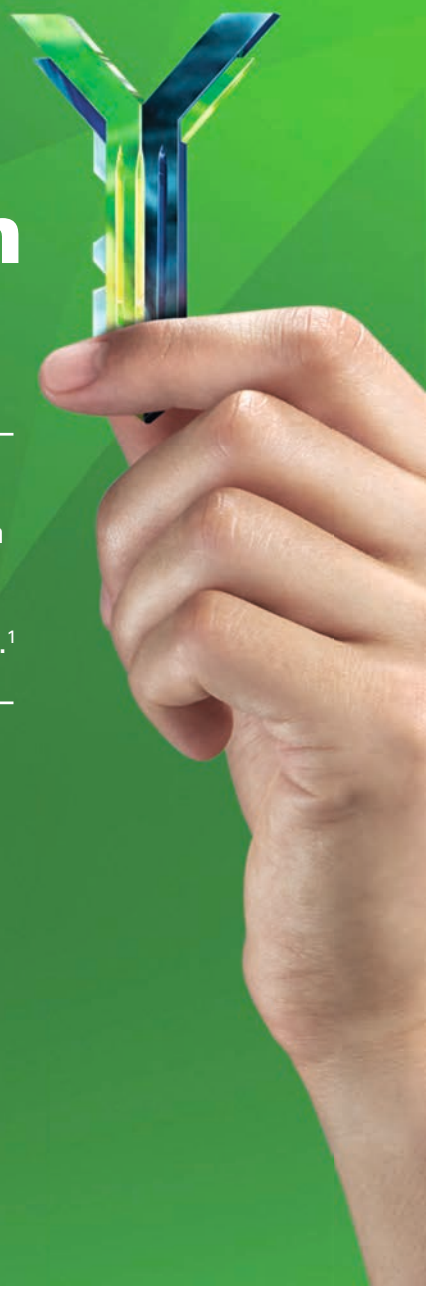
KEYTRUDA® in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms



KEYTRUDA® wies als **erste und einzige** Anti-PD-1-Behandlung in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab einen **statistisch signifikanten Überlebensvorteil** vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom (PD-L1 CPS ≥ 1) in der Erstlinie auf.[1]

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt.

MSD www.msd.de

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

KEYNOTE-826: STUDIENDESIGN[1]

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom

Haupteinschlusskriterien:
- Persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom in der Erstlinie
- Keine vorherige Chemotherapie, außer bei gleichzeitiger Anwendung als Strahlensensibilisator
- Ungeachtet der PD-L1-Tumorexpression

Hauptausschlusskriterien:
- Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Jahre erforderte
- Eine Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte

Stratifizierungsfaktoren:
- Metastasierungsstatus bei Erstdiagnose
- Entscheidung des Prüfarztes zum Einsatz von Bevacizumab
- PD-L1-Status (CPS <1 vs. CPS 1 bis <10 vs. CPS ≥10)

Randomisierung 1:1 (n=617)

(n=308) → **KEYTRUDA®** 200 mg i.v. Q3W +

(n=309) → **Placebo** i.v. +

Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b]:
Paclitaxel 175 mg/m² i.v.
+
Cisplatin 50 mg/m² i.v.
ODER
Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v.
±
Bevacizumab 15 mg/kg KG i.v.

Abb. erstellt von MSD nach 1

Wirksamkeitsendpunkte:
- **Primäre Endpunkte: PFS[d] und OS**
- **Sekundäre Endpunkte[d]: ORR und DOR**

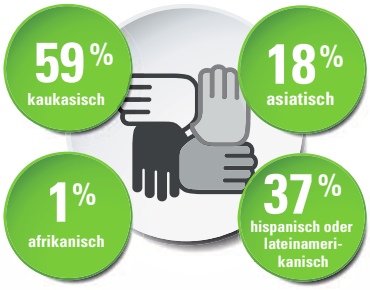
Die Behandlung mit KEYTRUDA® wurde bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-v1.1, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten fortgeführt.[c]

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Alle Studienmedikamente wurden an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Behandlungszyklus verabreicht. Cisplatin konnte an Tag 2 eines jeden 3-wöchigen Behandlungszyklus verabreicht werden. Nach Protokoll waren 6 Zyklen Chemotherapie vorgesehen. Patientinnen, die von der Chemotherapie profitierten und diese gute vertragen haben, konnten über 6 Zyklen hinaus mit Chemotherapie behandelt werden. | **c** Die Therapie unter KEYTRUDA® konnte auch nach dem gemäß RECIST-v1.1 bestätigten Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden, wenn die Patientin klinisch stabil war und der Prüfarzt einen klinischen Benefit davon in Betracht zog. Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte nach 9 Wochen, danach alle 9 Wochen im ersten Jahr, im Anschluss daran alle 12 Wochen. | **d** Nach Einschätzung des Prüfarztes gemäß RECIST-v1.1.

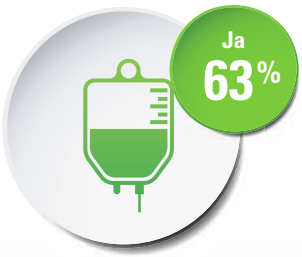
KEYNOTE-826: BASELINE-PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Population mit PD-L1 CPS ≥ 1

Ethnische Zugehörigkeit



Bevacizumab erhalten



n = 548/617 (89 %) mit PD-L1 CPS ≥ 1

Charakteristika	Prozent
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	51 (22–82)
65 Jahre oder älter	16 %
Ethnische Zugehörigkeit	
Kaukasisch	59 %
Asiatisch	18 %
Afrikanisch	1 %
Hispanisch oder lateinamerikanisch	37 %
ECOG-Status	
0	56 %
1	43 %
Bevacizumab erhalten	
Ja	63 %
Histologie	
Adenokarzinom	21 %
Adenosquamös	5 %
Persistierend oder rezidivierend mit oder ohne Fernmetastasen	
Nur vorherige Radiochemotherapie	39 %
Vorherige Radiochemotherapie plus Operation	17 %

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

ÜBERLEGENES PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (PFS)[1]

unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab bei Patientinnen mit PD-L1 CPS ≥ 1

HR[b] = 0,62 (95 %-KI: 0,50 – 0,77), p[c] < 0,0001

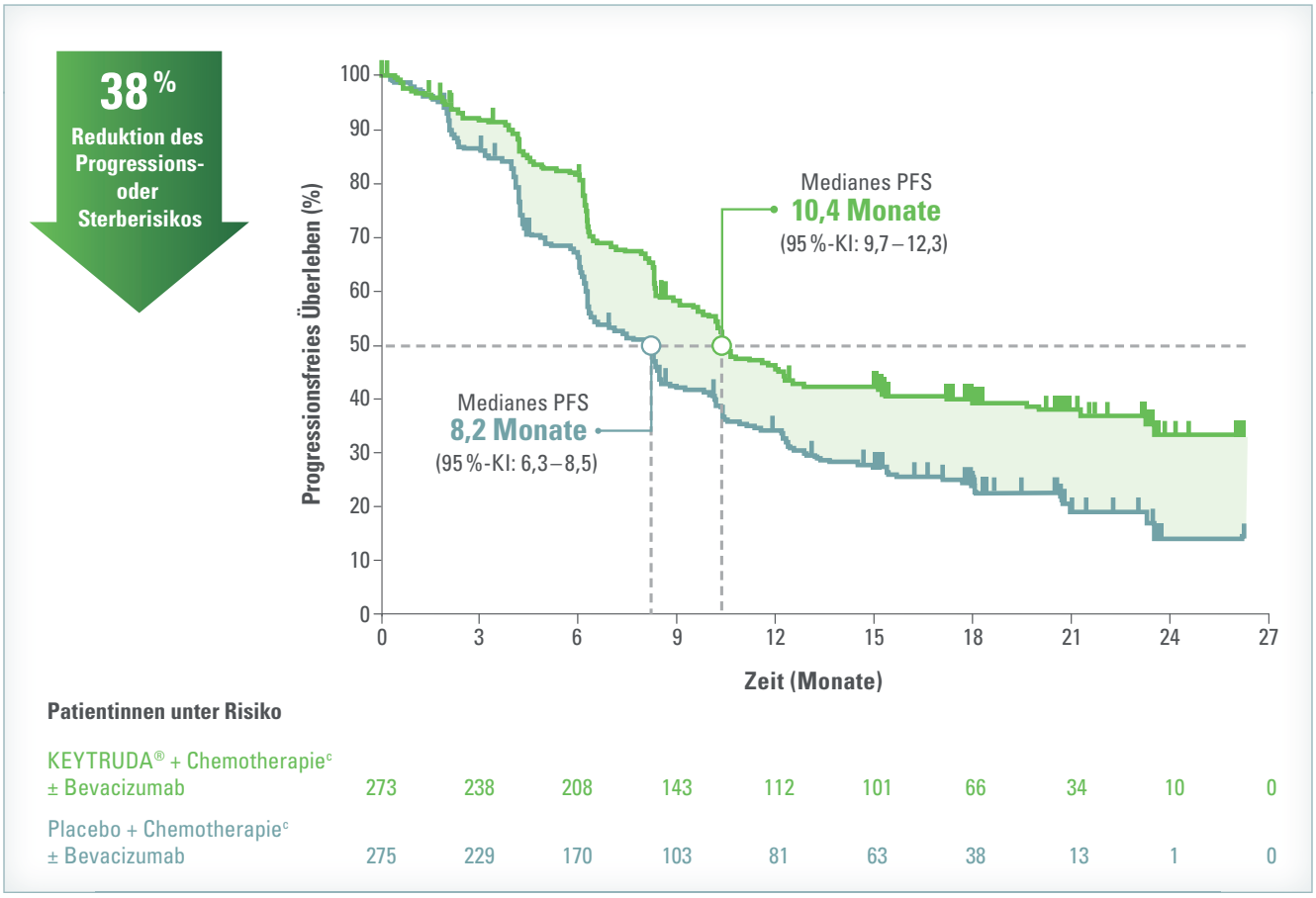


Abb. modifiziert von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA®

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,2 Monate (Spanne: 0,3 – 29,4) für die ITT-Population.
- Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis: 157/273 (58 %) unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. 198/275 (72 %) unter Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazardmodell | **c** Einseitiger p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test (im Vergleich zu einer Alpha-Grenze von 0,00144)

ÜBERLEGENES GESAMTÜBERLEBEN (OS)[1]

unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab bei Patientinnen mit PD-L1 CPS ≥ 1

HR[b] = 0,64 (95 %-KI: 0,50 – 0,81), p[c] = 0,0001

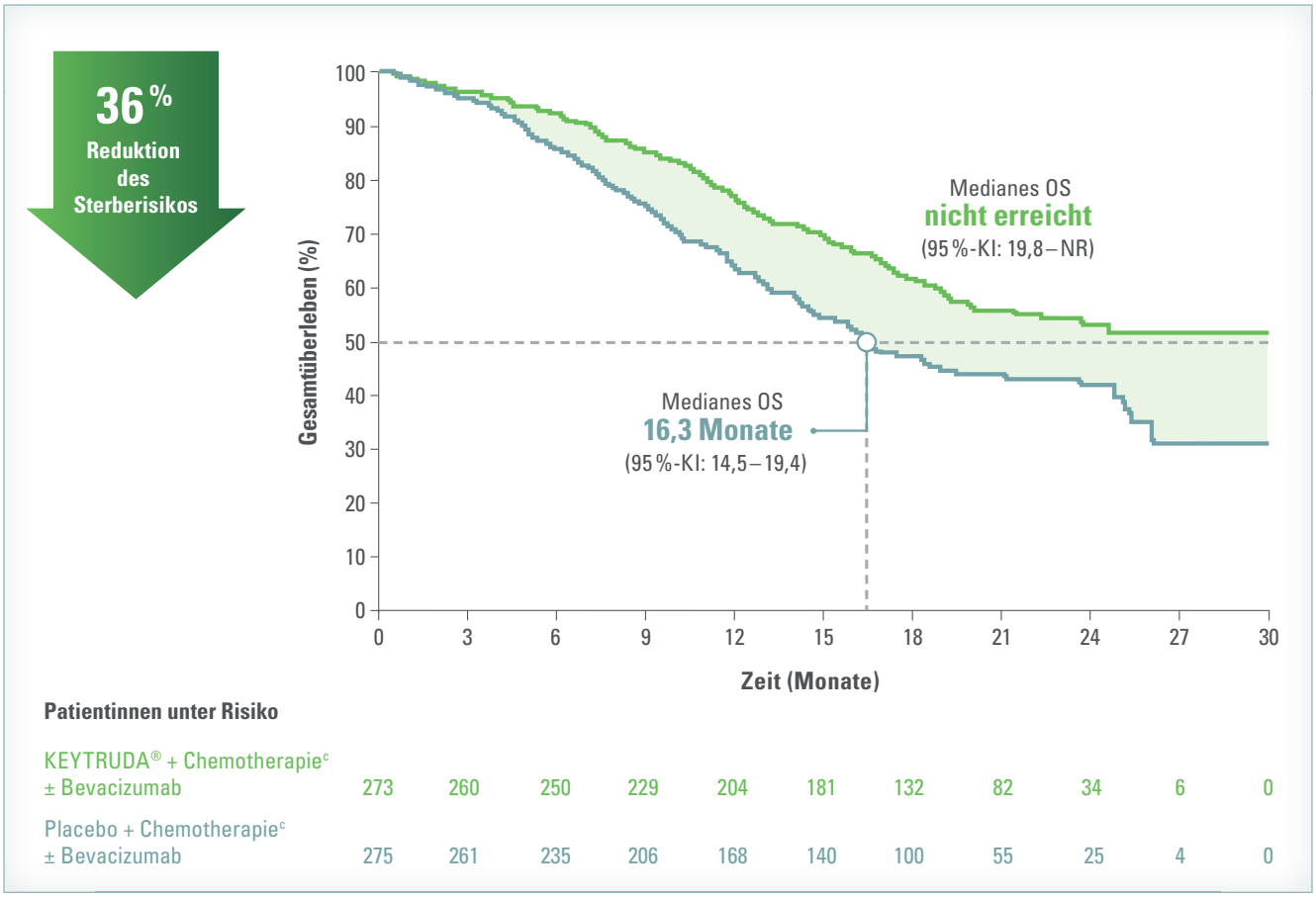


Abb. modifiziert von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA®

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,2 Monate (Spanne: 0,3 – 29,4) für die ITT-Population.
- Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis: 118/273 (43 %) unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. 154/275 (56 %) unter Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazardmodell | **c** Einseitiger p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test (im Vergleich zu einer Alpha-Grenze von 0,00549)

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

ORR UND DOR (SEK. ENDPUNKTE)[1]

unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab bei Patientinnen mit PD-L1 CPS ≥ 1

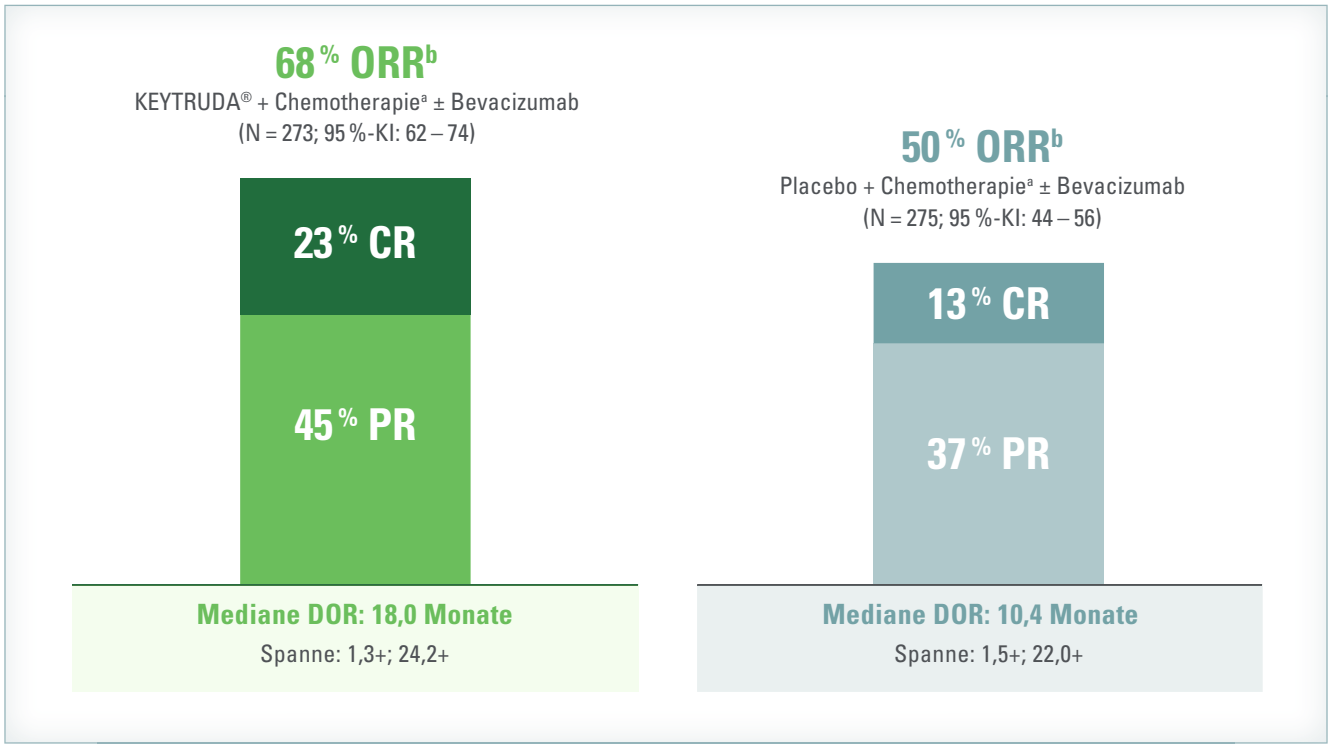


Abb. modifiziert von MSD nach Fachinformation KEYTRUDA®

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,2 Monate (Spanne: 0,3–29,4) für die ITT-Population.

„+" bezeichnet anhaltendes Ansprechen | **a** Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Ansprechen: bestes objektives Ansprechen als bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen.

KEYNOTE-826: SICHERHEITSPROFIL[1]

unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab

Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache bei ≥20 % der Patientinnen (As-treated-Population)[b]

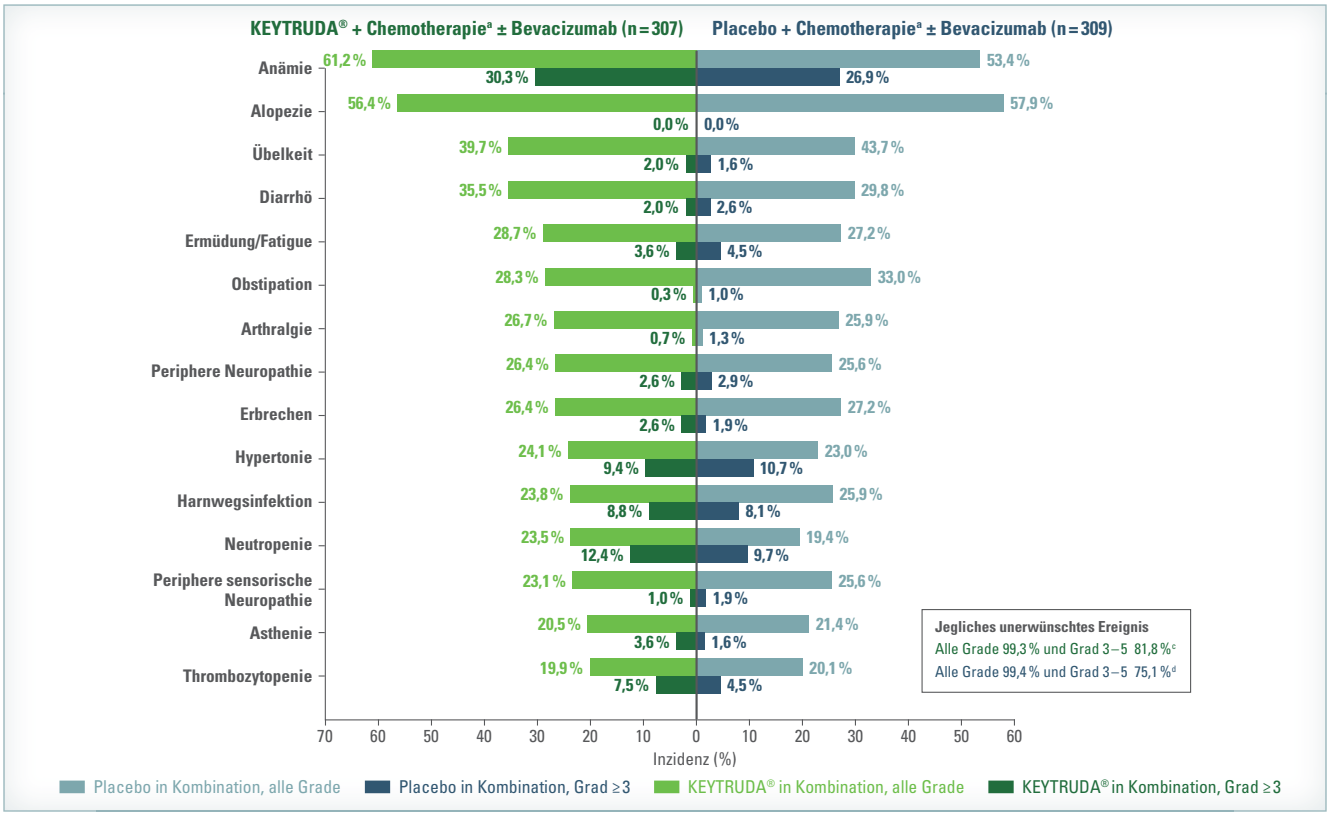


Abb. modifiziert von MSD nach 1

Potenziell immunvermittelte Nebenwirkungen, die bei ≥5 Patientinnen unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab auftraten (As-treated-Population)[e]

	KEYTRUDA®+ Chemotherapie[a] ± Bevacizumab (n=307)		Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab (n=309)	
	Alle Grade, n (%)	Grad ≥3, n (%)	Alle Grade, n (%)	Grade ≥3, n (%)
Gesamt	104 (33,9)	35 (11,4)[f]	47 (15,2)	9 (2,9)[g]
Hypothyreose	56 (18,2)	4 (1,3)	28 (9,1)	1 (0,3)
Hyperthyreose	23 (7,5)	0	9 (2,9)	1 (0,3)
Kolitis	16 (5,2)	5 (1,6)	5 (1,6)	5 (1,6)
Schwere Hautreaktionen	14 (4,6)	12 (3,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Thyreoiditis	11 (3,6)	2 (0,7)	1 (0,3)	0
Pneumonitis	6 (2,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Hepatitis	5 (1,6)	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)

Tabelle modifiziert von MSD nach 1

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Auflistung aller unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung auftraten (innerhalb von 90 Tagen für schwerwiegende UEs oder innerhalb von 30 Tagen, falls die Patientin eine neue Krebstherapie begann). Die As-treated-Population inkludierte alle Patientinnen, die randomisiert und mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten haben. Die Ereignisse sind nach abnehmender Häufigkeit in der KEYTRUDA® Gruppe aufgelistet. Die Schweregrade wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 24.0 klassifiziert. | **c** Maximal Grad 3 bei 167 Patientinnen (54,4 %), Grad 4 bei 70 Patientinnen (22,8 %) und Grad 5 bei 14 Patientinnen (4,6 %). | **d** Maximal Grad 3 bei 176 Patientinnen (57,0 %), Grad 4 bei 42 Patientinnen (13,6 %) und Grad 5 bei 14 Patientinnen (4,5 %). | **e** Potenziell immunvermittelte unerwünschte Ereignisse basierend auf einer vom Sponsor angefertigten Liste von Kriterien und ohne Rücksicht auf den Behandlungsbezug gemäß Prüfarzt. Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung auftraten (innerhalb von 90 Tagen für schwerwiegende UEs oder innerhalb von 30 Tagen, falls die Patientin eine neue Krebstherapie begann). Die As-treated-Population inkludierte alle Patientinnen, die randomisiert und mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten haben. Die Ereignisse sind nach abnehmender Häufigkeit in der KEYTRUDA® Gruppe aufgelistet. Die Schweregrade wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 24.0 klassifiziert. | **f** Eine Patientin (0,3 %) mit einem Grad-5-Ereignis (Enzephalitis). | **g** Keine Patientin mit einem Grad-5-Ereignis.

BIOMARKER[1]

Prävalenz der positiven PD-L1-Expression in Tumoren (CPS ≥ 1) in der KEYNOTE-826[b]

89 % **(n = 548/617) der Patientinnen in der KEYNOTE-826 hatten einen PD-L1-exprimierenden Tumor mit CPS ≥ 1**

Identifizieren Sie geeignete Patientinnen für die KEYTRUDA® Kombinationstherapie[c] (PD-L1 CPS ≥ 1).

Testen Sie auf PD-L1-Expression.

KEYNOTE-826

KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab (CPS ≥ 1):

ÜBERLEGENES PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

HR[d] = 0,62; 95 %-KI: 0,50 – 0,77; p[e] < 0,0001

ÜBERLEGENES GESAMTÜBERLEBEN

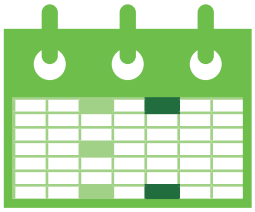
HR[d] = 0,64; 95 %-KI: 0,50 – 0,81; p[f] = 0,0001

SICHERHEITSPROFIL (As-treated-Population)

- Unerwünschte Ereignisse aller Grade traten bei 99,3 % der Patientinnen unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. 99,4 % unter Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab auf sowie Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 bei 81,8 % vs. 75,1 %.
- Immunvermittelte Nebenwirkungen aller Grade traten bei 33,9 % der Patientinnen unter KEYTRUDA® + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab vs. 15,2 % unter Placebo + Chemotherapie[a] ± Bevacizumab auf sowie immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 bei 11,4 % vs. 2,9 %.

a Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin | **b** Der PD-L1-Status (CPS < 1 vs. CPS 1 bis < 10 vs. CPS ≥ 10) war einer der Stratifizierungsfaktoren, die für die Randomisierung der Behandlung herangezogen wurden.[1] Die PD-L1-Expression wurde mittels PD-L1 IHC-22C3-pharmDx-Test ermittelt und gemäß dem CPS gemessen.[1] Der PD-L1 IHC-22C3-pharmDx ist ein immunhistochemischer Test, um geeignete Patientinnen mit bestimmten Krebsarten, wie beispielsweise beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom, für eine Behandlung mit KEYTRUDA® zu identifizieren.[2] | **c** Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin ± Bevacizumab | **d** Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazardmodell | **e** Einseitiger p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test (im Vergleich zu einer Alpha-Grenze von 0,00144) | **f** Einseitiger p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test (im Vergleich zu einer Alpha-Grenze von 0,00549)

DOSIERUNG



Dosierung von KEYTRUDA® bei Erwachsenen:

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

Anwendung als intravenöse Infusion

über

30 Minuten

ART DER ANWENDUNG

- 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.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.

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®
Pembrolizumab, MSD

WEITERE HINWEISE

- 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 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 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.
- 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.
- 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.

ÜBER ALLE INDIKATIONEN

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** (n = 1.480) betrug die Inzidenz immunvermittelter Nebenwirkungen 36,1 % jeglichen Schweregrades, davon 8,9 % Grad 3–5 und **im metastasierten Setting** (n = 5.375) 24,2 % jeglichen Schweregrades, davon 6,4 % 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 3.123 Patienten mit verschiedenen Tumorarten untersucht.
- Bei dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Anämie (55 %), Übelkeit (54 %), Ermüdung/Fatigue (38 %), Neutropenie (36 %), Obstipation (35 %), Alopezie (35 %), Diarrhö (34 %), Erbrechen (28 %) und verminderter Appetit (27 %).
- Die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Schweregrad 3–5 betrug 67 % bei Patienten mit NSCLC unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 66 % 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 und bei Patienten mit Zervixkarzinom 82 % unter einer KEYTRUDA® Kombinationstherapie und 75 % 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 %), muskuloskelettale Schmerzen (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.

ÜBER ALLE INDIKATIONEN

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: 3.123 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.

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-plattenepithelialem NSCLC (n = 488)

ÜBER ALLE INDIKATIONEN

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 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 unterstützenden 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.
- 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.

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

NOTIZEN

MSD Infocenter

Tel. 0800 673 673 673
Fax 0800 673 673 329
E-Mail infocenter@msd.de

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

REFERENZEN:

1. Colombo N et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med. 2021; 385(20): 1856–67. doi:10.1056/NEJMoa2112435.
2. Agilent Dako. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Cervical Cancer. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29257_22c3_pharmDx_cervical_interpretation_manual_us.pdf (eingesehen am 29.11.2022).

Fachinformation KEYTRUDA®, Stand September 2022

ABKÜRZUNGEN:

allo-HSZT = allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation; AUC = Fläche unter der Kurve (area under the curve); CPS = combined positive score; CR = vollständiges Ansprechen (complete response); CRC = Kolorektalkarzinom (colorectal cancer); dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz; DOR = Dauer des Ansprechens (duration of response); EC = Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GVHD = Graft-versus-Host-Krankheit; HL = Hodgkin-Lymphom; HNSCC = Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma); HR = Hazard Ratio; IHC = Immunhistochemie; ITT = intention to treat; KG = Körpergewicht; KI = Konfidenzintervall; KN = Keynote; MSI-H = hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer); ORR = Gesamtansprechrate (overall response rate)/ objektive Ansprechrate (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-1 = programmierter Zelltod-1-Rezeptor (programmed cell death protein 1); PD-L1 = programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed cell death ligand 1); PFS = progressionsfreies Überleben (progression free survival); PR = partielles Ansprechen (partial response); Q2W = alle 2 Wochen; Q3W = alle 3 Wochen; RCC = Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SJS = Stevens-Johnson-Syndrom; TEN = toxische epidermale Nekrolyse; TNBC = triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer); UE = unerwünschtes Ereignis; VOD = Lebervenenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease).

Bitte lesen Sie vor Verordnung die Fachinformation von KEYTRUDA®.

MSD

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

MSD

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. *Sonst. Bestandt.:* L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 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 Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 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 ≥ 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) ≥ 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 ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 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 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 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. biliäres Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach mind. e. vorherigen Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierten Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms od. d. HER2-negativen Adenokarzinoms d. gastroösophagealen Übergangs b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwerer 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 Komplikat. beobachtet). Pat. m. schwerer od. lebensbedrohl. 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. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Grippeähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Leukopenie; Immunthrombozytopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoide Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Enzephalitis; Myelitis; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünndarmperforation. 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:* Neutropenie; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie. Hypothyreose. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Schlaflosigkeit. Periphere Neuropathie; Kopfschm.; Schwindelgef.; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Übelk.; Diarrhö; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Hautausschl.; Pruritus. Arthralgie; muskuloskelett. Schm.; Myositis. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fieber; Ödeme. ALT erhöht; AST erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis; Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Gastritis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Ekzem. Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Akutes Nierenvers. Grippeähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. Kreatinin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Eosinophilie. Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Enzephalitis; Epilepsie. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoide Keratose; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämolytische Anämie; Immunthrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Dünndarmperforation. 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:* Harnwegsinfektionen. Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus. Arthralgie; muskuloskelett. Schm.; Myositis; Schm. in d. Extremitäten. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. Lipase erhöht; ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Neutropenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Leukopenie. Infusionsbed. Reakt. Nebenniereninsuff.; Hyperthyreose; Thyreoiditis. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. 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. Grippeähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. Amylase erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie. *Gelegentl.:* Eosinophilie. Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Enzephalitis. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss. Vaskulitis. Gastrointestinale Ulzeration. Ekzem; lichenoide Keratose; Psoriasis; Vitiligo; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. *Selten:* Hypoparathyreoidismus. Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Dünndarmperforation. TEN; 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 Verhütungsmethode 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
MSD Infocenter: Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de Stand: 09/2022 (RCN: 000023442-DE)

DE-PDO-00174