

ZUSAMMENFASSUNG DER KEYNOTE-716



Daten, die zur Zulassung geführt haben (IA1)

Signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS):
RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo: HR^a=0,65 (95 %-KI: 0,46–0,92);
p^b=0,00658^{*,14}



Reduktion des Rezidivrisikos um 38 %

Unter KEYTRUDA® vs. Placebo der ITT-Population: HR^a=0,62
(95 %-KI: 0,49–0,79) mit medianer Nachbeobachtungszeit von
39,4 Monaten (Spanne: 26,0–51,4), (IA4, explorative Analyse)^{**,15}



Bekanntes Sicherheitsprofil

Nebenwirkungen von Grad ≥3 traten bei 17,2% der Patienten unter
KEYTRUDA® vs. 5,1% unter Placebo auf. Bei 37,9% der Patienten
unter KEYTRUDA® vs. 9,5% unter Placebo traten immunvermit-
telte unerwünschte Ereignisse und Infusionsreaktionen aller Grade
auf. Bei 11,0% unter KEYTRUDA® vs. 1,2% unter Placebo traten
unerwünschte Ereignisse und Infusionsreaktionen mit Grad ≥3 auf
(IA4).^{**,15}



Flexibilität mit zwei zugelassenen Dosierungsschemata für KEYTRUDA®

Eine 30-minütige Infusion mit 200 mg Q3W oder 400 mg Q6W
als mögliche Dosierungsschemata bei Erwachsenen.^{***,1}

Sie haben die Wahl, jederzeit flexibel zwischen Q3W (200 mg) und
Q6W (400 mg) bei Erwachsenen zu wechseln.¹



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
www.msd.de

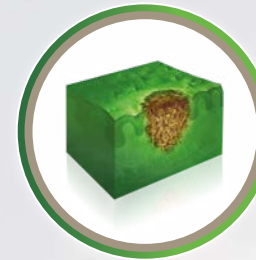
* Mediane Nachbeobachtungszeit: 14,4 Monate (IQR: 10,2–18,7) unter KEYTRUDA® und
14,3 Monate (IQR: 10,1–18,7) unter Placebo (Datenschnitt: 4. Dezember 2020)

** Mediane Nachbeobachtungszeit: 39,4 (Spanne: 26,0–51,4) Monate; Datenschnitt:
4. Januar 2023

*** 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 Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell

^b Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test



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



KEYTRUDA®.
Um die Chance auf
Heilung zu verbessern.

Daten und Fakten zur adjuvanten
Melanom-Therapie

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

DE-00C-004,59

KEYNOTE-716: STUDIE ZUR ADJUVANTEN MELANOM-THERAPIE IM STADIUM IIB/C

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

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD



Die Häufigkeit eines neu diagnostizierten malignen Melanoms hat sich in Deutschland zwischen 1970 und 2015 verfünffacht.² Ein deutlicher Anstieg der Fälle wurde um das Jahr 2008 beobachtet, nachdem ein flächendeckendes Hautkrebs-Screening in Deutschland eingeführt wurde.^{3,4} Seit 2012 ist die Erkrankungsrate bei Frauen leicht rückläufig und bei Männern etwa konstant geblieben mit einem Rückgang im Jahr 2020.⁴

Positiv ist, dass sich die Therapiesituation in den letzten Jahren durch die zielgerichtete Therapie und durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Behandlung bestimmter Stadien des vollständig resezierten Melanoms sowie beim fortgeschrittenen Melanom verbessert hat.^{5,6}

In dieser Broschüre finden Sie relevante Informationen zur Zulassungsstudie KEYNOTE-716 sowie zur **adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit KEYTRUDA®**¹, die Sie in der Therapieentscheidung unterstützen können.

Außerdem kann die Broschüre Ihnen als Stütze für ein positives Aufklärungsgespräch mit geeigneten Patienten dienen, die von einer adjuvanten Therapie des Melanoms mit KEYTRUDA® profitieren könnten.

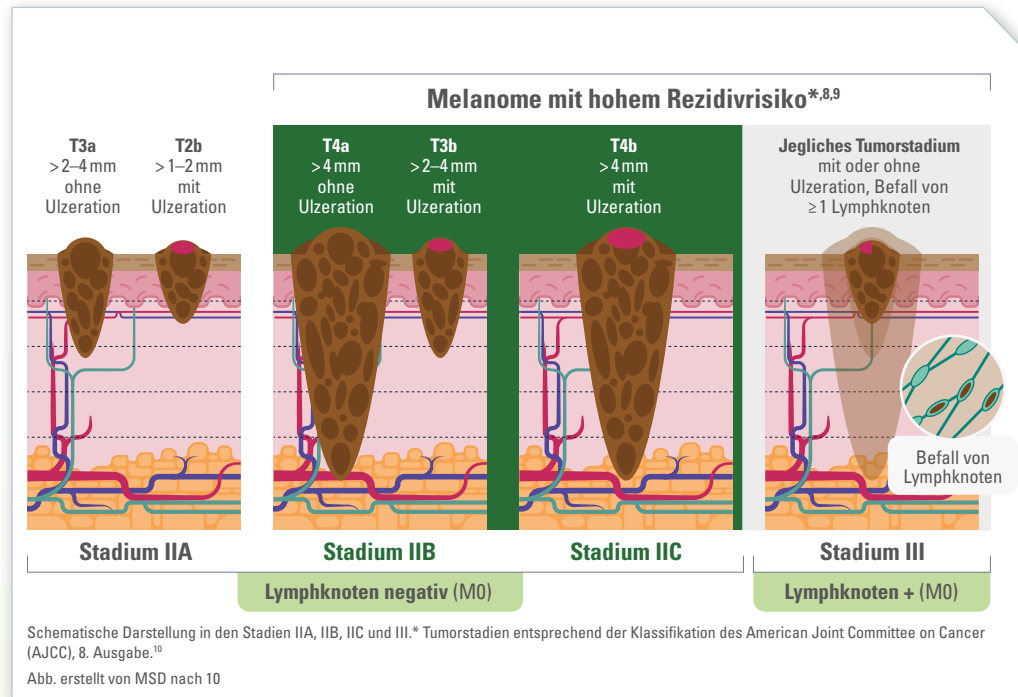


Das Melanom	4
Stadium II und III	4
Adjuvante Therapie	5
Real-World-Daten aus Deutschland	6
Prognose beim Melanom im Stadium IIB & IIC nach AJCC-8	6
Überleben nach 10 Jahren	7
Rezidivfreies Überleben	7
Melanomspezifisches Überleben	8
KEYNOTE-716	10
Studiendesign	10
Patientencharakteristika	11
Übersicht über die Interimsanalysen	12
Rezidivfreies Überleben (RFS)	14
Rezidivrisiko nach 36 Monaten	16
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), sekundärer Endpunkt	17
Fernmetastasierung	18
Sicherheitsprofil	20
Dosierung	22
Anwendung von KEYTRUDA®	24
Weitere Hinweise	24
Sicherheitsprofil von KEYTRUDA®	26
Nebenwirkungen	26
Potentielle immunvermittelte Nebenwirkungen	32
Weitere Informationen	34
TNM-Klassifikation Melanom	34
Pathologische Stadieneinteilung	37
Servicematerialien	38
Abkürzungen und Referenzen	44
Pflichttext	45



Trotz einer Resektion können die Tumorstadien II und III eines Melanoms mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden sein.⁷

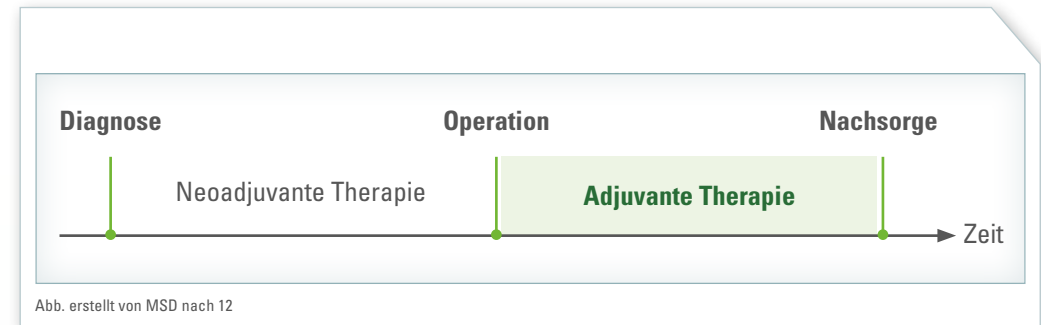
Auch Patienten mit Melanomstadium IIB und IIC können ohne positiven Befund für Lymphknotenmetastasen ein höheres Rezidivrisiko und melanomspezifische Todesfälle aufweisen als Patienten mit Melanomstadium IIIA. Desweiteren können sie ein ähnlich hohes Risiko wie Patienten im Melanomstadium IIIB aufweisen.⁷



Zur Bestimmung des Melanomstadiums und damit auch der passenden Therapie wird aktuell die TNM-Klassifikation des AJCC, 8. Edition, verwendet.¹⁰

Eine detaillierte Übersicht der TNM-Klassifikation des malignen Melanoms finden Sie auf Seite 34–37. Diese beinhaltet eine Übersicht der Tumorstadien nach Subgruppen auf Grundlage von AJCC 2017.

Die adjuvante Melanom-Therapie erfolgt nach einer Tumorresektion, welche zum Ziel hat, den Tumor vollständig zu entfernen.^{11,12}



Ziele einer adjuvanten Therapie

- Beseitigung etwaiger verbliebener Tumorzellen¹²
- Reduzierung des Rezidivrisikos¹²



Garbe C et al. 2022: Das *Central Malignant Melanoma Registry (CMMR)* in Deutschland wertete 17.544 Patienten mit primär diagnostiziertem Melanom in den Stadien I und II von 2000 bis 2015 aus zwei unabhängigen Kohorten aus. Patienten mit Melanom in den Stadien IB bis IIC wurden nur in die Analyse mitaufgenommen, wenn sie sich einer Wächterlymphknoten-Biopsie unterzogen hatten. Zunächst wurde ein explorativer Datensatz vom Dermato-Onkologischen Zentrum der Universität Tübingen von über 6.000 Patienten und anschließend ein konfirmatorischer Datensatz von über 10.000 Patienten aus 11 ausgewählten Universitätskliniken analysiert. Für beide Kohorten wurden MSS, RFS und OS ausgewertet.

Die Ergebnisse zum Überleben der beiden Kohorten wurden mit den veröffentlichten Überlebensdaten des American Joint Committee on Cancer Version 8 (AJCC-8) für Stadium I und II verglichen.

Das Überleben wurde definiert als Zeit von der Diagnose bis zum Auftreten des ersten Rezidivs (RFS) bzw. bis zum Tod aufgrund des Melanoms (MSS) bzw. bis zum Tod jeglicher Ursache und wurde zensiert nach dem letzten Zeitpunkt, von dem bekannt war, dass der Patient am Leben war.

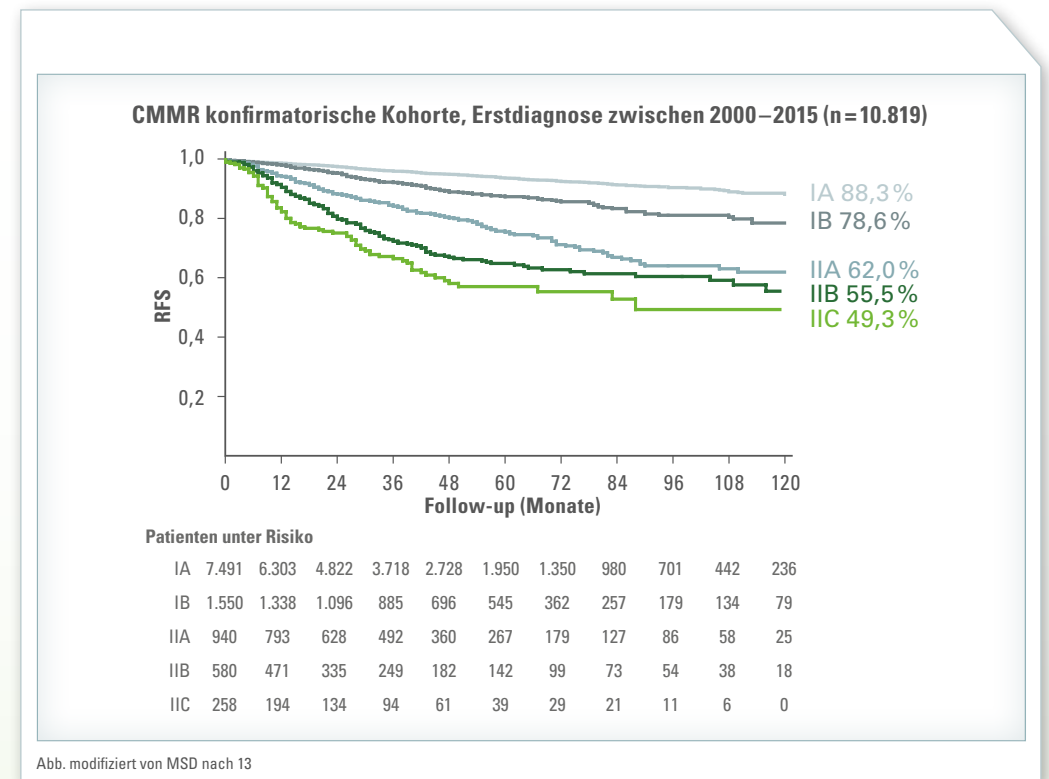
RFS, MSS und OS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, Unterschiede zwischen den Stadien wurden mit dem Log-Rank-Test ermittelt.

Gershenwald JE et al. 2017: Aufbau einer großen Datenbank mit mehr als 46.000 Patienten aus 10 Zentren weltweit, bei denen ein Melanom im Stadium I, II oder III diagnostiziert wurde (seit 1998). Das melanomspezifische Überleben wurde berechnet ab dem Datum der Melanom-Diagnose. Die MSS-Kurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Multivariable Analysen wurden mit Hilfe des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells und der rekursiven Partitionsanalyse durchgeführt.¹⁰



ÜBERLEBENS DATEN ABHÄNGIG VOM MELANOM-STADIUM (GARBE C ET AL. 2022)*,13

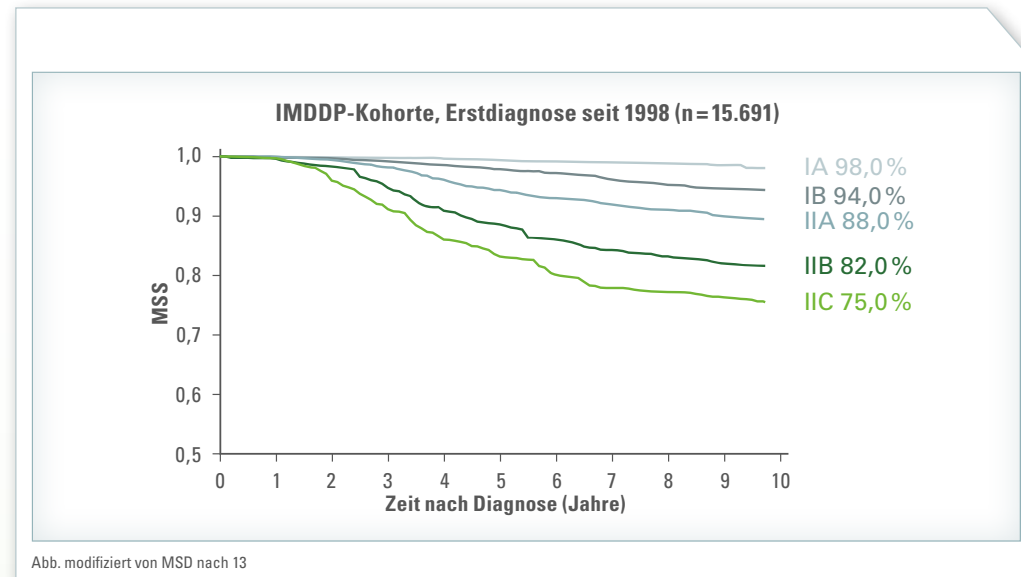
Rezidivfreies Überleben



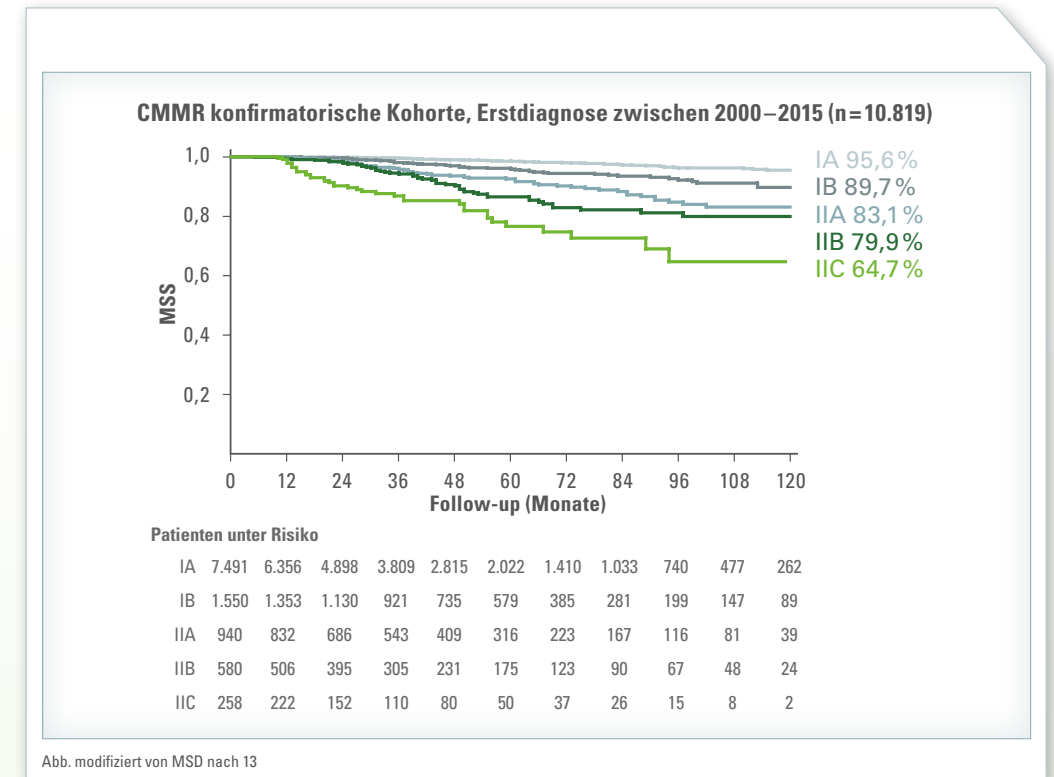


ÜBERLEBENS DATEN ABHÄNGIG VOM MELANOM-STADIUM (GARBE C ET AL. 2022)¹³

Melanomspezifisches Überleben*



Melanomspezifisches Überleben*



Die MSS-Rate nach 10 Jahren betrug für das Stadium IIB 82,0% (95%-KI: k. A.) in der IMDDP-Kohorte gegenüber 79,9% (95%-KI: 74,2–85,6) in der konfirmatorischen CMMR-Kohorte. Im Stadium IIC waren es 75,0% (95%-KI: k. A.) in der IMDDP-Kohorte gegenüber 64,7% (95%-KI: 51,6–77,8) in der konfirmatorischen CMMR-Kohorte.¹³



Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten ≥ 12 Jahre mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB oder IIC¹⁴

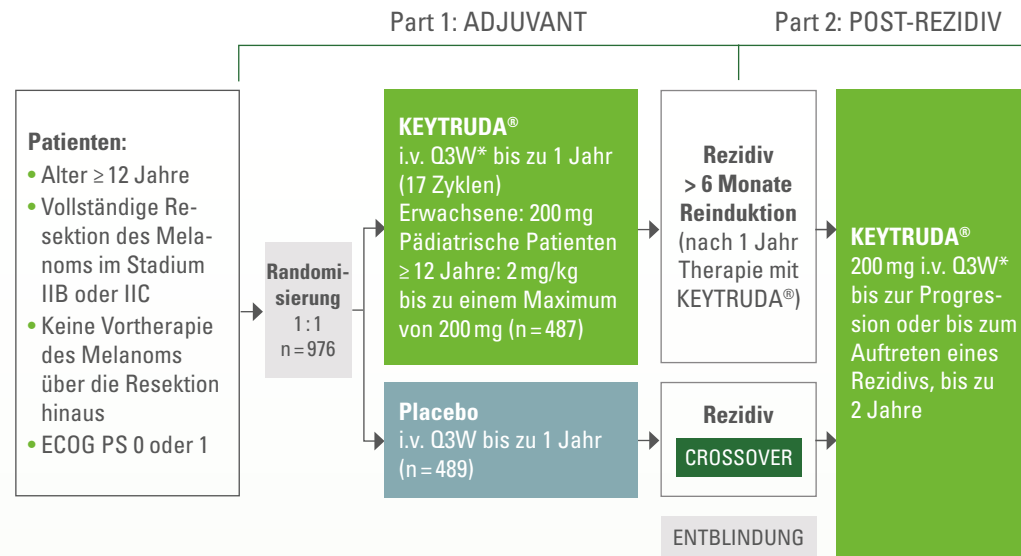


Abb. modifiziert von MSD nach 14

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

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200mg alle 3 Wochen oder 400mg 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 2mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

** 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



PATIENTEN – BASELINE-CHARAKTERISTIKA (IA4)*,15

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | ITT-Population | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)

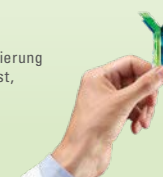
	KEYTRUDA®** n=487	Placebo** n=489
Alter, Median (Spanne), Jahre	60 (16–84)	61 (17–87)
≥ 65 Jahre	184 (37,8)	194 (39,7)
Männlich	300 (61,6)	289 (59,1)
ECOG PS 0	454 (93,2)	452 (92,4)
T-Kategorie		
T3b	200 (41)	201 (41)
T4a	113 (23)	116 (24)
T4b	172 (35)	172 (35)
Krebsstadium^a		
IIB	309 (63,4)	316 (64,6)
IIC	171 (35,1)	169 (34,6)

Tab. modifiziert von MSD nach 15

* Datenschnitt: 4. Januar 2023

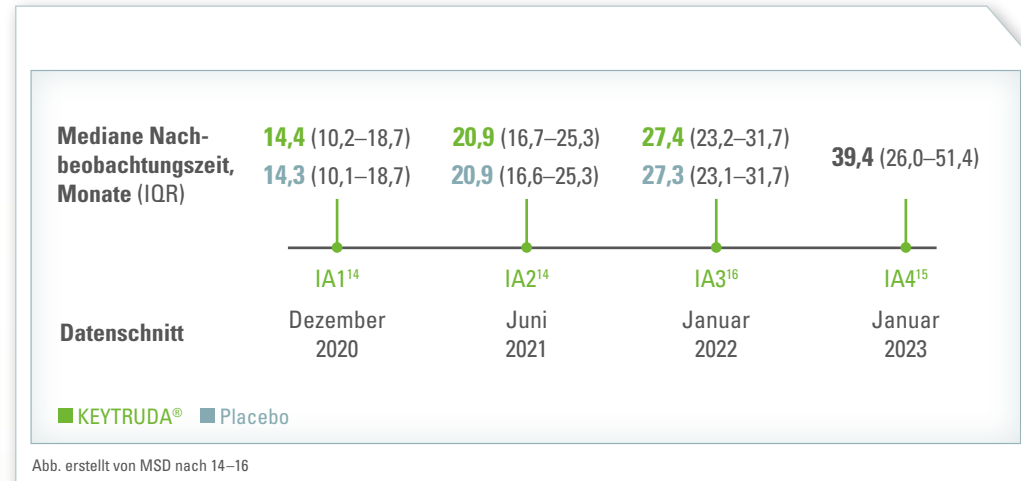
** Werte sind n (%), sofern nicht anders angegeben.

^a Patienten, die die Einschlusskriterien nach der Randomisierung nicht erfüllten, wurden als Protokollabweichungen erfasst, aber dennoch in die ITT-Population aufgenommen.





TIMELINE DER INTERIMSANALYSEN DER KEYNOTE-716



Interimsanalyse IA1¹⁴

Mediane Nachbeobachtungszeit: 14,4 Monate (IQR: 10,2–18,7) unter KEYTRUDA® und 14,3 Monate (IQR: 10,1–18,7) unter Placebo (Datenschnitt: 4. Dezember 2020)

Daten, die zur Zulassung geführt haben:

Signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS).
RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo: **HR^a=0,65** (95 %-KI: 0,46–0,92);
p^b=0,00658

Interimsanalyse IA2 (explorative Analyse)¹⁴

Mediane Nachbeobachtungszeit: 20,9 Monate (IQR: 16,7–25,3) unter KEYTRUDA® und 20,9 Monate (IQR: 16,6–25,3) unter Placebo (Datenschnitt: 21. Juni 2021)

RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo: **HR^a=0,61** (95 %-KI: 0,45–0,82); **p^b=0,00046**

Interimsanalyse IA3¹⁶

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 2022)

RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo (explorative Analyse):
HR^a=0,64 (95 %-KI: 0,50–0,84)

DMFS (sekundärer Endpunkt) unter KEYTRUDA® vs. Placebo:
HR^a=0,64 (95 %-KI: 0,47–0,88); **p^b=0,00292**

Interimsanalyse IA4 (explorative Analyse)¹⁵

Mediane Nachbeobachtungszeit: 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4) (Datenschnitt: 4. Januar 2023)

RFS unter KEYTRUDA® vs. Placebo: **HR^a=0,62** (95 %-KI: 0,49–0,79)

DMFS (sekundärer Endpunkt) unter KEYTRUDA® vs. Placebo:
HR^a=0,59 (95 %-KI: 0,44–0,79)

- Die **KEYNOTE-716 gilt als Practice-Changing-Studie**, die erstmals den Nutzen einer adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie bei der Verringerung des Rezidivrisikos bei Patienten mit reseziertem **Hochrisiko-Melanom** in den Stadien IIB und IIC gezeigt hat.¹
- Aufgrund früherer Ergebnisse der KEYNOTE-716 (Zulassungsdaten der Interimsanalyse 1) wurde Pembrolizumab in der NCCN-Leitlinie und der ESMO-MCBS mit der **höchsten Evidenzstufe bzw. dem höchsten Empfehlungsgrad*** empfohlen.^{5,6}
- Die Ergebnisse der Interimsanalyse 4 (IA4) mit den **längsten Nachbeobachtungsdaten** in diesem klinischen Umfeld bestätigen den Paradigmenwechsel in der Behandlung des Melanoms in den Stadien IIB und IIC, der durch die KEYNOTE-716 eingeleitet wurde.¹⁵

* **NCCN-Kategorie 1:** Basierend auf einem hohen Evidenzgrad besteht ein einheitlicher NCCN-Konsens, dass die Intervention/Therapie angemessen ist.⁶
ESMO-MCBS, Empfehlungsgrad A: Die höchsten Empfehlungsgrade für Therapien mit kurativer Absicht lauten A und B. Sie weisen auf einen erheblichen klinischen Nutzen hin.⁵
^a Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell
^b Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test





REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN (RFS) – INTERIMSANALYSE 4 (IA4)

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | ITT-Population | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)** | explorative Analyse^{15,17}

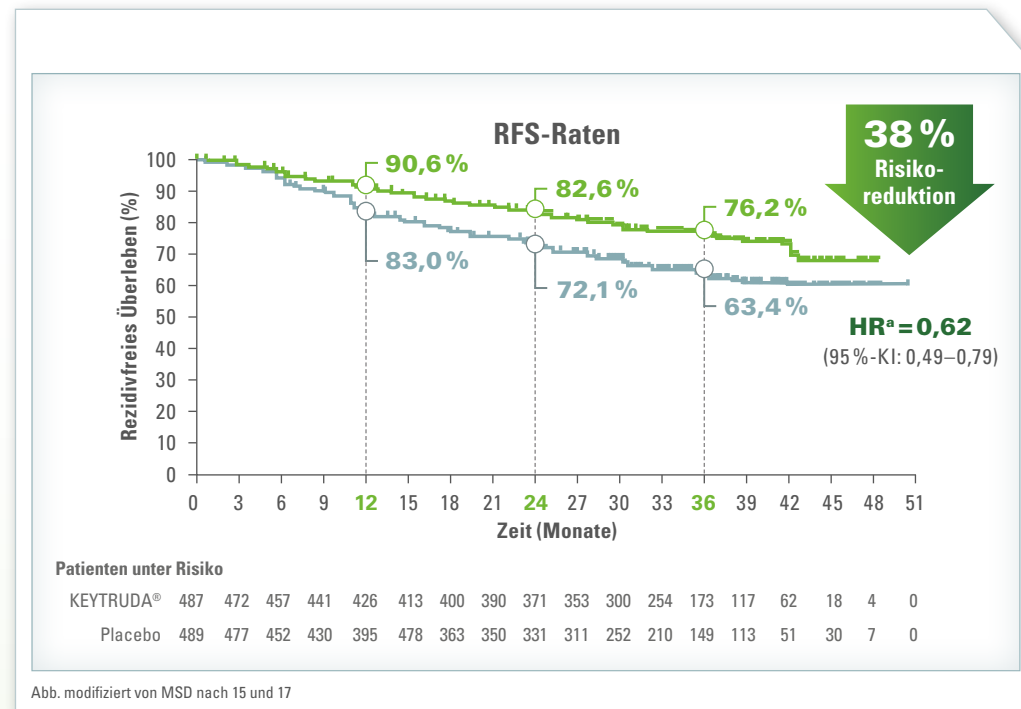


Abb. modifiziert von MSD nach 15 und 17

Zulassungsrelevante Daten¹⁴

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

* 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

Datenschnitt: 4. Dezember 2020

a Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell

b Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

RFS* IN DEN BISHERIGEN ANALYSEN DER KEYNOTE-716 (IA1–IA3):

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | ITT-Population

Signifikante Analyse	Explorative Analyse	
IA1 ^{#,14}	IA2 ^{##,14}	IA3 ^{###,16}
35 % Risikoreduktion HR^a = 0,65 (95 %-KI: 0,46–0,92; p ^b = 0,00658)	39 % Risikoreduktion HR^a = 0,61 (95 %-KI: 0,45–0,82; p ^b = 0,00046)	36 % Risikoreduktion HR^a = 0,64 (95 %-KI: 0,50–0,84)

Der anhaltende Vorteil des RFS in der Interimsanalyse 4 (IA4) 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.¹⁵

* 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 Placebo¹³

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 Placebo¹³

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 Placebo¹⁷

a Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell

b Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test



REZIDIVRISIKO (IA4)

aufgeteilt nach Stadien und Therapie | mediane Nachbeobachtungszeit
39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)*,¹⁵

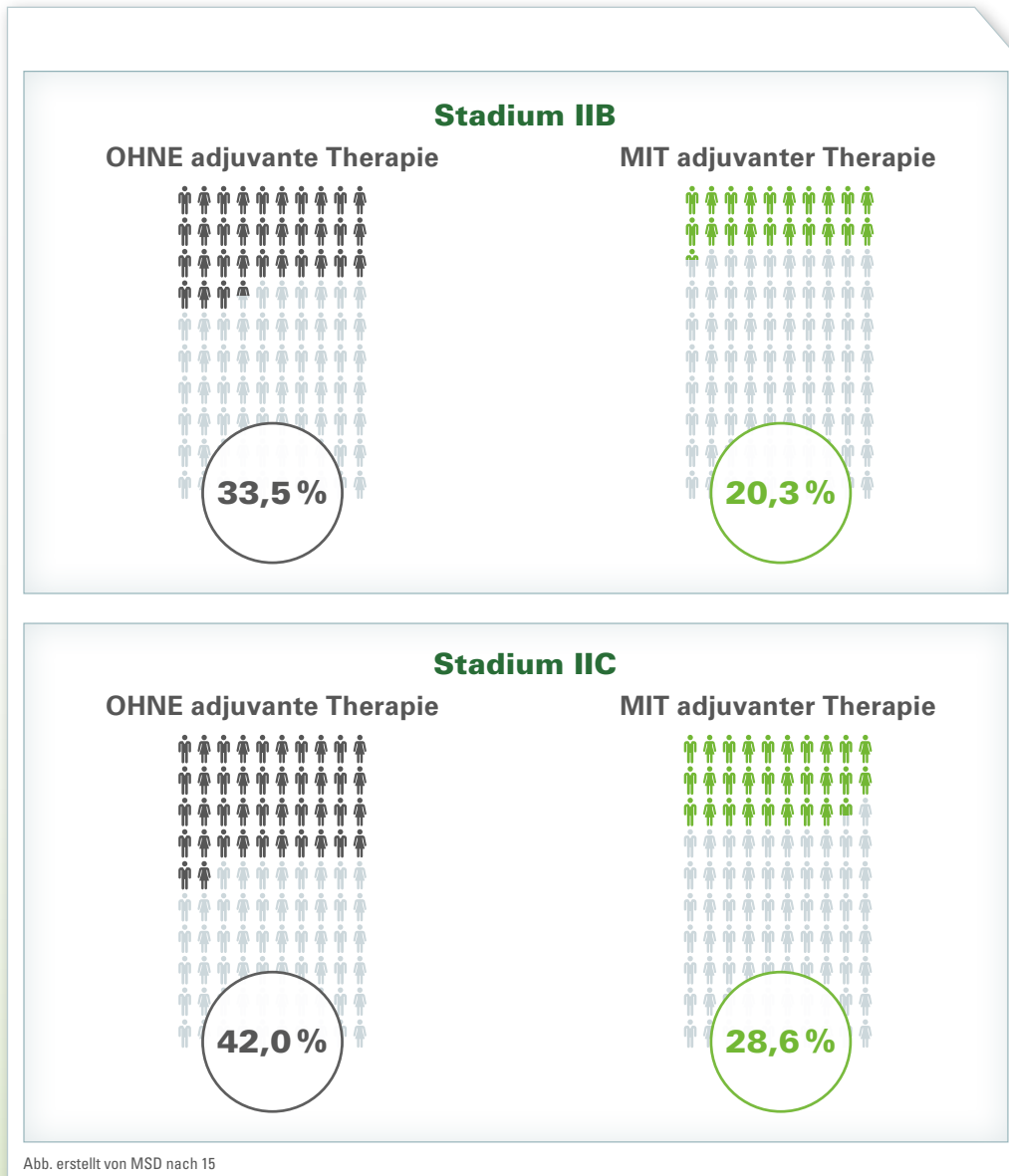
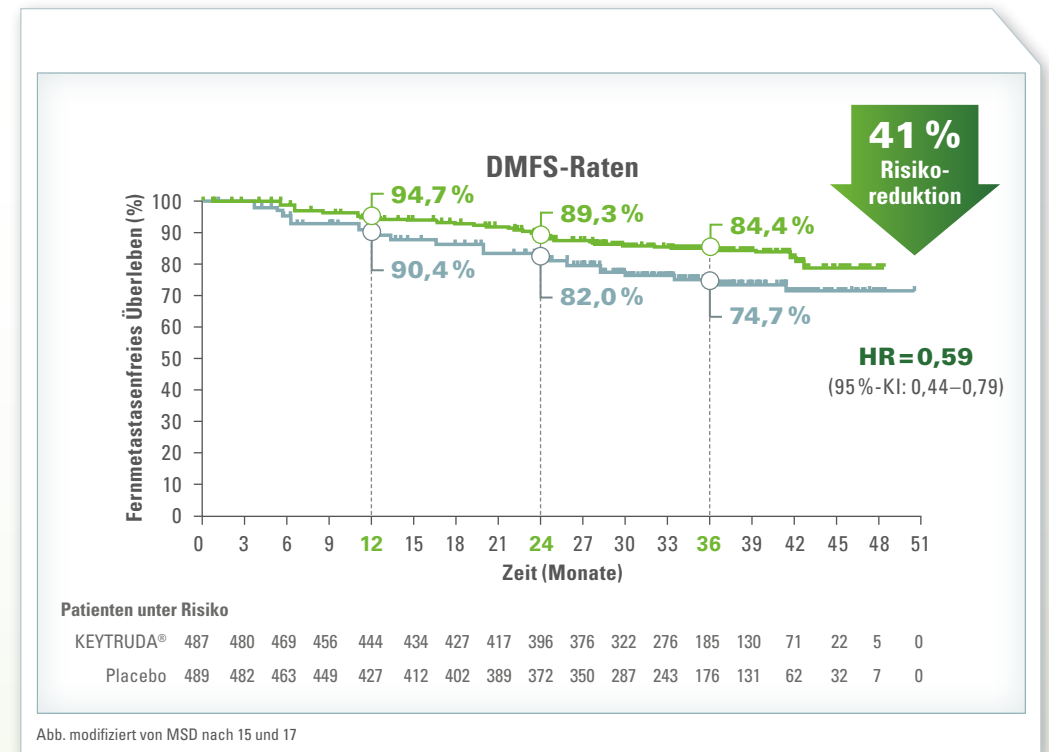


Abb. erstellt von MSD nach 15

**FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN (DMFS) –
FINALE ANALYSE (IA4), SEKUNDÄRER ENDPUNKT**

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | ITT-Population | mediane Nachbeobach-
tungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)* | explorative Analyse¹⁵



Bei Melanom-Patienten im Stadium IIB oder IIC, die mit KEYTRUDA® behan-
delt wurden, zeigte sich eine deutliche Risikoreduktion des Auftretens von
Fernmetastasen im Vergleich zu Placebo (HR=0,59 [95%-KI: 0,44–0,79]).¹⁵





REZIDIV

Ein Rezidiv kann an derselben Stelle (Lokalrezidiv) oder an einer anderen Stelle im Körper (Fernrezidiv, auch Fernmetastase) auftreten.

Häufigste Lokalisationen der ersten Fernmetastasierung (IA3, explorative Analyse)¹⁶

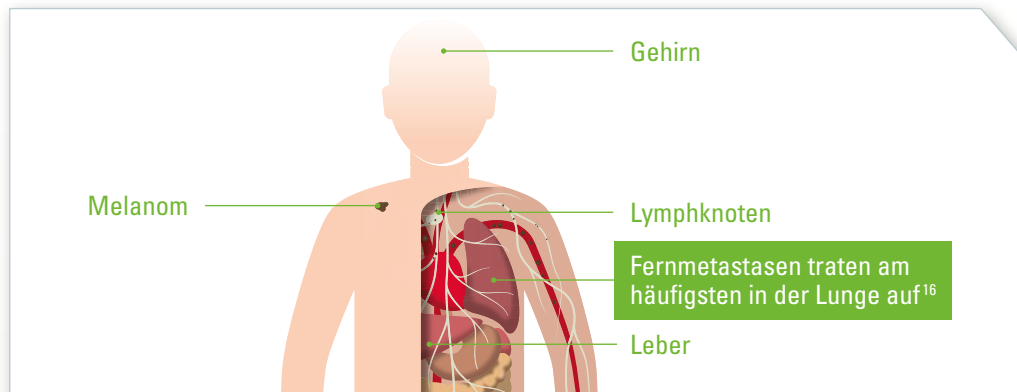


Abb. erstellt von MSD nach 16

FERNMETASTASIERUNGSMUSTER (IA3)¹⁶

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 Analyse¹⁶

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

Tab. modifiziert von MSD nach 16

LOKALISATION DER ERSTEN FERNMETASTASIERUNG (IA3)^{*,a,b,16}

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 Analyse¹⁶

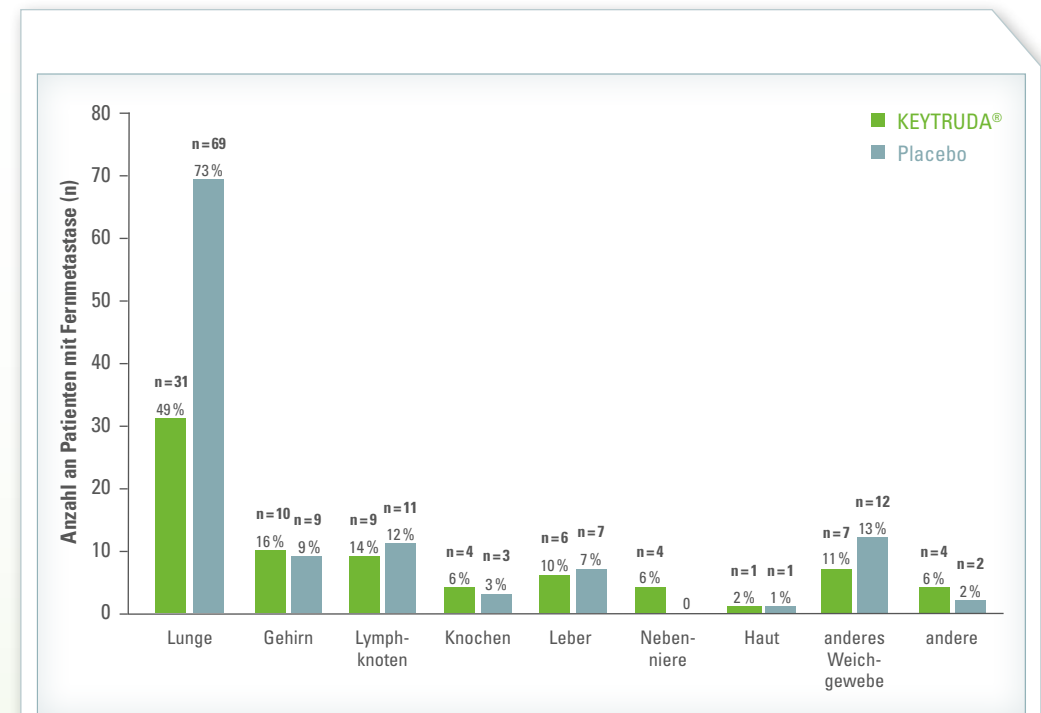


Abb. modifiziert von MSD nach 16

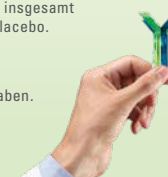
Die KEYNOTE-716 war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in Fernmetastasierungsmustern zu bewerten. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und keine Rückschlüsse gezogen werden.

* 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.





SICHERHEITSDATEN DER VIERTEN INTERIMSANALYSE (IA4)*, AS-TREATED-POPULATION^{a,15}

unter KEYTRUDA® vs. Placebo | **As-treated-Population^a** | mediane Nachbeobachtungszeit 39,4 Monate (Spanne: 26,0–51,4)¹⁵

- Nebenwirkungen alle Grade: 82,6 % (399/483) unter KEYTRUDA® vs. 63,6 % (309/486) unter Placebo
- Nebenwirkungen von Grad 3–4: 17,2 % (83/483) unter KEYTRUDA® vs. 5,1 % (25/486) unter Placebo
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs) und Infusionsreaktionen alle Grade: 37,9 % (183/483) unter KEYTRUDA® vs. 9,5 % (46/486) unter Placebo
- Immunvermittelte UEs und Infusionsreaktionen von Grad 3–4: 11,0 % (53/483) unter KEYTRUDA® vs. 1,2 % (6/486) unter Placebo

HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE BEI BESTIMMTEN ENDOKRINEN ERKRANKUNGEN (IA2)¹⁴

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^{*,14}

Patienten, n (%)	KEYTRUDA® n=483		Placebo n=486	
	Betroffene Patienten	Betroffene Patienten mit Hormonsubstitutionstherapie	Betroffene Patienten	Betroffene Patienten mit Hormonsubstitutionstherapie
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

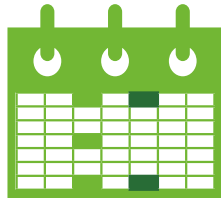
Tab. modifiziert von MSD nach 14

* Datenschnitt: 4. Januar 2023

^a Die As-treated-Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

* Datenschnitt: 21. Juni 2021





Dosierung von KEYTRUDA® bei Erwachsenen:
alle 3 Wochen (200 mg) oder
alle 6 Wochen (400 mg)



Anwendung
als intravenöse
Infusion

über



**30
Minuten**

- KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.
- Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.
- Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

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® BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN¹

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.

DOSIERUNGSINTERVALL IM VERGLEICH ZU ANDEREN IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOREN^{1,18}

Dosierungsintervalle (Wochen) ausgewählter PD-1-Inhibitoren*	Anzahl Infusionen pro Jahr
Q6W KEYTRUDA®	9
Q4W** ¹⁹	13
Q3W KEYTRUDA®	17
Q2W** ¹⁹	26

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. Nivolumab¹⁸

*** für die Anwendung von KEYTRUDA® in der Monotherapie



WEITERE HINWEISE¹

- Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren 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.
- Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 1 der Fachinformation beschrieben.
- Schwere infusionsbedingte Reaktionen, 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.
- 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.





ÜBER ALLE INDIKATIONEN¹

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 infusionsbedingte Reaktionen.
- 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 wurde im Rahmen klinischer Studien bei 4.787 Patienten mit verschiedenen Tumorarten untersucht.
- Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Anämie (53 %), Übelkeit (51 %), Ermüdung/Fatigue (35 %), Diarrhö (34 %), Obstipation (32 %), Erbrechen (29 %), verminderter Appetit (28 %), Neutropenie (28 %), Verringerung der Anzahl der Neutrophilen (26 %) und Alopezie (25 %).
- Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Schweregrad 3–5 betrug bei Patienten mit NSCLC 67 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 66 % unter alleiniger Chemotherapie, bei Patienten mit HNSCC 85 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 84 % unter Chemotherapie

Fortsetzung von Seite 26

- 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 82 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 75 % unter Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab, bei Patienten mit Magenkarzinom 75 % unter KEYTRUDA® Kombinationstherapie (Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab) und 79 % unter Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab und bei Patienten mit biliärem Karzinom 85 % unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie und 84 % 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 Erythrodysästhesie-Syndrom (26 %), Hautausschlag (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 von 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.

* 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.



ÜBER ALLE INDIKATIONEN¹

Immunvermittelte Nebenwirkungen unter KEYTRUDA® in klinischen Studien

- 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).
- KEYTRUDA® Monotherapie: 7.631 Patienten mit verschiedenen Tumorarten; KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie: 4.787 Patienten mit verschiedenen Tumorarten; KEYTRUDA® in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib bei fortgeschrittenem RCC sowie in Kombination mit Lenvatinib bei fortgeschrittenem EC: 1.456 Patienten mit fortgeschrittenem RCC oder fortgeschrittenem EC.

Fortsetzung von Seite 28

Immunvermittelte Nebenwirkungen	KEYTRUDA® 2 mg/kg Q3W, 200 mg Q3W, 10 mg/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

* 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-plattenepitheliale NSCLC (n=488)





ÜBER ALLE INDIKATIONEN¹

Immunvermittelte Nebenwirkungen unter KEYTRUDA®¹

- Folgende weitere klinisch relevante, immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis und Hypoparathyreoidismus.
- 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.
- 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.

Fortsetzung von Seite 30

- 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 (VOD, veno-occlusive disease) 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 infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter KEYTRUDA® berichtet.

Weitere Informationen zu Nebenwirkungen, zum Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie entnehmen Sie bitte der Fachinformation.¹





- Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.¹
- Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter KEYTRUDA® auf. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit KEYTRUDA®, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar.¹
- Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis KEYTRUDA® auf.¹

Immunvermittelte Nebenwirkungen am endokrinen System:¹

Hypophyse: Verdacht auf immunvermittelte Hypophysitis

Schilddrüse: Verdacht auf immunvermittelte Thyreoiditis, Hypo- oder Hyperthyreose

Nebenniere: Verdacht auf immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Weitere immunvermittelte Endokrinopathien: Typ-1-Diabetes mellitus

Sonstige Reaktionen:¹

Infusionsbedingte Reaktion

Immunvermittelte Nebenwirkungen an Organen:¹

Lunge: Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis

Herz: Verdacht auf immunvermittelte Myokarditis

Leber: Verdacht auf immunvermittelte Hepatitis

Niere: Verdacht auf immunvermittelte Nephritis

Magen-Darm-Trakt: Verdacht auf immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen an anderen Organen

Empfehlungen zum Management bei immunvermittelten Nebenwirkungen im Nebenwirkungs-Navigator:





AJCC 2017¹⁰

T	Tumordicke (mm)	Ulzeration
TX*	n. a.	n. a.
T0**	n. a.	n. a.
Tis (Melanoma in situ)	n. a.	n. a.
T1	≤ 1,0	unbekannt oder un spezifiziert
T1a	< 0,8	nein
T1b	< 0,8 0,8–1,0	ja ja oder nein
T2	> 1,0–2,0	unbekannt oder un spezifiziert
T2a	> 1,0–2,0	nein
T2b	> 1,0–2,0	ja
T3	> 2,0–4,0	unbekannt oder un spezifiziert
T3a	> 2,0–4,0	nein
T3b	> 2,0–4,0	ja
T4	> 4,0	unbekannt oder un spezifiziert
T4a	> 4,0	nein
T4b	> 4,0	ja

Tab. modifiziert von MSD nach 10

* TX: Die Dicke des Primärtumors kann nicht beurteilt werden (z. B. Diagnose durch Kürettage)

** T0: Kein Nachweis eines Primärtumors (z. B. unbekannter Primärtumor oder vollständig zurückgebildetes Melanom)

AJCC 2017¹⁰

N	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikro-satelliten-metastasen
NX	Regionale Knoten nicht beurteilt (z. B. keine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie [SLN] durchgeführt, regionale Lymphknoten wurden zuvor aus einem anderen Grund entfernt); Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (d. h. durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	nein
N1c	ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	ja
N2	2 oder 3 metastatisch befallene Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	2 oder 3 klinisch okkulte (d. h. durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	nein
N2b	2 oder 3, von denen mindestens einer klinisch festgestellt wurde	nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	ja
N3	≥ 4 oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten oder eine beliebige Anzahl von In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikro-satellitenmetastasen mit ≥ 2 tumorbefallenen Knoten oder eine beliebige Anzahl von verbackenen Knoten ohne oder mit In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥ 4 klinisch okkult (d. h. durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	nein
N3b	≥ 4, von denen mindestens einer klinisch festgestellt wurde, oder das Vorhandensein einer beliebigen Anzahl von verwachsenen Lymphknoten	nein
N3c	≥ 2 klinisch okkult oder klinisch nachgewiesen und/oder Vorhandensein einer beliebigen Anzahl verwachsener Lymphknoten	ja

Tab. modifiziert von MSD nach 10





AJCC 2017¹⁰

M	Anatomische Lokalisation	LDH-Serum-Level*
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	n. a.
M1	Nachweis einer Fernmetastasierung	
M1a	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inkl. Muskeln und/oder nicht-regionären Lymphknoten	nicht erfasst oder nicht spezifiziert
M1a(0)		nicht erhöht
M1a(1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen in der Lunge mit oder ohne Lokalisation gemäß M1a	nicht erfasst oder nicht spezifiziert
M1b(0)		nicht erhöht
M1b(1)		erhöht
M1c	Viszerale Fernmetastasen außerhalb des ZNS mit oder ohne Lokalisation gemäß M1a oder M1b	nicht erfasst oder nicht spezifiziert
M1c(0)		nicht erhöht
M1c(1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen im ZNS mit oder ohne Lokalisation gemäß M1a, M1b oder M1c	nicht erfasst oder nicht spezifiziert
M1d(0)		nicht erhöht
M1d(1)		erhöht

Tab. modifiziert von MSD nach 10

AJCC 2017¹⁰

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0 T1a/T1b/T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/N1c/N2b N1a–N2b	M0 M0 M0
IIIC	T0 T1a–T3a T3b/T4a T4b	N2b–c/N3b–c N2c/N3a–c ≥N1 N1a–N2c	M0 M0 M0 M0
IIID	T4b	N3a–c	M0
IV	Any T, Tis	jedes N	M1
			M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen vorhanden

Tab. modifiziert von MSD nach 10





WIE KANN DIE PATIENTENAUFKLÄRUNG ERFOLGREICH GESTALTET WERDEN?

Unterstützende Materialien für das Gespräch mit Ihren Patienten

Erklärvideo für Ihre Patienten: Wirkmechanismus adjuvanter Therapien beim Melanom

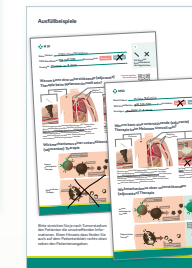
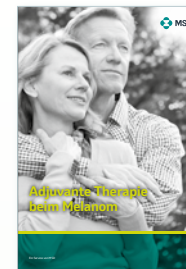


Dieses Video bietet Einblicke über moderne Behandlungsmöglichkeiten in der adjuvanten Therapie, insbesondere durch immunonkologische und zielgerichtete Ansätze. Es erklärt Ihren Patienten zudem anschaulich den Wirkmechanismus dieser Therapien und wie sie gezielt gegen Krebszellen vorgehen. Das Video kann während dem Patientengespräch gezeigt werden, um die Aufklärung unterstützen.

https://www.youtube.com/watch?v=7n_wud0ydzc&t=12s



Abreißblock für Informationen zur adjuvanten Therapie beim Melanom

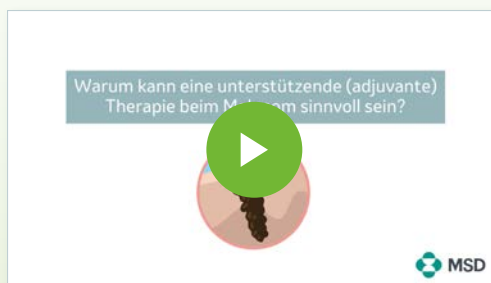


In dem Abreißblock finden sich wichtige Informationen zur adjuvanten Therapie im Stadium IIB, IIC oder III sowie Visualisierungen der Wirkmechanismen einzelner Therapieoptionen. Die während des Gesprächs individuell ausgefüllten Seiten können Sie den Patienten im Anschluss mitgeben.

<https://www.msconnect.de/products/keytruda/formular-relevanz-der-adjuvanten-therapie-einfach-erklart/>



Erklärvideo: Warum kann eine adjuvante Therapie beim Melanom sinnvoll sein?

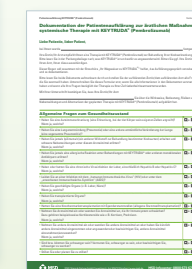


In diesem Video wird Betroffenen erklärt, warum im Stadium IIB/C eine adjuvante Therapie sinnvoll sein kann und wie sie funktioniert.

https://www.youtube.com/watch?v=um2HwAw_vu0&t=1s



Aufklärungsbogen für Patienten



Der Aufklärungsbogen unterstützt Sie dabei, sich auf das Aufklärungsgespräch vorzubereiten und dieses zu dokumentieren. Er kann zudem zum Informationsaustausch mit Ihren Patienten beitragen und hilft, relevante Details für eine fundierte Dokumentation festzuhalten.

<https://www.msconnect.de/products/keytruda/formular-patientenaufklaerung/>





WIE KANN DIE PATIENTENAUFKLÄRUNG ERFOLGREICH GESTALTET WERDEN?

Vor, während und nach der Therapie mit KEYTRUDA®

Flyer: Routine-Laboruntersuchungen



Der Flyer beinhaltet Empfehlungen für Routine-Laboruntersuchungen, die vor dem Start einer KEYTRUDA®-Therapie durchgeführt werden sollten. Diese Untersuchungen tragen dazu bei, dass Ihre Patienten auf die Behandlung mit KEYTRUDA® vorbereitet sind. Wichtig zu beachten ist, dass der Flyer lediglich als Vorschlag zu verstehen ist und je nach individuellem Patientenprofil auch andere Tests erforderlich sein könnten.

<https://www.msconnect.de/products/keytruda/vor-keytruda-empfehlungen-fuer-routine-laboruntersuchungen/>



Nachsorge des malignen Melanoms

Auszug aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“
NACHSORGE DES MALIGNEN MELANOMS
 MSD Onkologie

MALIGNES MELANOM
 S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Auszug)
 8. Nachsorge (Auszug)

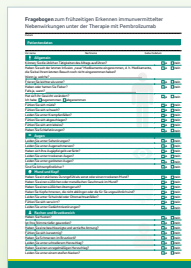
Stadium	Körperliche Untersuchung						Lymphknoten-Sonographie			Laser-SDO			Mögliche Untersuchungen		
	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10
IA	1-3	4+5	6-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-III	3-mtl.	6-mtl.	12-mtl.	6-mtl.	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	3-mtl.	3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.	6-mtl.

In dieser Übersicht finden Sie Empfehlungen zur Melanom-Nachsorge, basierend auf der S3-Leitlinie. Die Leitlinie dient als Richtlinie für die Betreuung von Patienten nach der Behandlung von Melanomen. Sie finden einen Überblick über die empfohlenen Nachsorgemaßnahmen, die auf den aktuellen Erkenntnissen und Standards basieren. Diese Informationen bieten eine praktische Orientierung, um eine qualitativ hochwertige und individuell angepasste Nachsorge für Melanom-Patienten zu ermöglichen.

<https://www.msconnect.de/services/aktuelles/s3-leitlinie-therapie-nachsorge/>



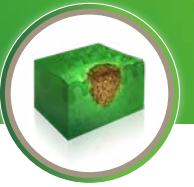
Patientenfragebogen zu Nebenwirkungen



Der Patientenfragebogen wurde entwickelt, um bei der frühzeitigen Erkennung von immunvermittelten Nebenwirkungen während einer KEYTRUDA®-Therapie zu unterstützen. Er ermöglicht es, relevante Informationen von Patienten zu sammeln, die für die Überwachung und das Verständnis möglicher unerwünschter Reaktionen wichtig sind. Der Fragebogen ist darauf ausgerichtet, kurz vor dem Arzt-Patientengespräch im Wartezimmer von den Betroffenen ausgefüllt zu werden, um eine effektive Kommunikation zwischen Ihnen und Ihren Patienten zu fördern.

<https://www.msconnect.de/products/keytruda/services/materialien/fragebogen-zu-immunvermittelten-nebenwirkungen/>





WIE KANN DIE PATIENTENAUFKLÄRUNG ERFOLGREICH GESTALTET WERDEN?

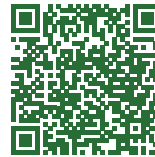
Unterstützende Materialien, die Sie Ihren Patienten mitgeben können

Material zur Früherkennung und Vorsorge



Die Broschüre gibt wichtige Hinweise zur aktiven Vorsorge und hilft bei der Selbstuntersuchung. Zudem fassen die „ABCDE-Regeln“ die entscheidenden Merkmale von Hautveränderungen zusammen, damit potenzielle Anzeichen frühzeitig erkannt werden können.

<https://www.msconnect.de/services/abcde-regeln-zur-melanom-frueherkennung/>



Patientenbroschüre „Krebs: Was nun?“



Diese Patientenbroschüre wurde speziell für Betroffene und deren Angehörige erstellt. Sie enthält umfassende Informationen, die für die Gesundheit und Lebensqualität relevant sind. Themen wie Psychoonkologie, Bewegung, Ernährung, Recht, Job und Geld werden verständlich und praxisnah behandelt.

<https://www.msconnect.de/therapeutic-areas/onkologie/service/download-material/patientenbroschuere-krebs-was-nun/>





ABKÜRZUNGEN:

AJCC = American Joint Committee on Cancer; **CMMR** = Central Malignant Melanoma Registry; **DMFS** = Fernmetastasenfreies Überleben (distant metastasis-free survival); **ECOG** = Eastern Cooperative Oncology Group; **GVHD** = Abstoßungsreaktion (Graft versus Host Disease); **IMDDP** = International Melanoma Database and Discovery Platform; **IQR** = Interquartilabstand (interquartile range); **ITT** = Intention-to-treat; **KG** = Körpergewicht; **KI** = Konfidenzintervall; **LDH** = Laktat-Dehydrogenase; **MSS** = Melanomspezifisches Überleben; **Q3W** = alle 3 Wochen; **Q6W** = alle 6 Wochen; **RFS** = Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival); **SJS** = schwerwiegende, Infekt- oder Arzneimittel-bedingte Hauterkrankung (Stevens-Johnson-Syndrome); **TEN** = schwerwiegende allergische Medikamentennebenwirkung (toxische epidermale Nekrolyse); **TNM** = Klassifikation für die Einteilung solider Tumore (Tumor (T), Nodes (Lymphknoten) (N) und Metastasen (M)); **VOD** = Verschlusskrankheit von Lebervenen (veno-occlusive disease)

REFERENZEN:

- 1 Fachinformation KEYTRUDA®. Stand Dezember 2023.
- 2 Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2015/2016, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.); 12. Ausgabe, Berlin 2019.
- 3 Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. 2008. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebscreening_BAnz.pdf Zugriffen: 02. Feb.2024.
- 4 Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023.
- 5 ESCO-MCBS: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cardsform%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Pembrolizumab2. Letzter Zugriff: 19. 01. 2024.
- 6 NCCN guidelines: Melanoma: Cutaneous, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Online verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. Letzter Zugriff: 19.01.2024.
- 7 Yushak M et al. Approaches to high-risk resected stage II and III melanoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019; 39: e207-11.
- 8 Lee AY et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):939-946.
- 9 Mohr P et al. Adjuvant therapy versus watch-and-wait post surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. Melanoma Manag. 2019;6(4):MMT33.
- 10 Gershenwald et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492.
- 11 S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3 – Juli 2020, AWMF-Registernummer: 032/0240L.
- 12 Krebsinformationsdienst Deutsches Krebsforschungszentrum: ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin. Erreichbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/>; Letzter Zugriff am 19.12.2023.
- 13 Garbe C et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. J Clin. Oncol. 2022;40(32):3741-3749.
- 14 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
- 15 Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: final distant metastasis-free survival analysis in the phase 3 KEYNOTE-716 study. Oral Presentation ASCO 2023. Abstract #LBA9505.
- 16 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.
- 17 Unveröffentlichte Daten bei MSD.
- 18 Fachinformation OPDIVO®. Stand Oktober 2023.



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.: Arznei. wirts. 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. Kdrn. 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. Kdrn. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. d. nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (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. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie 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 sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdrn. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. 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. die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der 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. des RCC m. erhöhtem Rezidivrisiko 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 Kombinationstherapie; 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. Erkrank. 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-, Dünndarm- od. biläres Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach mind. e. vorheriger Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10). In Komb. m. Chemother. zur neoadjuvanten u. anschl. 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 \geq 10) b. Erw. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasierenden Erkrank. erhalten haben. In Komb. m. Lenvatinib zur Behandl. d. fortgeschrittenen od. rezidivierenden Endometriumkarzinoms (EC) b. Erw. m. e. Fortschreiten der Erkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt. In Komb. m. Chemother. m. od. ohne Bevacizumab zur Behandl. d. persistierenden, rezidivierenden od. metastasierenden Zervixkarzinoms m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) b. Erw. In Komb. m. Trastuzumab sowie e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierter Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). In Komb. m. e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierter Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). In Komb. m. Gemcitabin u. Cisplatin zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden bilären Karzinoms (BTC) bei Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. e. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränk. 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-HSZT). **Zusätzl. b. klass. HL:** B. allo-HSZT bei klass. HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplik. beobachtet) Pat. m. schwerer od. lebensbedrohli. immunverm. Nebenw. in der Anamnese. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. **Nebenw.: Monother.:** Sehr häufig: Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm. Dyspnoe. Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Pruritus; Hautausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. Häufig: Pneumonie. Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypertyreose. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef. periph. Neuropathie; Lethargie; Dysgeusie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopecie; akneiforme Dermatitis. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Leukopenie; Immuntrombozytopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myastheniesyndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoides Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. **Selten:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Enzephalitis; Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünndarmpfropfung. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; TEN; Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **In Komb. m. Chemother.:** Sehr häufig: Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypothyreose. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Schlaflosigk. Periphere Neuropathie; Kopfschm. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopecie; Pruritus; Hautausschl. Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht. Häufig: Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis; Hypertyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schwindelgefühl; Dysgeusie; Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Gastritis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; akneiforme Dermatitis; Ekzem. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Akutes Nierenvers. Ödeme; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Bilirubin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Hyperkalzämie. **Gelegentl.:** Eosinophilie. Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Enzephalitis; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoides Keratose; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. **Selten:** Hämolytische Anämie; Immuntrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Myastheniesyndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoides Keratose; Psoriasis; Vitiligo; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. SJS; Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Pat. für e. Behandl. aufgrund der PD-L1-Tumor-Expression bzw. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus, jeweils mittels eines validierten Tests bestätigt, selektieren. Zuverlässige Verhängungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung 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 Stand: 12/2023 (RCN: 000025779-DE; 000026026-DE)

