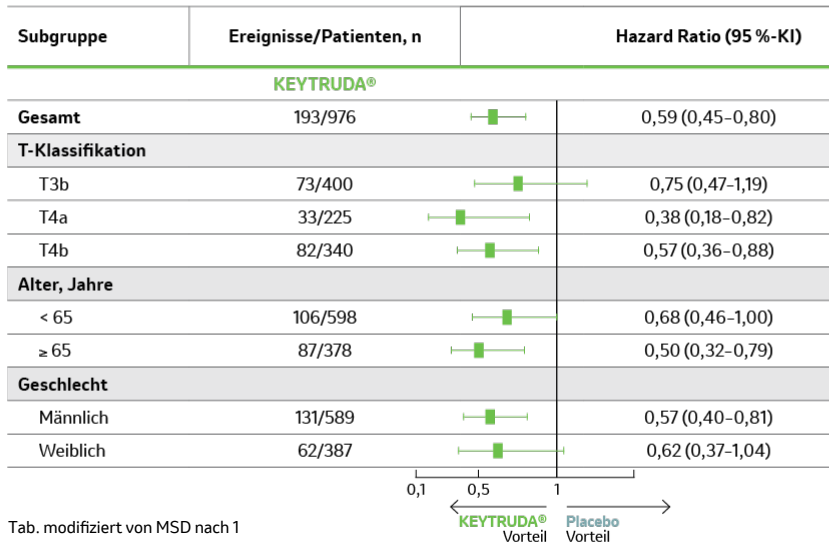
Abb. modifiziert von MSD nach 1

* Datenschnitt: 16. Februar 2024 | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO.



Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS^a, sekundärer Endpunkt) in präspezifizierten Subgruppen¹

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0-51,4)** | vierte Interimsanalyse (IA4) | explorative Analyse



Die Studie KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bei den individuellen Subgruppen zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse dieser explorativen Analysen mit Blick auf die geringe Anzahl der Patienten und eine mögliche Unausgewogenheit der Patientencharakteristika bei Studienbeginn mit Vorsicht interpretiert werden.

* 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. | ** Die Nachbeobachtungszeit war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Datenschnitt am 4. Januar 2023. I a DMFS war definiert als Zeit von Randomisierung bis zur Diagnose einer Fernmetastase. Fernmetastasen sind auf die Krebserkrankung zurückzuführen, die sich über den ursprünglichen Primärtumor über das lokale Gewebe und die lokalen Lymphknoten hinaus auf entfernte Organe und Lymphknoten ausgebreitet hat. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024 Mar 7;JCO2302355.



Fernmetastasierungsmuster (IA3)¹

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 27,4 Monate (IQR: 23,2–31,7) unter KEYTRUDA[®] und 27,3 Monate (IQR: 23,1–31,7) unter Placebo* | explorative Analyse¹

DMFS-Status, n (%)	KEYTRUDA [®] n = 487	Placebo n = 489
alle Fernmetastasen	63 (12,9)	95 (19,4)
als erstes Rezidiv	45 (9,2)	79 (16,2) ^a
nach einem lokoregionären Rezidiv	18 (3,7)	16 (3,3)

Tab. modifiziert von MSD nach 1

* Datenschnitt: 4. Januar 2022 | ^a Bei 2 Patienten lag bei der Untersuchung Stadium IV vor. | 1 Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1378-1388.



Lokalisation der ersten Fernmetastasierung (IA3) ^{*,a,b,1}

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 27,4 Monate (IQR: 23,2-31,7) unter KEYTRUDA[®] und 27,3 Monate (IQR: 23,1-31,7) unter Placebo^{**} | explorative Analyse¹

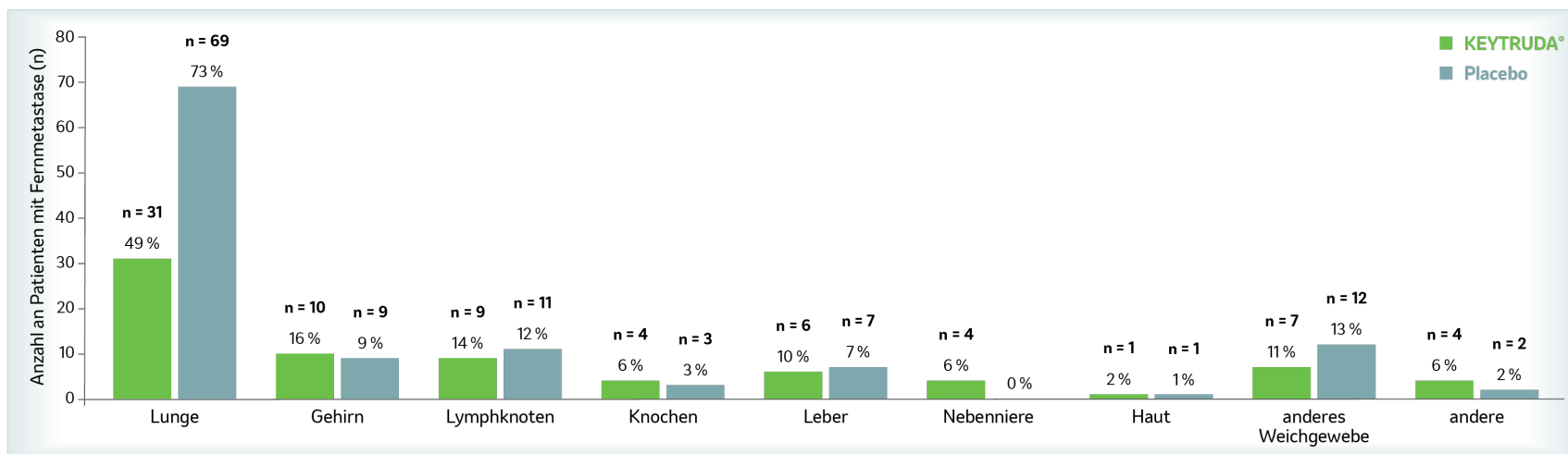


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Die KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in Fernmetastasierungsmustern zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und keine Rückschlüsse gezogen werden.

* Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Patienten, die eine Fernmetastase erlitten haben. Unter KEYTRUDA[®] erlitten insgesamt 63 Patienten Fernmetastasen versus 95 Patienten unter Placebo. |

** Datenschnitt: 4. Januar 2022 | **a** Bei 2 Patienten lag bei der Untersuchung Stadium IV vor. | **b** Patienten können Fernmetastasen an mehreren Stellen haben. | ¹ Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1378-1388.



Entwicklung der Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) für RFS* - Interimsanalyse IA4

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate
(Spanne: 26,0-51,4)** | explorative Analyse^{1,2}

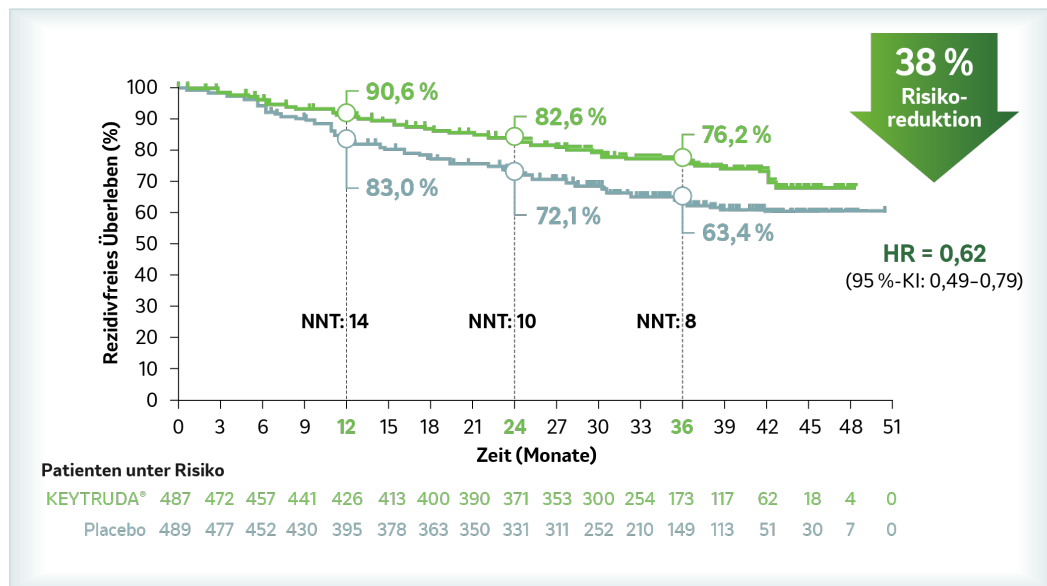


Abb. modifiziert von MSD nach 1 und 2

* RFS wurde definiert als Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens des ersten Rezidivs (lokal, regional oder Fernmetastasenbildung) oder Zeitpunkt des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. | ** Datenschnitt: 4. Januar 2023 | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024;42(14):1619-1624. | 2 Unveröffentlichte Daten bei MSD.



Anzahl der notwendigen Behandlungen nach RMST für RFS - Interimsanalyse 5 (IA5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 52,8 Monate (Spanne: 39,4-64,8)* | explorative Analyse¹

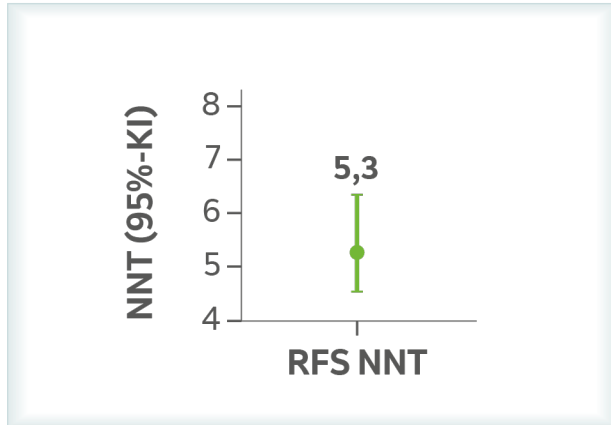


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Berechnung der NNT basierend auf RMST**

$$NNT_{RMST}(t) = \frac{1}{(RMST_p(t)/RMST_c(t)) - 1}$$

$RMST_p(t)$ = Gesamtfläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis 60 Monate im KEYTRUDA®-Arm

$RMST_c(t)$ = Gesamtfläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis 60 Monate im Placebo-Arm

Die NNT-Werte für RFS waren niedriger als die zuvor veröffentlichten Werte 5,3 (RMST bis zu 60 Monate) vs. 12,5 (nach 24 Monaten, Methode nicht angegeben)

* Datenschnitt: 16. Februar 2024 | ** RMST = Restricted Mean Survival Time (eingeschränkte mittlere Überlebenszeit). NNT berechnet die Anzahl zusätzlicher Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem weiteren Patienten ein positives Ergebnis zu erzielen oder ein schädliches Ereignis zu verhindern. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO.



Entwicklung der Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) für DMFS - Interimsanalyse IA4

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)* | sekundärer Endpunkt | explorative Analyse^{1,2}

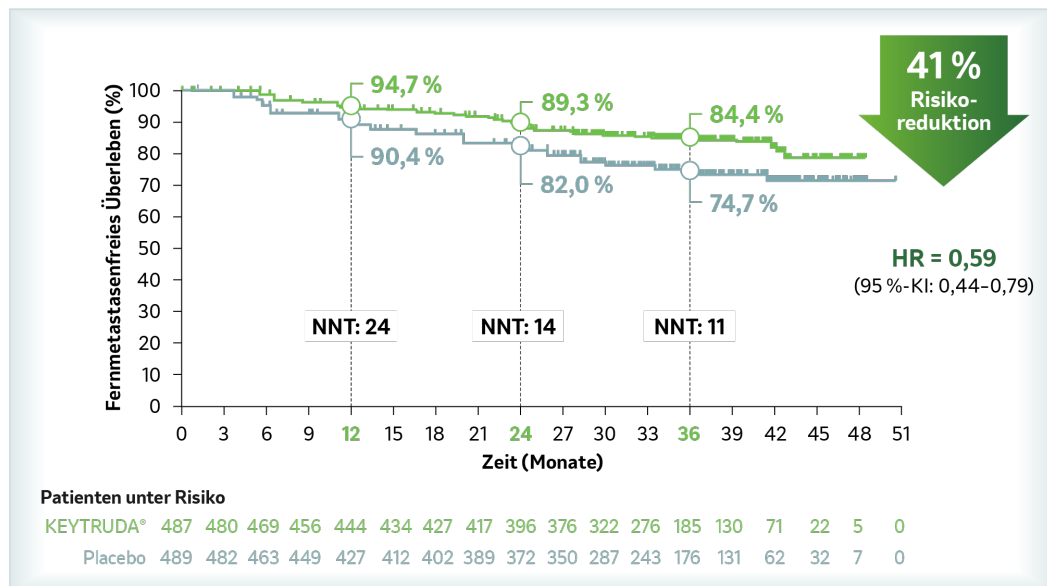


Abb. modifiziert von MSD nach 1 und 2

* Datenschnitt: 4. Januar 2023 | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024;42(14):1619-1624. | 2 Unveröffentlichte Daten bei MSD.



Anzahl der notwendigen Behandlungen nach RMST für DMFS - Interimsanalyse 5 (IA5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **ITT-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 52,8 Monate
(Spanne: 39,4-64,8)* | explorative Analyse¹

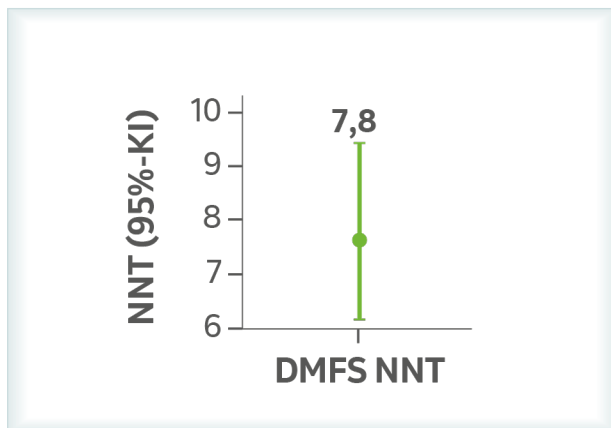


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Berechnung der NNT basierend auf RMST**

$$NNT_{RMST}(t) = \frac{1}{(RMST_p(t)/RMST_c(t)) - 1}$$

$RMST_p(t)$ = Gesamtfläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis 60 Monate im KEYTRUDA®-Arm

$RMST_c(t)$ = Gesamtfläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis 60 Monate im Placebo-Arm

Die NNT-Werte für DMFS waren niedriger als die zuvor veröffentlichten Werte: 7,8 (RMST bis zu 60 Monate) vs. 16,7 (nach 24 Monaten, Methode nicht angegeben)

* Datenschnitt: 16. Februar 2024 | ** RMST = Restricted Mean Survival Time (eingeschränkte mittlere Überlebenszeit). NNT berechnet die Anzahl zusätzlicher Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem weiteren Patienten ein positives Ergebnis zu erzielen oder ein schädliches Ereignis zu verhindern. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO.



Sicherheitsprofil¹ (1/4)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo | **As-treated-Population** | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (IQR: 16,7–25,3) unter KEYTRUDA[®] und 20,9 Monate (IQR: 16,6–25,3) unter Placebo^{*,1}

Patienten, n (%)	KEYTRUDA [®] n = 483		Placebo n = 486	
	Betroffene Patienten	Betroffene Patienten mit Hormonsubstitutions-therapie	Betroffene Patienten	Betroffene Patienten mit Hormonsubstitutions-therapie
Hypothyreose	83 (17,2)	73 (87,9)	17 (3,5)	5 (29,4)
Thyreoiditis	8 (1,7)	7 (87,5)	2 (< 1)	1 (50)
Hypophysitis	12 (2,5)	12 (100)	0	0
Nebenniereninsuffizienz	12 (2,5)	11 (91,6)	0	0
Typ-1-Diabetes mellitus	2 (< 1)	2 (100)	0	0

Tab. modifiziert von MSD nach 1

DE-00C-00620

* Datenschnitt: 21. Juni 2021 | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10336):1718-1729.



Sicherheitsprofil¹ (2/4)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | **As-treated-Population^a** | mediane Nachbeobachtungszeit 27,4 (IQR: 23,2–31,7) bzw. 27,3 Monate (IQR: 23,1–31,7)** | dritte Interimsanalyse (IA3)¹

Unerwünschte Ereignisse (UE) und Nebenwirkungen (NW), n (%) ^b	KEYTRUDA ^a n = 483			Placebo n = 486		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Nebenwirkungen (alle Grade)	400 (83)			309 (64)		
Grad 3–4	83 (17)			24 (5)		
Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben	77 (16)			12 (3)		
NW, die zum Tod geführt haben	0			0		
UE jeglicher Ursache (alle Grade)	462 (96)			445 (92)		
UE jeglicher Ursache ≥ 10 %, n (%)	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Fatigue	140 (29)	2 (< 1)	0	125 (26)	1 (< 1)	0
Diarrhö	128 (27)	8 (2)	0	99 (20)	1 (< 1)	0
Pruritus	131 (27)	3 (1)	0	63 (13)	0	0
Arthralgie	113 (23)	2 (< 1)	0	82 (17)	2 (< 1)	0
Hautausschlag	84 (17)	7 (1)	0	40 (8)	2 (< 1)	0

Tab. modifiziert von MSD nach 1

Unerwünschte Ereignisse (UE) und Nebenwirkungen (NW), n (%) ^b	KEYTRUDA ^a n = 483			Placebo n = 486		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
UE jeglicher Ursache ≥ 10 %, n (%)	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Kopfschmerzen	83 (17)	0	0	55 (11)	0	0
Hypothyreose	82 (17)	0	0	17 (3)	0	0
Übelkeit	67 (14)	0	0	56 (12)	0	0
Husten	61 (13)	0	0	57 (12)	0	0
ALT erhöht	52 (11)	5 (1)	0	28 (6)	1 (< 1)	0
Asthenie	54 (11)	1 (< 1)	0	52 (11)	0	0
Hyperthyreose	49 (10)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0
Myalgie	48 (10)	2 (< 1)	0	28 (6)	0	0

* 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. | ** Die Nachbeobachtungszeit war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Datenschnitt am 4. Januar 2022. | a Die As-treated-Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | b Inzidenz war vergleichbar mit den beobachteten UEs in IA2 (Datenschnitt: 21. Juni 2021). | 1 Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(11): 1378–88.



Sicherheitsprofil¹ (3/4)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | **As-treated-Population^a** | mediane Nachbeobachtungszeit 27,4 (IQR: 23,2–31,7) bzw. 27,3 Monate (IQR: 23,1–31,7)** | dritte Interimsanalyse (IA3)¹

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%) ^b	KEYTRUDA ^a n = 483			Placebo n = 486		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Alle	131 (27)	48 (10)	3 (1)	39 (8)	6 (1)	0
Hypothyreose	83 (17)	0	0	18 (4)	0	0
Hyperthyreose	49 (10)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0
Colitis	11 (2)	8 (2)	0	5 (1)	0	0
Nebenniereninsuffizienz	8 (2)	5 (1)	0	0	0	0
Schwere Hautreaktionen	1 (< 1)	14 (3)	0	0	3 (1)	0
Hypophysitis	9 (2)	3 (1)	0	0	0	0
Pneumonitis	11 (2)	1 (< 1)	0	4 (1)	0	0
Hepatitis	2 (< 1)	9 (2)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	0
Nephritis	4 (1)	3 (1)	0	0	0	0

Tab. modifiziert von MSD nach 1

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%) ^b	KEYTRUDA ^a n = 483			Placebo n = 486		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Thyreoiditis	8 (2)	0	0	2 (< 1)	0	0
Sarkoidose	5 (1)	0	0	0	0	0
Myositis	3 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Infusionsbedingte Reaktionen	3 (1)	0	0	7 (1)	0	0
Uveitis	1 (< 1)	0	0	0	0	0
Typ-1-Diabetes mellitus	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
Pankreatitis	0	2 (< 1)	0	0	0	0
Myasthenie	0	2 (< 1)	0	0	0	0
Myelitis	0	1 (< 1)	0	0	0	0
Myokarditis	0	0	0	0	1 (< 1)	0

* 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. | ** Die Nachbeobachtungszeit war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Datenschnitt am 4. Januar 2022. | **a** Die As-treated-Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | **b** Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (immunvermittelte Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen) basieren auf einer Liste, die vom Sponsor spezifiziert wurde, ungeachtet, ob sie vom Prüfarzt einem Studienarm zugeordnet wurden. Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden gemeldet. Es zählte für den individuellen Patienten nur der höchste Grad eines unerwünschten Ereignisses, der gemeldet wurde. | 1 Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(11): 1378–88.



Sicherheitsprofil¹ (4/4)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | **As-treated-Population^a** | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4) ** | vierte Interimsanalyse (IA4) | explorative Analyse¹

Nebenwirkungen, n (%)	KEYTRUDA [®] n = 483	Placebo n = 486
alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen	399 (82,6)	309 (63,6)
Grad 3 oder 4	83 (17,2)	25 (5,1)
Führte zum Therapieabbruch	77 (15,9)	13 (2,5)
Führte zum Tod	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte UE und Infusionsreaktionen	183 (37,9)	46 (9,5)
Grad 3 oder 4	53 (11,0)	6 (1,2)

Tab. modifiziert von MSD nach 1

* 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. | ** Die Nachbeobachtungszeit war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Datenschnitt am 4. Januar 2023 | ^a Die As-treated-Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. | 1 Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024 Mar 7;JCO2302355.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)¹ (1/5)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (Spanne: 8,0-33,0)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | präspezifizierte explorative Analyse auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

LSM-Änderung[#] auf den EORTC QLQ-C30 GHS/QoL- und Funktionsskalen unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline

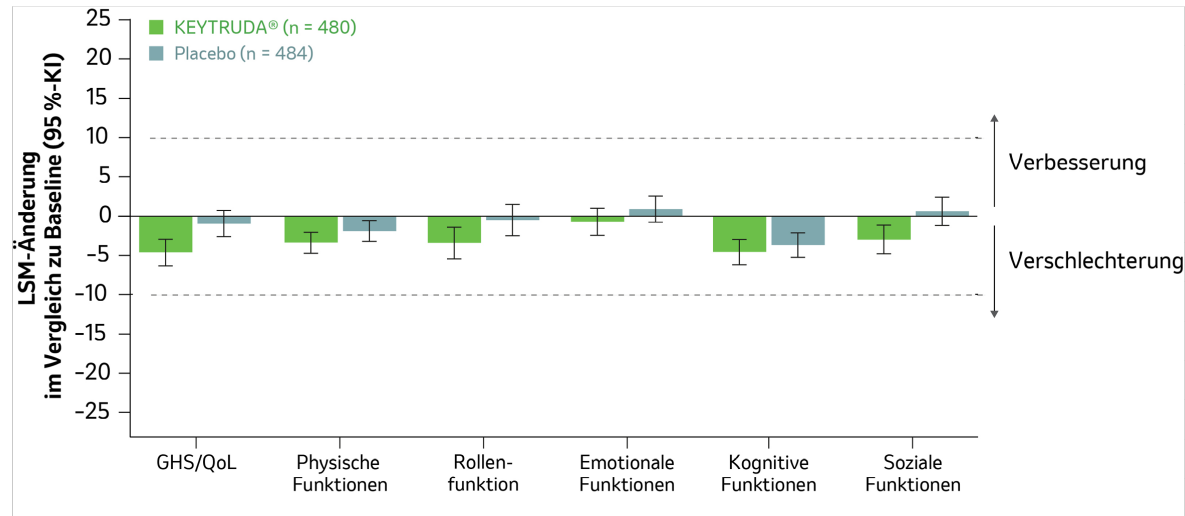


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Die HRQoL-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens einmal die HRQoL bewertet wurde.

Die horizontalen Linien zeigen einen klinisch relevanten Unterschied an (≥ 10 Punkte Unterschied zu Baseline).

Die Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L) wurden elektronisch ausgefüllt zu Baseline, im ersten Jahr zu den Zyklen 5, 9, 13 und 17, im zweiten Jahr alle 12 Wochen und im dritten Jahr alle 6 Monate.

* 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. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | [#] LSM = Methode kleinster Quadrate (least squares mean). Die LSM-Änderung von Baseline bis zu einem Postbaseline-Zeitpunkt in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, körperlichen und Rollenfunktions-Scores und EQ-5D-5L VAS-Score wurde unter Verwendung eines eingeschränkten Längsschnitt-Datenanalysemodells bewertet, mit den Patient-Reported Outcomes (PROs) als Antwortvariable und dem Zusammenhang von Behandlung und Zeit sowie dem T-Stadium zu Baseline als Kovariaten. | 1 Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)¹ (2/5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (Spanne: 8,0-33,0)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | präspezifizierte explorative Analyse auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

LSM-Änderung[#] auf den EORTC QLQ-C30 Symptom- und einzelnen Punkteskalen unter KEYTRUDA® vs. Placebo zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline

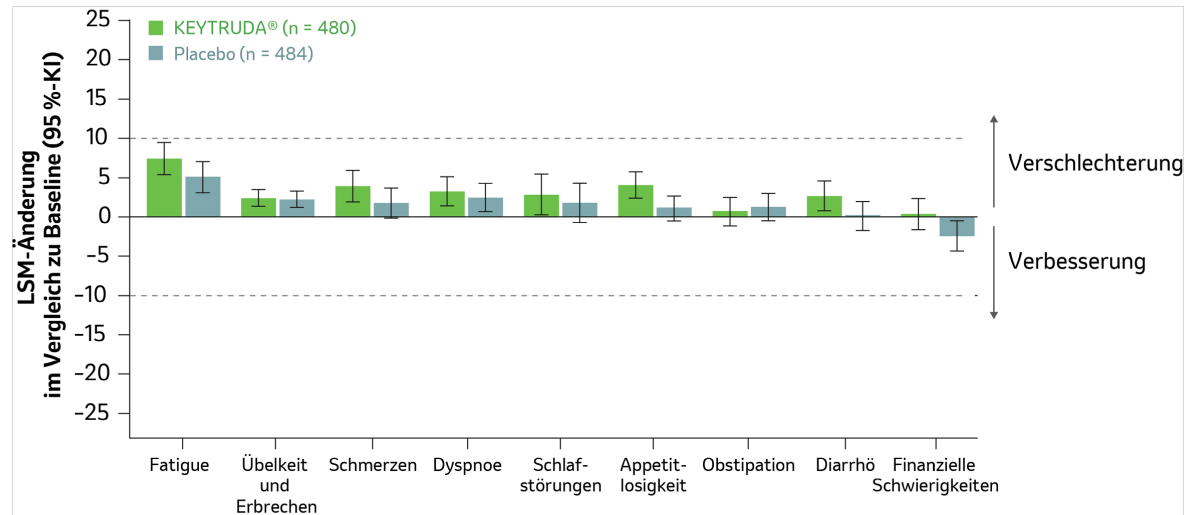


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Die horizontalen Linien zeigen einen klinisch relevanten Unterschied an (≥ 10 Punkte Unterschied zu Baseline).

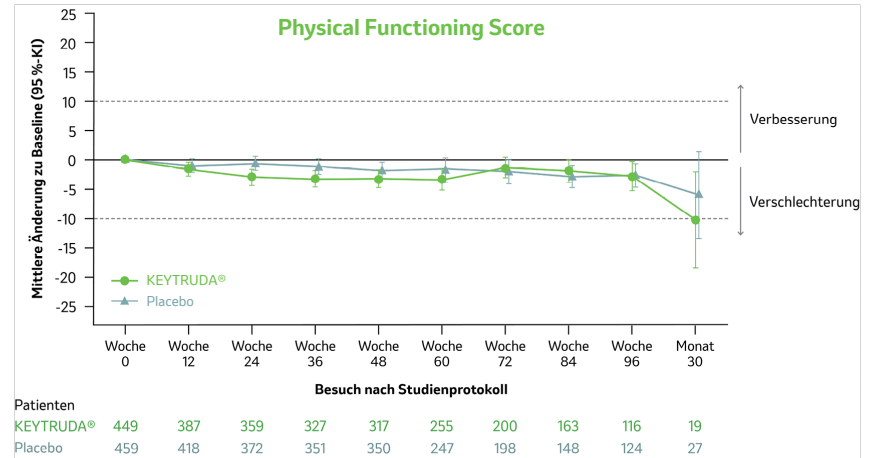
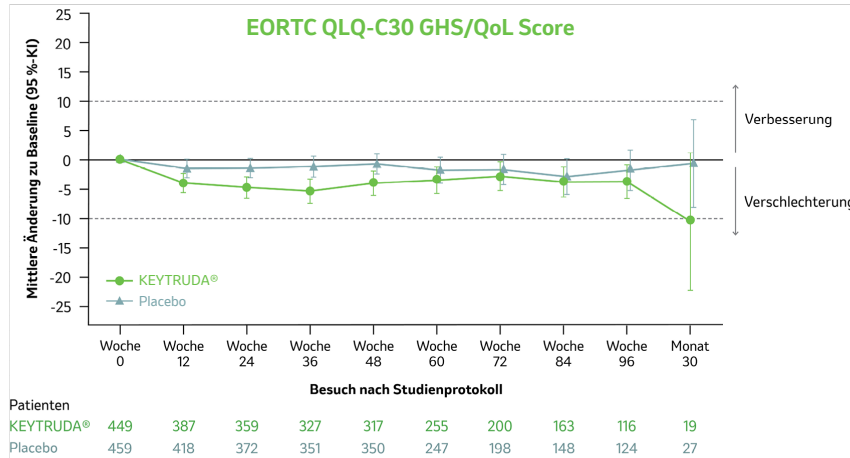
* KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | # LSM = Methode kleinster Quadrate (least squares mean). Die LSM-Änderung von Baseline bis zu einem Postbaseline-Zeitpunkt in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, körperlichen und Rollenfunktions-Scores und EQ-5D-5L VAS-Score wurde unter Verwendung eines eingeschränkten Längsschnitt-Datenanalysemodells bewertet, mit den Patient-Reported Outcomes (PROs) als Antwortvariable und dem Zusammenhang von Behandlung und Zeit sowie dem T-Stadium zu Baseline als Kovariaten. | 1 Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)¹ (3/5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (Spanne: 8,0-33,0)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | präspezifizierte explorative Analyse auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Empirische mittlere Veränderung nach 30 Monaten gegenüber Baseline unter KEYTRUDA® vs. Placebo



Die horizontalen Linien zeigen einen klinisch relevanten Unterschied an (≥ 10 Punkte Unterschied zu Baseline).

Abb. modifiziert von MSD nach 1

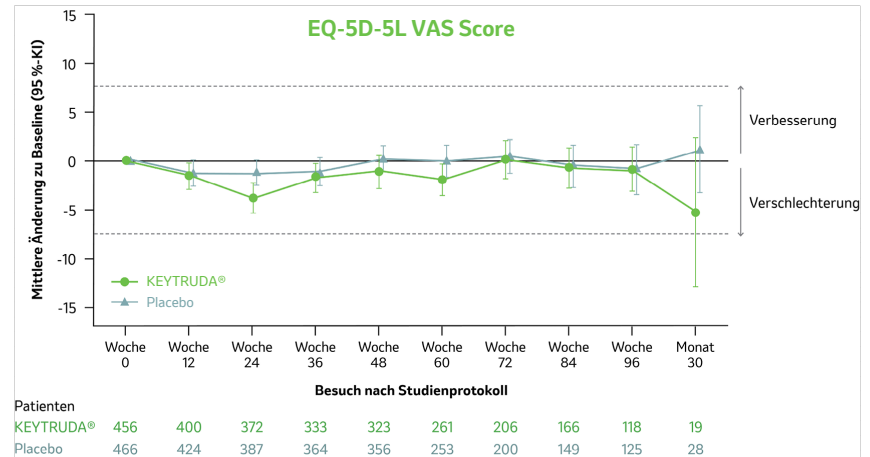
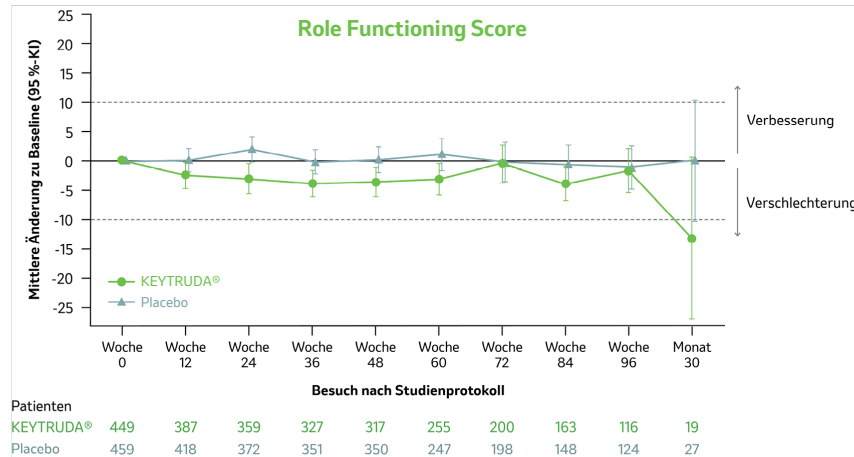
* KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | 1 Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)¹ (4/5)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (Spanne: 8,0-33,0)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | präspezifizierte explorative Analyse auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Empirische mittlere Veränderung nach 30 Monaten gegenüber Baseline unter KEYTRUDA® vs. Placebo



Die horizontalen Linien zeigen einen klinisch relevanten Unterschied an (≥ 10 Punkte Unterschied zu Baseline bei Rollenfunktion, ≥ 7 Punkte Unterschied zu Baseline bei EQ-5D-5L VAS).

Abb. modifiziert von MSD nach 1

* 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. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | 1 Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)¹ (5/5)

unter KEYTRUDA[®] vs. Placebo* | mediane Nachbeobachtungszeit 20,9 Monate (Spanne: 8,0-33,0)** | zweite Interimsanalyse (IA2) | präspezifizierte explorative Analyse auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

- Die HRQoL blieb unter der adjuvanten Behandlung mit KEYTRUDA[®] stabil, ohne dass die HRQoL-Scores in beiden Behandlungsarmen klinisch bedeutsam abnahmen.
- Die Ergebnisse zur Lebensqualität der KEYNOTE-716 unterstützen die Anwendung von KEYTRUDA[®] als adjuvante Therapie des resezierten Melanoms im Stadium IIB und IIC.

* 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. | ** Datenschnitt: 21. Juni 2021 | 1 Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (1/6)¹



Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® in klinischen Studien

- KEYTRUDA® 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 KEYTRUDA® ab.
- Die Sicherheit von **KEYTRUDA® als Monotherapie** wurde bei 7 631 Patienten mit verschiedenen Tumorarten und über vier Dosierungen (2 mg/kg KG alle 3 Wochen, 200 mg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 2 oder 3 Wochen)* in klinischen Studien untersucht.
- In dieser Patientenpopulation betrug die mediane Beobachtungszeit 8,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 39 Monate) und die häufigsten Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® waren Ermüdung/Fatigue (31 %), Diarrhö (22 %) und Übelkeit (20 %).
- Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen unter Monotherapie entsprach Schweregrad 1 oder 2.
- Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.
- Unter **KEYTRUDA® als Monotherapie im adjuvanten Setting** betrug die Inzidenz immunvermittelter Nebenwirkungen 37 % jeglichen Schweregrades, davon 9 % Grad 3-5, und im metastasierten Setting 25 % jeglichen Schweregrades, davon 6 % Grad 3-5. Unter adjuvanter Behandlung wurden keine neuen immunvermittelten Nebenwirkungen identifiziert.
- Die Sicherheit von **KEYTRUDA®** in einer Dosierung von 200 mg, 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG alle 3 Wochen* **in Kombination mit Chemotherapie oder Radiochemotherapie** wurde im Rahmen klinischer Studien bei 6 334 Patienten mit verschiedenen Tumorarten untersucht.
- Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (52 %), Anämie (51 %), Ermüdung/Fatigue (36 %), Diarrhö (35 %), Obstipation (32 %), Erbrechen (28 %), Verringerung der Anzahl der Neutrophilen (27 %) und verminderter Appetit (27 %).

* 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. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL oder Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. | 1 Fachinformation KEYTRUDA®. Stand April 2025.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (2/6)¹



Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® in klinischen Studien

- Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Schweregrad 3-5 betrug bei Patienten mit NSCLC 69 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 61 % unter alleiniger Chemotherapie, bei Patienten mit HNSCC 85 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 84 % unter Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab, bei Patienten mit Ösophaguskarzinom 86 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 83 % unter alleiniger Chemotherapie, bei Patienten mit TNBC 80 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 77 % unter alleiniger Chemotherapie, bei Patienten mit Zervixkarzinom 77 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie (Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit CRT) und 71 % unter Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab oder unter alleiniger CRT, bei Patienten mit Magenkarzinom 74 % unter KEYTRUDA® Kombinationstherapie (Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab) und 68 % unter Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab, bei Patienten mit biliärem Karzinom 85 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 84 % unter alleiniger Chemotherapie, bei Patienten mit Endometriumkarzinom 59 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 46 % unter alleiniger Chemotherapie und bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom 44 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 30 % unter alleiniger Chemotherapie.
- Die Sicherheit von **KEYTRUDA® in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib** bei fortgeschrittenem RCC sowie in Kombination mit Lenvatinib bei fortgeschrittenem EC wurde bei insgesamt 1 456 Patienten mit fortgeschrittenem RCC oder fortgeschrittenem EC, die in klinischen Studien 200 mg KEYTRUDA® alle 3 Wochen* mit – wie jeweils angemessen – entweder Axitinib 5 mg zweimal/Tag oder Lenvatinib 20 mg einmal/Tag erhielten, untersucht.
- Bei diesen Patientengruppen waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (58 %), Hypertonie (54 %), Hypothyreose (46 %), Ermüdung/Fatigue (41 %), verminderter Appetit (40 %), Übelkeit (40 %), Arthralgie (30 %), Erbrechen (28 %), Gewichtsverlust (28 %), Dysphonie (28 %), Abdominalschmerzen (28 %), Proteinurie (27 %), palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (26 %), Ausschlag (26 %), Stomatitis (25 %), Obstipation (25 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (23 %), Kopfschmerzen (23 %) und Husten (21 %).
- Nebenwirkungen mit Schweregrad 3–5 traten bei 80 % der Patienten mit RCC unter KEYTRUDA® in Kombination mit entweder Axitinib oder Lenvatinib und bei 71 % der Patienten unter Sunitinib-Monotherapie auf.
- Bei Patienten mit EC traten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3–5 bei 89 % unter KEYTRUDA® in Kombination mit Lenvatinib und bei 73 % unter alleiniger Chemotherapie auf.
- Eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie oder anderen antitumoralen Arzneimitteln im Rahmen der klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung berichtet wurden, finden Sie in der Fachinformation, Tabelle 2.

* 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. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL oder Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. | 1 Fachinformation KEYTRUDA®. Stand April 2025.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (3/6)¹



Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® in klinischen Studien

- Die Sicherheit von **KEYTRUDA® in Kombination mit Enfortumab vedotin** wurde bei 564 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom untersucht. Die Patienten erhielten 200 mg KEYTRUDA® an Tag 1 und 1,25 mg/kg Enfortumab vedotin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus.
- Insgesamt wurde unter KEYTRUDA® in Kombination mit Enfortumab vedotin eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen als unter KEYTRUDA® Monotherapie beobachtet, was den Beitrag von Enfortumab vedotin und die längere Behandlungsdauer der Kombinationstherapie widerspiegelt.
- Die Nebenwirkungen ähnelten im Allgemeinen denen bei Patienten, die KEYTRUDA® oder Enfortumab vedotin als Monotherapie erhielten.
- Die Häufigkeit von makulopapulösem Ausschlag betrug 36 % jeglichen Schweregrades (davon 10 % Grad 3–4) und war somit höher als unter KEYTRUDA® Monotherapie.
- Im Allgemeinen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren höher als bei Patienten < 65 Jahren. Dies galt insbesondere für schwerwiegende Nebenwirkungen (56,3 % bzw. 35,3 %) und Nebenwirkungen von \geq Grad 3 (80,3 % bzw. 64,2 %). Dies ähnelte den Beobachtungen bei der Vergleichschemotherapie.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (4/6)¹



Immunvermittelte Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® in klinischen Studien

Immunvermittelte Nebenwirkungen	KEYTRUDA® 2 mg/kg KG Q3W, 200 mg Q3W, 10 mg/kg KG Q2W oder Q3W*				
	Alle Grade %	Grad 2 %	Grad 3 %	Grad 4 %	Grad 5 %
Pneumonitis	4,2	1,9	1,1	0,2	0,1
Kolitis	2,1	0,6	1,1	0,1	-
Hepatitis	1,0	0,2	0,7	0,1	-
Nephritis					
unter KEYTRUDA® Monotherapie	0,5	0,1	0,2	< 0,1	-
unter KEYTRUDA® + Platin + Pemetrexed ^a	1,4	-	0,8	0,4	-
Nebenniereninsuffizienz	1,0	0,4	0,4	0,1	-
Hypophysitis	0,7	0,3	0,3	< 0,1	-
Hyperthyreose	5,2	1,4	0,1	-	-
Hypothyreose	12,3	9,0	0,1	-	-
Schwere Hautreaktionen	1,7	0,1	1,3	< 0,1	< 0,1

- Daten über die immunvermittelten Nebenwirkungen in der Tabelle stammen von Patienten aller vier Dosierungsarme von KEYTRUDA® (2 mg/kg KG alle 3 Wochen, 10 mg/kg KG alle 2 oder 3 Wochen oder 200 mg alle 3 Wochen)* in klinischen Studien (s. Fachinformation, Abschnitt 5.1).

* 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. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL oder Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. | ^a Bei nicht-plattenepithelealem NSCLC (n = 488) | 1 Fachinformation KEYTRUDA®. Stand April 2025.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (5/6)¹



Immunvermittelte Nebenwirkungen unter KEYTRUDA®

- Folgende weitere klinisch relevante, immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis, Hypoparathyreoidismus und Perikarditis.
- Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter KEYTRUDA® auf.
- Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit KEYTRUDA® auftraten, waren reversibel und durch Unterbrechung der Therapie mit KEYTRUDA®, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar.
- Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis KEYTRUDA® auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.
- Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden.
- Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von KEYTRUDA® unterbrochen 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.



Sicherheitsprofil – über alle Indikationen (6/6)¹



Immunvermittelte Nebenwirkungen unter KEYTRUDA®

- Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 1 der KEYTRUDA® Fachinformation nicht anders festgelegt.
- Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter KEYTRUDA® berichtet. Bei Verdacht von SJS oder TEN sollte die Gabe von KEYTRUDA® unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte KEYTRUDA® dauerhaft abgesetzt werden.
- Die Behandlung mit KEYTRUDA® kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit KEYTRUDA® gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.
- Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit KEYTRUDA® einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease, VOD) beobachtet.
- Bei Patienten mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit KEYTRUDA® akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang, berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit KEYTRUDA® haben.
- Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter KEYTRUDA® berichtet.

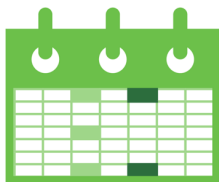
Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Ausführliche Informationen zu KEYTRUDA®, zum Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie finden Sie in der Fachinformation.



Dosierung von KEYTRUDA® (1/4)¹



Allgemeine Dosierung



Dosierung von KEYTRUDA® bei Erwachsenen:

alle **3 Wochen** (200 mg) oder
alle **6 Wochen** (400 mg)



Anwendung als intravenöse Infusion

über



**30
Minuten**

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Ausführliche Informationen zu KEYTRUDA®, zum Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie finden Sie in der Fachinformation.

- Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL oder Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.
- KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.
- Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.
- Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.
- Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit Enfortumab vedotin sollte KEYTRUDA® nach Enfortumab vedotin gegeben werden, sofern die Gabe am selben Tag erfolgt.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.

DE-00C-00620



Dosierung von KEYTRUDA® (2/4)



Dosierungsintervall bei Erwachsenen im Vergleich zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren^{1,2}

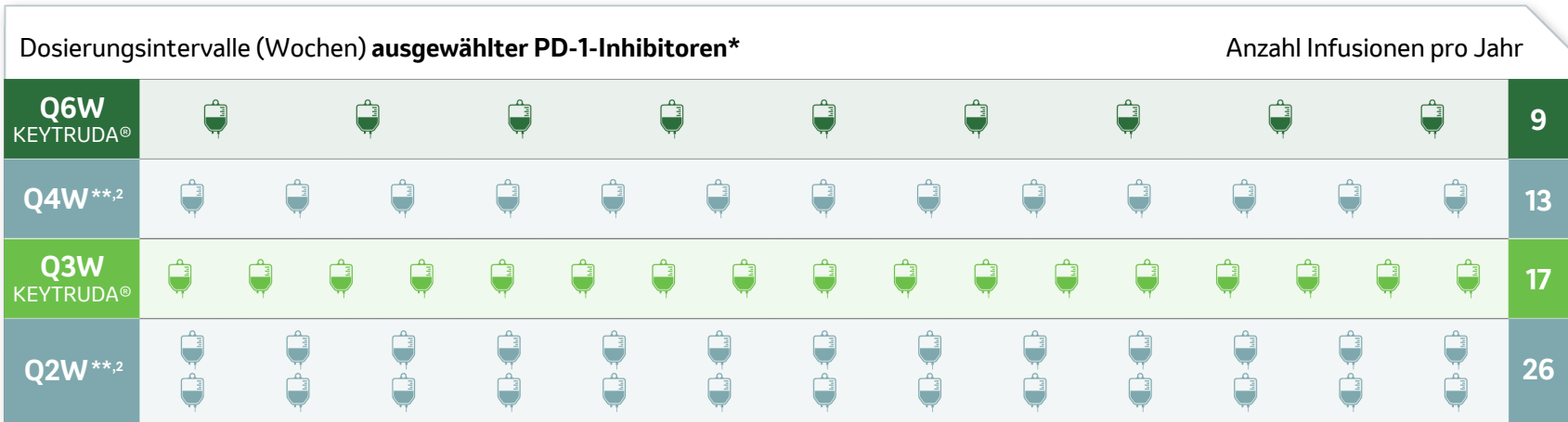


Abb. erstellt von MSD nach 1 und 2

5%

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

* Beispielfhaft, bei einer Therapie über 12 Monate | ** z. B. Nivolumab² | *** für die Anwendung von KEYTRUDA® in der Monotherapie | 1 Fachinformation KEYTRUDA®. Stand April 2025. | 2 Fachinformation OPDIVO®. Stand Mai 2025.



Dosierung von KEYTRUDA® (3/4)¹



Weitere Informationen

- Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden.
- Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet.
- Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.
- Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms, des NSCLC oder des RCC sollte KEYTRUDA® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.
- Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie mit 4 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 13 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA® Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.
- Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des TNBC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie mit 8 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 4 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 9 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 5 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA® Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.



Dosierung von KEYTRUDA® (4/4)¹



Weitere Informationen

- Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms: Patienten sollten gleichzeitig mit KEYTRUDA® und Radiochemotherapie behandelt werden, gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie. KEYTRUDA® kann entweder mit Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten gegeben werden.
- Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 1 der Fachinformation beschrieben.
- Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter KEYTRUDA® berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und KEYTRUDA® dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können KEYTRUDA® unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.
- Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.
- Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des mittels eines validierten Tests bestätigten MSI-H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit KEYTRUDA® und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von KEYTRUDA® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80.

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Ausführliche Informationen zu KEYTRUDA®, zum Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie finden Sie in der Fachinformation.



KEYTRUDA® Wirkmechanismus

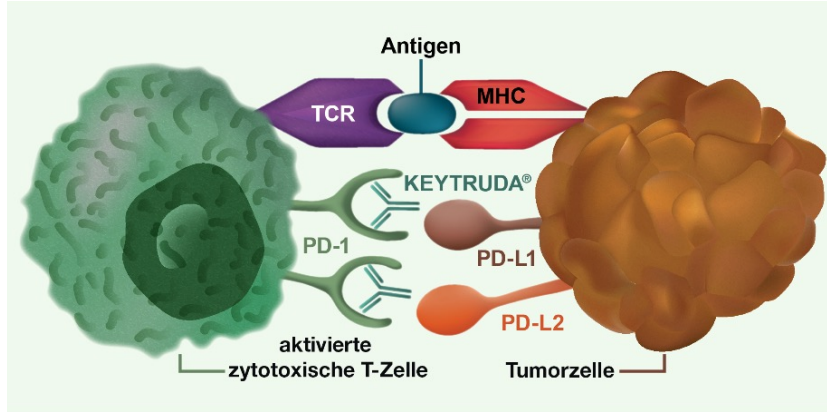


Abb. modifiziert von MSD nach 1

- KEYTRUDA® ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert.¹
- Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist.¹
- 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.¹
- Diese verstärkte Immunreaktion kann auch normale, gesunde Zellen betreffen.²



Referenzen

- Luke JJ et al. Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716. Oral Presentation ESMO 2024. Oral Mini Session 1078MO.
- Luke JJ et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. J Clin Oncol. 2024 Mar 7:JCO2302355.
- Gershenwald JE et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67(6): 472-492.
- Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2022; 399(10336): 1718-29.
- Long GV et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(11): 1378-88.
- Katthak M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. Eur J Cancer 2022; 176: 207-217.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64.

Fachinformation KEYTRUDA®, Stand April 2025.



Abkürzungen

AJCC = American Joint Committee on Cancer

DMFS = fernmetastasenfreies Überleben
(distant metastasis-free survival)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group
Performance Status

EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and
Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

EQ-5D-5L = European Quality of Life, 5 Dimensionen, 5
Ebenen

HR = Hazard Ratio

HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität
(health-related quality of life)

IA1 = erste Interimsanalyse

IA2 = zweite Interimsanalyse

IA3 = dritte Interimsanalyse

IA4 = vierte Interimsanalyse

IA5 = fünfte Interimsanalyse

IQR = Interquartilsabstand

ITT = Intent-to-Treat

i.v. = intravenöse Gabe

KG = Körpergewicht

KI = Konfidenzintervall

LSM = Methode kleinster Quadrate (least squares mean)

NNT = Anzahl der notwendigen Behandlungen

OS = Gesamtüberleben (overall survival)

PD-1 = programmierter Zelltod-Protein 1
(programmed cell death protein 1)

PD-L1 = programmierter Zelltod-Ligand 1
(programmed cell death ligand 1)

Q3W = alle 3 Wochen

Q6W = alle 6 Wochen

RFS = rezidivfreies Überleben (recurrence-free survival)

RMST = eingeschränkte mittlere Überlebenszeit
(Restricted Mean Survival Time)

UE = unerwünschtes Ereignis

VAS = visuelle Analogskala



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zusatz:** *Arzneil. wirks. Bestand.*: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. *Sonst. Bestand.*: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbit 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. Melanoms in d. Tumorstadien IIB, IIC od. III nach vollständ. Resektion b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. In Komb. m. Platin-basierter Chemother. zur neoadjuvanten u. anschließend als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenzarzinoms (NSCLC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. NSCLC m. hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion u. Platin-basierter Chemother. b. Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemtrexod u. Platin-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollen vor der ebenfalls e. auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. In Komb. m. Pemtrexod u. Platin-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms (MPM) b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen e. autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther., wenn e. auto-SZT nicht in Frage kommt. In Komb. m. Enfortumab vedotin zur Erstlinienbehandl. d. nicht resezierbaren od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw. d. nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. e. kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms d. Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) u. e. Fortschreiten d. Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. In Komb. m. Lenvatinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen RCC b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. RCC m. erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie od. nach Nephrektomie u. Resektion metastasierter Läsionen b. Erw. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); Kolorektalkarzinom (CRC): Als Monother. d. CRC m. MSI-H od. m. e. dMMR wie folgt b. Erw.: - zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden CRC, - zur Behandl. d. nicht resezierbaren od. metastasierenden CRC nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationsther.; Nicht-kolorektale Karzinome: Als Monother. zur Behandl. d. folgenden Tumoren m. MSI-H od. m. e. dMMR b. Erw.: - fortgeschrittenes od. rezidivierendes Endometriumkarzinom m. e. Fortschreiten d. Erkr. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt, - nicht resezierbares od. metastasierendes Magen-, Dünnarm- od. biliares Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkr. während od. nach mind. e. vorherigen Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). In Komb. m. Chemother. zur neoadjuvanten u. anchl. nach Operation als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. In Komb. m. Chemother. zur Behandl. d. lokal rezidivierenden nicht resezierbaren od. metastasierenden TNBC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) b. Erw. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasierenden Erkr. erhalten haben. In Komb. m. Carboplatin u. Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. primär fortgeschrittenen od. rezidivierenden Endometriumkarzinoms (EC) b. Erw., d. für e. system. Ther. geeignet sind. In Komb. m. Lenvatinib zur Behandl. d. fortgeschrittenen od. rezidivierenden EC b. Erw. m. e. Fortschreiten der Erkr. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt. In Komb. m. Radiochemother. (perkutane Strahlenther., gefolgt von e. Brachyther.) zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) b. Erw. d. keine vorherige definitive Ther. erhalten haben. In Komb. m. Chemother. m. od. ohne Bevacizumab zur Behandl. d. persistierenden, rezidivierenden od. metastasierenden Zervixkarzinoms m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) b. Erw. In Komb. m. Trastuzumab sowie e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierten Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In Komb. m. e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierten Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In Komb. m. Gemcitabin u. Cisplatin zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden biliares Karzinoms (BTC) b. Erw. **Gegenanz.**: Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt. od. d. Leberfunkt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufende Ther. m. Immunsuppressiva (einschl. Pat. m. solidem Organtransplantat od. allo-HSCT). **Zusätzl. b. klass. HL:** b. allo-HSCT b. klass. HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebererkrankung) beachten **Nebenw.:** *Monother.:* Sehr häufig: Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm. Dyspnoe; Husten. Diarrhö. Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Pruritus; Ausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypokalzämie. Schlaflosig. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Dysgeusie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Gastroitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Grippeähn. Erkr.; Schüttelfrost. ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Leukopenie; Immunthrombozytopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Diabetes mellitus Typ 1. Myastheniesyndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss. Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoid Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämolyt. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose; isolierte aplast. Anämie. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Enzephalitis; Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünn darmperforation; Zöliakie. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. Sjögren-Syndrom. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. *In Komb. m. Chemother. od. Radiochemother.:* Sehr häufig: Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypothyreose. Hypokalzämie; Vermind. Appetit. Schlaflosigkeit. Periphere Neuropathie; Kopfschm.; Schwindelgef. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Ausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber; Ödeme. ALT erhöht; AST erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. Nebenniereninsuff.; Hypertyreose; Thyreoiditis. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Dysgeusie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Gastroitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Dermatitis; Erythem; trock. Haut; Übelk.; akneiforme Dermatitis; Ekzem. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Akutes Nierenvers. Grippeähn. Erkr.; Schüttelfrost. Bilirubin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Hyperkalzämie. *Gelegentl.:* Hämolyt. Anämie; Eosinophilie. Hypophysitis. Diabetes mellitus Typ 1. Enzephalitis; Epilepsie; Lethargie. Uveitis. Myokarditis; Perikarditis; Perikarderguss. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoid Keratose; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. *Selten:* Immunthrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Myastheniesyndrom; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch). Exokrine Pankreasinsuffizienz; Dünn darmperforation; Zöliakie. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. Sjögren-Syndrom. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. *In Komb. m. Axitinib od. Lenvatinib:* Sehr häufig: Harmswegsinfektionen. Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Dysgeusie. Hypertonie. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Ausschl.; Pruritus. Arthralgie; Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Myositis; Schm. in d. Extremitäten. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. Liase erhöht; ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Neutropenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Leukopenie. Reakt. im Zusammenhang m. e. Inf. Nebenniereninsuff.; Hypertyreose; Thyreoiditis. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypokalzämie. Schlaflosig. Schwindelgef.; periphere Neuropathie; Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Dermatitis; trock. Haut; Erythem; akneiforme Dermatitis; Alopezie. Arthritis. Nephritis. Grippeähn. Erkr.; Schüttelfrost. Amylase erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie. *Gelegentl.:* Eosinophilie. Hypophysitis. Diabetes mellitus Typ 1. Myastheniesyndrom; Enzephalitis. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss. Vaskulitis. Gastrointestinale Ulzeration. Ekzem; Psoriasis; lichenoid Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. *Selten:* Hypoparathyreoidismus. Optikusneuritis. Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Dünn darmperforation. TEN; SJS. Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* Exokrine Pankreasinsuffizienz; Zöliakie. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schüteln. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Pat. für e. Behaltl. aufgrund d. PD-L1-Tumor-Expression bzw. d. MSI-H-/dMMR-Tumorstatus, jeweils mittels e. validierten Tests bestätigt, selektieren. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wähl. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungspflichtig.**

Bitte lesen Sie vor Verordung von KEYTRUDA® die Fachinformation! Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München

MSD MedInfo: Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500, E-Mail: medinfo@msd.de

Stand: 04/2025 (RCN: 000026823-DE)